

Aus der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-H. Kramer)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Untersuchung der Prävalenz neuroradiologischer Schädigungsmuster  
sowie des Hirnvolumens bei Kindern  
mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom  
nach dreistufiger operativer Palliation**

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

vorgelegt von  
**Jan-Christopher Brüning**  
aus Lübecke

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Carsten Rickers

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Georg Lutter

Tag der mündlichen Prüfung: 20.09.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 24.07.2018

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	v
1 Einleitung .....	1
1.1 Hypoplastisches Linksherzsyndrom .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Diagnostik und Therapie .....	2
1.1.3 Operative Behandlung .....	3
1.2 Klinische Ergebnisse .....	7
1.3 Bildgebende Verfahren .....	11
1.4 Wissenschaftliche Zielsetzung dieser Arbeit .....	11
2 Patienten und Methoden .....	13
2.1 Patientenkollektiv .....	13
2.1.1 Risikofaktoren für pathologische ZNS-Befunde .....	13
2.2 Kontrollkollektiv .....	14
2.3 Untersuchungsmethoden .....	15
2.3.1 MRT-Datenerhebung .....	15
2.3.2 Datenanalyse .....	16
2.4 Neuroradiologischer Schädigungsscore .....	16
2.5 Digitale Kopfumfangmessung .....	18
2.6 Hirnvolumenbestimmung .....	20
2.7 Statistische Methoden .....	24
3 Ergebnisse .....	26
3.1 Patientencharakteristika .....	26
3.2 Prävalenz Neuroradiologischer Schädigungsmuster .....	27
3.2.1 Schädigungsscore .....	27
3.2.2 Risikofaktoren für neuroradiologische Schädigungen .....	30
3.3 Hirnvolumen und Kopfumfänge .....	33
3.3.1 Kopfumfänge .....	34
3.3.2 Hirnvolumen von Herzgesunden .....	35

3.3.3	Referenzkurven für Hirnvolumina .....	37
3.3.4	Hirnvolumina der HLHS-Patienten.....	39
3.3.5	Risikofaktoren für niedrige Hirnvolumina .....	41
3.4	Hirnvolumen und Schädigungsscore.....	43
3.4.1	Hirnvolumen der HLHS-Patienten mit unterschiedlichen Schädigungsmustern .....	44
3.4.2	Hirnvolumen der unauffälligen HLHS-Patienten und Kontrollen im Vergleich.....	46
4	Diskussion.....	50
4.1	Schädigungen des ZNS .....	50
4.1.1	Prädiktoren für höheres Schädigungsniveau .....	51
4.2	Kopfumfänge der HLHS-Patienten .....	54
4.2.1	Digitale Kopfumfangsbestimmung .....	55
4.3	Volumen der Hirnkompartimente.....	55
4.3.1	Perzentile für Hirnvolumen .....	56
4.3.2	Prädiktoren für niedriges Volumen an GM und WM.....	57
4.4	Schädigungsscore und Hirnvolumen .....	60
4.4.1	Hirnvolumen bei unterschiedlicher Schwere der Hirnverletzung .....	61
4.4.2	Volumen hirnläsionsfreier HLHS-Patienten .....	61
4.5	Limitationen der Studie .....	62
5	Zusammenfassung und Ausblick .....	64
	Literaturverzeichnis.....	66
	Abbildungsverzeichnis .....	72
	Anhang .....	75
	Danksagung.....	79
	Lebenslauf .....	81
	Veröffentlichung .....	82

## Abkürzungsverzeichnis

AA	Aortenklappenatresie
AS	Aortenklappenstenose
ASD	Vorhofseptumdefekt
BT-Shunt	Blalock-Taussig-Shunt
cMRT	Kraniale Magnetresonanztomographie
CSF	Cerebrospinale Flüssigkeit/ Hirnliquor
CPB	Kardio-pulmonaler-Bypass (cardio-pulmonary-bypass)
DA	Ductus arteriosus Botalli
DHCA	Tiefer hypothermer Kreislaufstillstand (deep-hypothermic-circulatory-arrest)
FO	Foramen ovale
GAM	<i>Generalized Additive Model</i>
GAMLSS	<i>Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape</i>
GM	Graue Hirnsubstanz
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HTX	Herztransplantation
IVC	Vena cava inferior
LV	Linker Ventrikel
MA	Mitralklappenatresie
MRT	Magnetresonanztomographie/ Magnetresonanztomograph
MS	Mitralklappenstenose
MPR	Multiplanare Rekonstruktion
NG	Neugeborene
PA	Pulmonalarterie(n)
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RV	Rechter Ventrikel
SPM8	Statistical Parametric Mapping 8.0
SVC	Vena cava superior
TCPC	Totale cavo-pulmonale Anastomose/ Fontan-Operation

UVH	Univentrikuläres Herz
VBM8	Voxel-based Morphometry SPM-Toolbox
WM	Weißer Hirnschicht

# **1 Einleitung**

## **1.1 Hypoplastisches Linksherzsyndrom**

### **1.1.1 Definition**

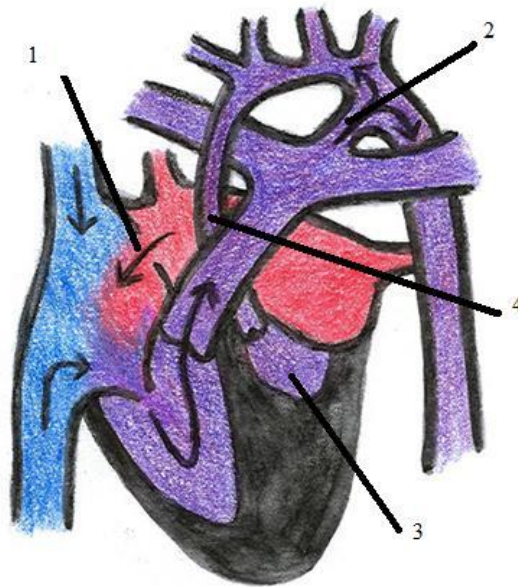
Das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) beschreibt einen schweren angeborenen Herzfehler, der mit einer Häufigkeit von 1,5 auf 10000 Lebendgeburten in Deutschland auftritt. Damit macht er 1,4 % aller angeborenen Herzfehler hierzulande aus.<sup>1</sup> Männliche Neugeborene (NG) sind dabei häufiger betroffen als weibliche.<sup>2</sup> Das HLHS ist durch seine besondere Komplexität, bei der die linke Seite des Herzens unterentwickelt ist, gekennzeichnet. Diese Unterentwicklung basiert auf einer Störung in der Embryonalperiode, die am ehesten durch einen verminderten Blutfluss über eine atretisch oder stenotische Aortenklappe bedingt ist.<sup>3</sup> Eine Hypoplasie des linken Ventrikels (LV), der Aorta ascendens und des Aortenbogens sowie Klappenveränderungen an der Mitral- und Aortenklappe sind die Folge.

Anhand dieser Klappenveränderungen in Form von Atresie oder Stenose lässt sich das Krankheitsbild in vier Subtypen unterscheiden: Mitralatresie/Aortenstenose (MA/AS), Mitralstenose/Aortenstenose (MS/AS), Mitralstenose/Aortenatresie (MS/AA) sowie Mitralatresie/Aortenatresie (MA/AA). Bei den drei erstgenannten Subtypen liegt ein hypoplastischer LV vor, der in seiner Größe variieren kann. Dieser reicht jedoch nicht aus, um eine genügende Körperperfusion zu gewährleisten. Der Subtyp MA/AA besitzt im Gegensatz dazu meist keinen linken Ventrikel.

Das HLHS ist somit ein Krankheitsbild, bei dem die Systemperfusion über den rechten Ventrikel (RV) erfolgen muss. Für das Überleben des Patienten ist dabei ein offener Ductus arteriosus Botalli (DA) und ein offenes Foramen ovale (FO) beziehungsweise ein Vorhofseptumdefekt (ASD) entscheidend. Das in der Lunge oxygenierte Blut kann so vom linken Vorhof über den ASD in den rechten Vorhof gelangen, wo es sich mit sauerstoffarmem Blut aus dem Körperkreislauf mischt. Von dort wird es über den RV in die Pulmonalarterien (PA) gepumpt und durch den DA in die Aorta und somit in den Systemkreislauf transportiert (Abbildung 1). Es handelt sich beim HLHS um einen zyanotischen Herzfehler, da auf diesem Wege auch sauerstoffarmes Blut ohne erneute Oxygenierung in den Körperkreislauf gelangen kann. Kommt es in der Neugeborenenperiode zu einem Verschluss des DA, kann eine Versorgung des Körpers mit sauerstoffreichem Blut nicht mehr ausreichend gewährleistet

werden. Dies hat zur Folge, dass die Säuglinge meist innerhalb der ersten Lebenswoche versterben.<sup>4</sup> Ein Offenhalten des DA mittels Prostaglandinen hat nur einen kurzzeitigen Effekt, da nach der Geburt durch die Umstellung des Kreislaufes der Lungengefäßwiderstand abfällt, woraus eine Hyperperfusion der Lunge mit gleichzeitiger Minderversorgung des Körperkreislaufes resultiert. Eine tödlich endende schwere Azidose mit kardiogenem Schock ist die Folge.

Ohne Behandlung war das HLHS für 25-40% aller Herztode bei NG innerhalb weniger Wochen verantwortlich.<sup>5</sup>



**Abb. 1:** Kardiale Situation bei Geburt; 1= offenes Foramen ovale; 2= offener Ductus arteriosus Botalli; 3= hypoplastischer linker Ventrikel; 4= hypoplastische Aorta; Quelle: [http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS\\_04b.jpg](http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS_04b.jpg)

### 1.1.2 Diagnostik und Therapie

Die Diagnose des HLHS kann meist schon intrauterin durch die fetale Echokardiographie zwischen der 18. und 24. Schwangerschaftswoche gestellt werden.<sup>5</sup> Mögliche Veränderungen an den Herzkammern sind hierbei besonders gut im Vierkammer-Blick zu erkennen, weshalb das HLHS eines der am häufigsten pränatal entdeckten Herzfehler darstellt.<sup>6</sup> Bei gestellter Diagnose kann eine Verlegung in spezialisierte Zentren erfolgen, um hierdurch eine optimale Versorgung der gebärenden Mutter und des NG zu gewährleisten. Durch ein solches bestmögliches Setting können die Überlebensraten und Ergebnisse einer folgenden Therapie verbessert werden.<sup>7</sup>

Wird die Diagnose nicht pränatal gestellt, so kann sich das NG durch den noch offenen DA unauffällig präsentieren. Eine zunehmende Tachypnoe sowie eine arterielle Hypotension und



ein blass-kühles Hautkolorit des NG sollten jedoch zügig eine Diagnostik mittels Farbdoppler-Echokardiographie nach sich ziehen. Mit beginnendem Verschluss des DA kann sich die Symptomatik bedingt durch eine Minderversorgung des Körpers mit oxygeniertem Blut verstärken, was den Einsatz von Prostaglandinen zum Offenhalten des DA notwendig macht. Reicht diese Therapie nicht aus, sollte über Inotropica, welche die Leistung des RV steigern, oder eine Beatmung des NG, um die Atemarbeit zu reduzieren, zur hämodynamischen Stabilisierung nachgedacht werden.<sup>5</sup>

Präsentieren sich HLHS-Patienten nach der Geburt mit einem restriktiven oder sogar intakten Vorhofseptum, ist ein ausreichender Links-rechts-Shunt auf Vorhofebene nicht mehr gewährleistet. Als Folge kann sich eine pulmonalvenöse Stauung mit Sättigungsabfällen entwickeln, die eine Intervention mittels Ballonatrioseptostomie (Rashkind-Manöver) notwendig macht. Hierbei wird das Vorhofseptum mit einem Ballonkatheter durchstoßen, um so eine künstliche Öffnung zu erzeugen, die als Links-rechts-Shunt eine Systemperfusion ermöglicht. Alternativ kommen operative Verfahren oder das Stenting des Vorhofseptums zur Anwendung.

Konnte das NG in den ersten Lebenswochen stabilisiert werden, gilt hierzulande die herzerhaltende dreistufige operative Palliation als Therapie der Wahl. Das Ziel hierbei ist es, den Körperkreislauf und den Lungenkreislauf mittels einer totalen cavo-pulmonalen Anastomose (TCPC) hintereinanderschalten, sodass eine Volumenentlastung des RV und des Gefäßbettes der Lunge eintritt.<sup>3</sup>

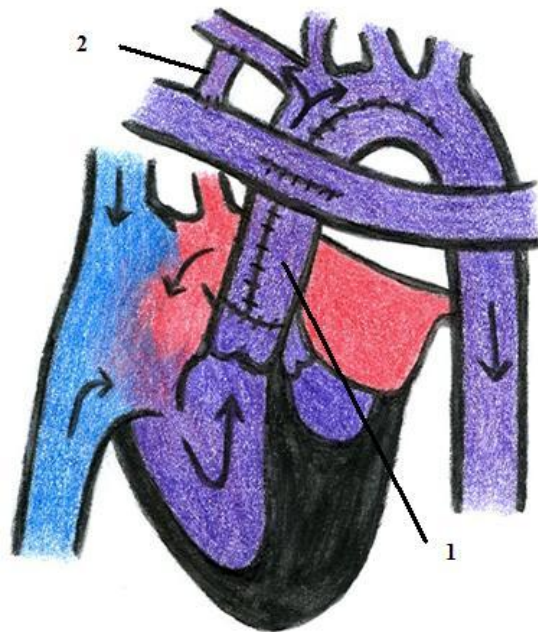
Ein, trotz optimaler Versorgung, hämodynamisch nicht stabiles Kind kann bis zur ersten Operation auch mit einem sogenannten Hybridverfahren versorgt werden. Bei diesem Verfahren erfolgt zur Reduktion des pulmonalen Blutflusses, eine beidseitige Bändelung der PA, ein Stenting des DA und ein eventuell notwendiges Rashkind-Manöver.<sup>8</sup>

Die Option einer Herztransplantation (HTX) zur Behandlung des HLHS sollte aufgrund der geringen Verfügbarkeit von Spenderorganen und den zahlreichen Komplikationen dieses Verfahrens (Abstoßungsreaktionen und Infektionen)<sup>9</sup> möglichst als Reserveverfahren für Patienten genutzt werden, bei denen keine adäquate Kreislaufsituation nach der dreistufigen Palliation vorliegt, oder eine operative Prognose schlecht ausfällt.<sup>10</sup>

### **1.1.3 Operative Behandlung**

Den ersten Schritt der operativen Palliation stellt die modifizierte Operation nach Norwood dar. Diese wurde von Norwood *et al.* in den 1980-er entwickelt, und hatte das Ziel, eine

ductusunabhängige stabile System- und Koronarperfusion bei gleichzeitiger Reduzierung und Stabilisierung des pulmonalen Blutflusses zu ermöglichen.<sup>11</sup> Hierzu wird der Pulmonalarterienstamm durchtrennt und mit der unterentwickelten Aorta zusammen ein neuer rechter Ausflusstrakt geschaffen. Diese sogenannte Neo-Aorta ermöglicht nun, dass der RV Blut direkt in den Systemkreislauf pumpen kann. Die Pulmonalklappe hat so die Funktion einer neuen Aortenklappe. Damit weiterhin Blut durch den Lungenkreislauf strömt, wird entweder eine Verbindung zwischen dem Truncus brachiocephalicus und der rechten PA ein sogenannter Blalock-Taussig-Shunt (BT-Shunt; Abbildung 2), oder mithilfe einer Goretex-Membran eine direkte Verbindung zwischen RV und linker PA, ein sogenannter Sano-Shunt, geschaffen.<sup>12</sup> Dieser erste Schritt repräsentiert nach wie vor eine der riskantesten Operationen, welchen sich HLHS-Patienten unterziehen, obwohl das Überleben dieser Kinder in den letzten Jahren deutlich gebessert werden konnte.<sup>13</sup>

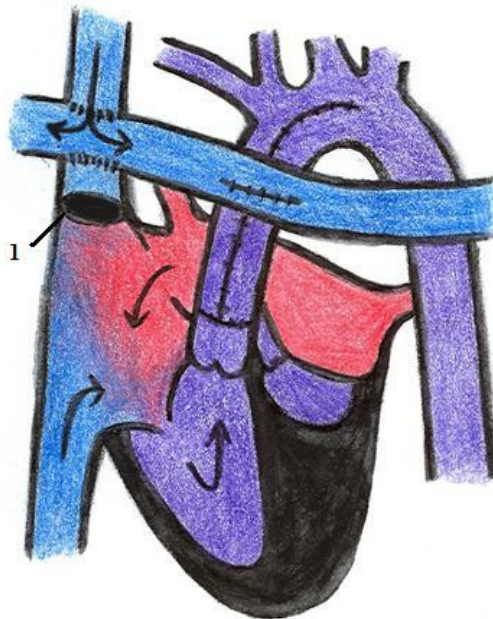


**Abb. 2:** Kardialer Zustand nach Norwood-Operation mit Schaffung einer Neo-Aorta [1] und Anlage eines aortopulmonalen Shunts [2]; Quelle: [http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS\\_Norwood04b.jpg](http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS_Norwood04b.jpg)

Der nächste operative Schritt wird im Alter von 4-6 Monaten vollzogen, wenn sich das Gewicht des Kindes verdoppelt hat und die Größe des in der Norwood-Operation geschaffenen Shunts für eine adäquate Oxygenierung nicht mehr ausreichend ist. Hier können zwei Methoden unterschieden werden: Die bidirektionale Glenn-Operation und die Hemifontan-Operation. Ziel beider Operationstechniken ist jeweils eine Verbindung zwischen

der Vena cava superior (SVC) und den PA zu schaffen, sodass der Blutfluss in die Lunge passiv erfolgen kann und dem RV somit eine Volumenentlastung widerfährt.<sup>14</sup> Die Vena cava inferior (IVC) drainiert weiterhin in den rechten Vorhof, der zuvor geschaffene Shunt wird wieder entfernt.

Bei der bidirektionalen Glenn-Operation wird im Gegensatz zur Hemifontan-Operation das vorhofnahe Ende der SVC vom rechten Vorhof abgesetzt. Ein eingenähter Patch am vorhofnahen Ende des SVC unterteilt den pulmonalen mit dem systemischen Kreislauf bei der Hemifontan-Operation (Abbildung 3).

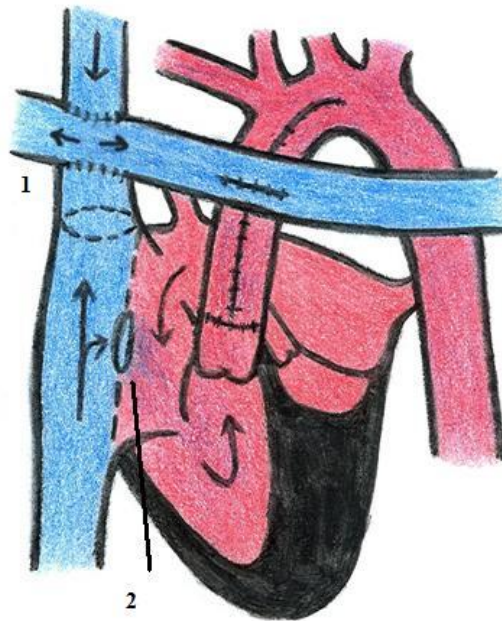


**Abb. 3:** Kardialer Zustand nach Hemifontan-Operation mit Entfernung des aortopulmonalen Shunts und Anlage einer cavo-pulmonalen Anastomose; 1= eingenähter Patch; Quelle: [http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS\\_Hemifontan04b.jpg](http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS_Hemifontan04b.jpg)

Den letzten Schritt der dreistufigen Palliation stellt die totale cavo-pulmonale Anastomose (TCPC) dar, welche ihren Ursprung in der Fontan-Operation hat. Diese hat das Ziel, eine zuvor parallel geschaltete Pulmonal- und Systemzirkulation in eine in Reihe geschaltete Zirkulation zu überführen.<sup>15</sup> Durch das weitere Wachstum des Kindes steigt der Blut- und Sauerstoffbedarf in der unteren Körperhälfte und die arterielle Sauerstoffsättigung sinkt ab, sodass diese Operation meist zwischen dem 18. und dem 48. Monat notwendig wird. Bei dem genannten Verfahren wird die IVC durch einen extra- oder intrakardialen Tunnel mit den PA verbunden, sodass der gesamte systemisch-venöse-Blutfluss passiv und direkt in den Pulmonalkreislauf gelangt. Ein extrakardialer Tunnel wird durch ein Goretex-Konduit konstruiert, der die IVC mit den PA extrakardial verbindet. Dieses Verfahren findet nach der bidirektionalen Glenn-Operation Anwendung. Der intrakardiale Tunnel ist die

Komplettierung der Hemifontan-Operation, der durch das Einnähen eines Patches zwischen der Einmündung des IVC und der ehemaligen Einmündung der SVC im Vorhof gebildet wird (Abbildung 4).

Beide Varianten besitzen eine Fenestration zum rechten Vorhof, wodurch eine pulmonale Entlastung bei Überflutung des Lungenkreislaufes ermöglicht wird. Diese Öffnung kann bei einer Widerstandserhöhung im Pulmonalkreislauf eine ausreichende Blutversorgung des RV gewährleisten. Stabilisieren sich die Kreislaufverhältnisse im Laufe der nächsten Jahre, wird diese Fenestration mittels eines Occluder in einigen Zentren interventionell verschlossen.



**Abb. 4:** Kardialer Zustand nach Fontan-Operation mit Anlage einer totalen cavo-pulmonalen Anastomose [1] und Fenestration auf Vorhofebene [2]; Quelle: [http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS\\_Fontan04b.jpg](http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/assets/images/HLHS_Fontan04b.jpg)

Für den Operateur stellt die Palliation des HLHS eine schwierige Aufgabe dar, bei der besondere Operationstechniken angewandt werden müssen. Um ein möglichst bewegungsarmes Operationsfeld vorzufinden, wird der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) notwendig, die den Patienten entweder in einen tiefen hypothermen Kreislaufstillstand (DHCA) versetzt oder einen kardio-pulmonalen-Bypass (CPB) schafft. Im Gegensatz zum DHCA, bei dem der Patient in der Kühlphase fast keinerlei Blutfluss mehr hat, findet beim CPB weiterhin eine Heparinisierung und Oxygenierung des Blutes ohne Unterbrechung der Hirnperfusion statt, während das Herz vom pulmonalen und systemischen Blutfluss entkoppelt ist. Die DHCA ist vor allem für die Rekonstruktion der Aorta notwendig und erfordert eine Unterbrechung des Blutflusses zu den Karotiden. Eine tiefe Kühlung des Patienten bewirkt dabei eine Reduzierung des Hirnstoffwechsels, wodurch eine temporäre

Unterversorgung zerebraler Strukturen möglich ist.<sup>16</sup> Fand dieses Verfahren auch früher bei der Hemifontan- und Fontan-Operation breite Anwendung, wurden über die Jahre neurologische Konsequenzen bekannt, die zu Weiterentwicklungen in der Operationstechnik führten.<sup>17</sup> So wurde 1996 die antegrade selektive Kopfperfusion als Methode eingebunden, welche einen Blutfluss über die rechte Arteria carotis zum Gehirn während der DHCA ermöglicht.<sup>18</sup>

Dieses Verfahren wird auch ab dem Jahre 2000 in der Kieler Klinik für Kinderkardiologie genutzt, wodurch sich längere CPB-Zeiten und kürzere DHCA Zeiten ergeben.<sup>19</sup> Zudem werden die Hemifontan- und die Fontan-Operation bei flimmerndem Herzen durchgeführt, sodass das Herz nicht mehr mit einer Kardioplegie-Lösung ruhiggestellt werden muss.<sup>20</sup> Das Herz wird hierbei mittels Elektroden in elektives Kammerflimmern gebracht, welches nach Entfernung der Elektroden reversibel ist.

## **1.2 Klinische Ergebnisse**

War die Diagnose HLHS früher eine meist tödlich endende, konnte in den letzten Jahrzehnten durch die Entwicklungen von Operationstechniken und perioperativem Management die Mortalität deutlich gesenkt werden. So stellten verschiedene Studien deutliche Senkungen der Mortalität von den Anfängen der Palliation bis zur heutigen Zeit heraus.<sup>21,22</sup> Daher rückt vermehrt die neurologische Entwicklung in den Fokus, welche durch zahlreiche Faktoren im Leben eines HLHS-Patienten, wie zum Beispiel den operativen Maßnahmen, die dauerhaft erniedrigte Sauerstoffsättigung des Blutes oder eine Veränderung der Herzfunktion, Schaden nehmen könnte.

1990 beschrieben Glauser *et al.* bereits das gehäufte Auftreten von Hirnläsionen bei Kindern mit HLHS, die post-mortem untersucht wurden. Es fanden sich Auffälligkeiten bei 45% aller untersuchten Hirne, in Form von Zerebralen- sowie Hirnstamm-Nekrosen und intrakraniellen Hämorrhagien. Zudem waren Periventrikuläre Leukomalazien (PVL) gehäuft bei Patienten zu finden, die eine Operation mit DHCA durchgemacht hatten.<sup>23</sup> Lag die DHCA-Zeit über 40 Minuten, war eine erhöhte Anzahl erworbener Hirnschädigungen zu finden. Eine PVL beschreibt dabei ein Absterben von Gehirnzellen aufgrund eines Sauerstoffmangels im dorsalen und lateralen Bereich der Seitenventrikel. Dies führt zur Aufweichung der weißen Substanz (WM) in betroffenen Bereichen, was in der Langzeitbeobachtung gehäuft mit Defiziten in der Motorik und visuellen Wahrnehmung sowie epileptischen Anfällen assoziiert wird<sup>24</sup>. Ein häufigeres Auftreten von PVL nach Herz-Operationen im Neugeborenenalter wurde auch in anderen Studien mittels Magnetresonanztomographie (MRT) festgestellt. Bei

über 50% der Patienten lag eine PVL vor, hierbei stellten sich eine längere Dauer des kardialen Bypasses bei HLM-Operation und eine früh-postoperative Hypoxämie als Risikofaktoren heraus.<sup>25</sup> Verletzungen in der WM traten auch vermehrt bei Gebrauch von DHCA und längerer Zeit der Anwendung dieser, und dem Vorliegen von Herzfehlern die einer Rekonstruktion der Aorta bedurften, auf.<sup>26</sup>

Goff *et al.* fanden bei 19% der untersuchten NG mit HLHS bereits präoperativ eine PVL. Dabei entdeckten sie das Vorliegen einer Aortenatresie, das männliche Geschlecht und eine geringere Hirnreifung als prognostisch für diese Läsion.<sup>27</sup>

Diese Pathologien galt es weiter zu beobachten und genauere Mechanismen der Entstehung zu klären. Eine neuroradiologische Verlaufsbeobachtung der Pathologien mit MRT von präoperativ (am Tag der OP) über früh-postoperativ (5-12 Tage nach OP) bis spät-postoperativ (3-6 Monate nach OP) bei Patienten mit Univentrikulärem Herzen (UVH) zeigte ebenfalls ein Auftreten von PVL bei 16% vor der ersten Operation. Zudem fanden sich präoperativ bei 8% Zeichen für Hirninfarkte. Postoperativ verschlimmerten sich Läsionen oder traten neue bei 67% der Untersuchten auf, eine PVL war jedoch spätestens nach sechs Monaten nicht mehr zu finden. Allerdings wurden vermehrt vergrößerte Hirnventrikel als Zeichen einer zerebralen Atrophie entdeckt. Einen Zusammenhang zu Operationszeiten konnten Mahle *et al.* feststellen.<sup>28</sup>

Ischämische Veränderungen und Volumenminderung des Hirns bei Patienten mit UVH nach TCPC untersuchten auch Sarajuuri *et al.* und stellten dabei einen Zusammenhang zur neurologischen Untersuchung her. In einer prospektiven Studie wurden 23 Patienten mit HLHS und 13 mit UVH bis zu ihrem 5. Lebensjahr beobachtet, in welchem sie neurologisch, neuropsychologisch und mit einer cMRT-Aufnahme untersucht wurden. Von den Probanden mit HLHS hatten 82% und von denen mit UVH 56% abnormale cMRT-Befunde. Dies waren vorrangig Ischämische Läsionen in unterschiedlicher Ausprägung, es fanden sich aber auch kortikale und zentrale Volumenminderungen der Hirnsubstanz. Die neurologische Untersuchung war lediglich bei 30% der HLHS-Patienten unauffällig. Defizite bestanden besonders in den motorischen Fähigkeiten. Kein Patient mit unauffälliger neurologischer Untersuchung wies Hirnläsionen auf. Im Gegensatz dazu hatten alle Patienten mit schwereren pathologischen cMRT-Befunden neurologische Defizite. Die durchschnittlichen kognitiven Leistungen der HLHS- sowie der UVH-Gruppe zeigten sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen zwar vermindert, waren jedoch im normalen Bereich. Als Risikofaktoren für eine schlechtere neurologische Entwicklung wurden Krampfanfälle im Verlauf der ersten

Operation, präoperative Atrio-Ventrikuläre-Klappen-Insuffizienzen sowie eine schlechtere kardiale Funktion nach der Fontan-Operation gefunden.<sup>29</sup>

Bergemann *et al.* führten neuropsychologische Testungen von HLHS-Patienten im Schulalter durch. Sie demonstrierten kognitive Einschränkungen gegenüber gesunden Kontrollen, wobei einzelne Teilbereiche sogar im Zusammenhang mit der Dauer der DHCA oder CPB standen.<sup>30</sup>

Eine Untersuchung von 156 Jugendlichen mit UVH nach Fontan-Operation, darunter 41 mit HLHS, zeigte ebenfalls geringere Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung als bei gesunden Kontrollen. Die Ergebnisse waren mit der Dauer der DHCA bei der ersten Operation, dem Vorliegen genetischer Veränderungen, der Anzahl an Operationen sowie Komplikationen während einer OP und dem Auftreten von Krampfanfällen assoziiert. Im cMRT detektierte Läsionen wiesen 66% der Jugendlichen auf.<sup>31</sup>

Neugeborene mit HLHS präsentieren sich nach Geburt bereits mit einer kleineren Körpergröße, geringerem Gewicht und kleinerem Kopfumfang. Der Kopfumfang wird dabei selbst in Relation zum Körpergewicht als zu klein gewertet.<sup>32</sup> Dies kann als ein Zeichen für eine abnormale fetale zerebrale Entwicklung gesehen werden. Eine Assoziation von geringerem Durchmesser der aufsteigenden Aorta mit mikrozephalen Patienten sowie ein kleinerer Durchmesser des neonatalen Aortenbogens als Hauptrisikofaktor für spätere Entwicklungsverzögerungen wurden gefunden und rücken damit auch die fetale Zirkulation dieser Patientengruppe in den Fokus.<sup>29,33</sup> Licht *et al.* sahen darin die Ursache für eine verzögerte Hirnreifung und neuroradiologische Schädigungsmuster, wie eine PVL oder Infarkte, die in präoperativen cMRT-Aufnahmen bei NG mit Transposition der Großen Arterien und HLHS festgestellt wurden.<sup>34</sup>

Die zerebrale Perfusion erfolgt bei Föten mit HLHS größtenteils retrograd über die Aorta, da durch den LV kein adäquater Blutfluss in der aufsteigenden Aorta erreicht werden kann. Hierbei wird das Hirn mit sauerstoffärmerem Blut versorgt, als dies bei kardial Gesunden der Fall wäre, da nicht nur sauerstoffreiches Blut aus der IVC, sondern gemischtvenöses Blut aus IVC und SVC in die Hirnarterien gelangt. Ein Mechanismus der diesem Mangelzustand entgegenwirkt ist der sogenannte „Brain Sparing-Effekt“, bei dem durch eine Reduktion des zerebralen Gefäßwiderstandes eine Umverteilung des Blutflusses zu Gunsten einer besseren zerebralen Perfusion stattfindet. Dieser Effekt wurde als erstes im Zusammenhang mit einer plazentalen Insuffizienz beschrieben.<sup>35</sup> Donofrio *et al.* stellten mittels Ultraschall bereits intrauterin einen kleineren Kopfumfang bei HLHS-Föten fest, der im Zusammenhang mit einer Widerstandsabnahme der zerebralen Gefäße stand, eine Reaktion auf eine Minderversorgung des Gehirns. Der „Brain Sparing-Effekt“ könne jedoch durch den erhöhten

Flusswiderstand der hypoplastischen Aorta keine ausreichende Perfusion des Hirns gewährleisten, was sich im geringeren Kopfumfang dieser Patienten widerspiegelt.<sup>36</sup>

Ein kleinerer Kopfumfang bei Kindern mit HLHS lässt auch ein geringeres Hirnvolumen vermuten. Bartholomeusz *et al.* sahen zwischen Hirnvolumen und Kopfumfang einen starken Zusammenhang bei gesunden Kindern.<sup>37</sup> Verschiedene Studien zeigten aus Messungen mit dem MRT, dass Kinder mit angeborenen Herzfehlern, die einer Herzoperation unterzogen wurden, ein geringeres Hirnvolumen als gesunde Kinder gleichen Alters aufwiesen.<sup>38,39</sup> Die Graue Substanz (GM) war besonders beeinträchtigt. Zudem fiel auf, dass das Hirnvolumen stärker bei Kindern mit zyanotischem Herzfehler vermindert ist. Eine Untersuchung von erwachsenen Patienten mit zyanotischem Herzvitium fand heraus, dass solche Volumenminderungen auch im Alter von 40 Jahren noch bestehen, selbst bei Probanden, die keine physischen oder intellektuellen Einschränkungen besaßen. Außerdem war die Menge an Zerebrospinaler Flüssigkeit (CSF) in den Hirnventrikeln erhöht.<sup>40</sup> Von Rhein *et al.* hingegen sah eine Korrelation von geringerer Hirnmasse und funktioneller Einschränkung in den Bereichen Gedächtnisfunktion und Motorik, bei einer Gruppe Jugendlicher mit stattgehabter Operation ihres Herzfehlers.<sup>39</sup>

Ein geringes Hirnvolumen von Patienten mit schweren angeborenen Herzfehlern präsentierte sich auch schon präoperativ, dieses hatte allerdings keine Korrelation zur Art des Herzfehlers oder der gemessenen Sauerstoffsättigung im Blut. Untersucht wurden dabei Patienten mit Transpositionen der großen Arterien, Univentrikulären Herzen oder schweren Aortenbogenfehlbildungen.<sup>41</sup> Das Hirnwachstum von Patienten mit schweren angeborenen Herzfehlern wies in einer anderen Studie jedoch keine Unterschiede zu gesunden NG auf.<sup>42</sup> Weitere Arbeiten untersuchten daraufhin Föten mit Herzfehlern durch MRT auf ihre Hirnmasse. Kinder mit Fallot'scher Tetralogie und HLHS präsentierten dabei geringere Hirnvolumina bei erhöhtem Anteil von CSF.<sup>43,44</sup> Ein Zusammenhang zum geringeren ventrikulären Auswurf über die Aortenklappe wurde festgestellt. Sun *et al.* zeigten zudem eine Assoziation von geringerer Sauerstoffsättigung in der aufsteigenden Aorta und geringerem zerebralen Sauerstoffverbrauch zu einem kleineren Ganzhirnvolumen von Föten mit angeborenen Herzfehlern und sieht so die Möglichkeit, bereits intrauterin die Hirnentwicklung des Kindes mit maternaler Sauerstoffgabe zu verbessern.<sup>45</sup>

Neben einer Vielzahl an Läsionen im Nervensystem und deren Folgen ist im Langzeitverlauf aber auch die Funktion des RV nicht zu vernachlässigen. So ist beschrieben, dass mit



höherem Alter die Aufrechterhaltung des Systemdruckes zu einer Druckbelastung des RV führt, was im Verlauf in einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz gipfeln kann.<sup>46</sup> Ein Zustand der bei Zunahme der ventrikulären Dysfunktion in letzter Konsequenz eine Herztransplantation notwendig macht.<sup>47</sup>

### **1.3 Bildgebende Verfahren**

Echo- und Angiokardiographie stellen die etablierten Methoden in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung kongenitaler Herzfehler dar. Die MRT hat jedoch in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, gerade im Hinblick auf die Einschränkungen der Echokardiographie auf bestimmte Schallfenster durch den knöchernen Thorax sowie die Strahlenbelastung der Angiokardiographie.<sup>48</sup> Zudem kann durch diese belastungsarme Untersuchung eine Vielzahl kardiologischer Parameter erhoben werden, die eine genauere Beurteilung der Herzfunktion ermöglichen.<sup>49</sup>

Durch die angewandten MRT-Untersuchungen des Herzens kann dabei im gleichen Schritt eine cMRT durchgeführt werden, um den neuroradiologischen Befund zu erheben und etwaige Läsionen zu detektieren. Beim Scan verwendete 3D-Sequenzen ermöglichen hier eine hochauflösende Betrachtung des Gehirns, auf dessen Basis auch Unterscheidungen der Substanzklassen bestimmt und deren Volumina automatisiert berechnet werden können.<sup>50</sup> Eine kraniale Computertomographie zur Evaluierung des neuroradiologischen Status würde im Gegensatz dazu eine unnötige Strahlenbelastung darstellen, die vor allem bei Kindern das Risiko für Krebserkrankungen im weiteren Leben erhöhen kann.<sup>51</sup>

### **1.4 Wissenschaftliche Zielsetzung dieser Arbeit**

Die Vielzahl an Studien, die eine Beeinträchtigung der normalen Entwicklung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern feststellten, erregte unser Interesse. So stellen Entwicklungseinschränkungen und Hirnläsionen eine neue Herausforderung in der Behandlung dieser Kinder. Einige Arbeiten sahen besonders operationsunabhängige Faktoren als ursächlich an,<sup>27,34,45,52,53</sup> andere fanden auch perioperative Ursachen.<sup>25,31,54,55</sup>

Eine systematische neuroradiologische Befundung und Hirnvolumenbestimmung erfolgte jedoch meist an einer Gruppe von Patienten mit verschiedensten angeborenen Herzfehlern. Nur wenige untersuchten eine reine Gruppe von HLHS-Patienten. So untersuchten Reich *et al.* beispielsweise HLHS-Patienten vor dem letzten Schritt der operativen Palliation, nicht jedoch nach dem Abschluss der Palliation. Außerdem lag dieser Studie nur ein kleines Patientenkollektiv diesen Herzfehlers (n=26) zu Grunde.<sup>56</sup>

Im Rahmen der routinemäßigen kardialen Magnetresonanztomographie (MRT) zur Kontrolle des Operationserfolges von Patienten mit HLHS wurde im Kieler Zentrum ein cMRT angeschlossen, um mögliche pathologische Veränderungen festzustellen. Für diese Zusatzmessungen wurde ein Ethikvotum eingeholt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Prävalenz neuroradiologischer Schädigungsmuster bei HLHS-Patienten nach dreistufiger operativer Palliation mittels Hochfeld-MRT zu ermitteln und unabhängige Risikofaktoren für pathologische ZNS-Befunde sowie niedrige Hirnvolumina zu identifizieren. Als Kontrollgruppe dienten hierfür gesunde gleichaltrige Kinder.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden insgesamt 82 Kinder mit HLHS im Zeitraum von Dezember 2005 bis Oktober 2014 mittels kranialem 3-Tesla-MRT in der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie am Campus Kiel untersucht. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich alle Patienten nach dreistufiger operativer Palliation in der Fontan-Zirkulation. In der ersten operativen Versorgung nach Norwood erhielten 79 Patienten einen BT-Shunt, zwei Patienten einen zentralen Shunt und ein Patient einen Sano-Shunt. Im zweiten Schritt der operativen Palliation wurden vier Patienten mit einer bidirektionalen Glenn-Anastomose versorgt, die anderen 78 Patienten mittels Hemifontan-Operation. Keiner der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einer Situation eines nicht funktionierenden Fontan-Kreislaufes (sog. „failing-Fontan“). 24 der 82 Patienten wiesen eine geschlossene Fenestration zwischen dem rechten Vorhof und der cavo-pulmonalen Anastomose auf, welche sich entweder spontan verschlossen hatte oder operativ verschlossen wurde. Zudem hatten 17 Patienten bereits eine operative Trikuspidalklappenrekonstruktion durchlaufen.

Die MRT-Aufnahmen des Kopfes wurden möglichst zeitgleich (am selben Tag) zu der standardmäßigen Untersuchung des Herzens mittels MRT durchgeführt, um die Belastung der Patienten zu verringern und um mögliche Bezüge zu aktuellen kardialen Funktionsparametern herzustellen. Eine Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten zum MRT wurde zuvor eingeholt.

#### **2.1.1 Risikofaktoren für pathologische ZNS-Befunde**

Um mögliche Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern und den in dieser Studie untersuchten Variablen feststellen zu können, wurden verschiedene klinische Werte aus den Akten der HLHS-Patienten erarbeitet. Kardiale Funktionsparameter wurden mit Ausnahme von fünf Patienten zeitgleich mittels MRT erhoben. Bei den Ausnahmen erfolgte das cMRT innerhalb eines Jahres nach den kardialen Aufnahmen. Nur bei einem Patienten vergingen drei Jahre bis zum cMRT. Lediglich in einem von diesen fünf Fällen traten in der Zwischenzeit Komplikationen auf.

Desweiteren wurden verschiedene mögliche Einflussgrößen aus den prä-, peri- und postoperativen Phasen der jeweils drei operativen Schritte statistisch auf ihren prädiktiven

Wert für pathologische ZNS-Muster analysiert. Für jede dieser Operationen wurde das Alter bei Eingriff, die Tiefe der Kühlung des Körpers, die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung bei Entlassung sowie das Auftreten von Komplikationen betrachtet.

Als Komplikationen galten das Auftreten von: Herzrhythmusstörungen, die einer Schrittmacher- oder medikamentösen Therapie bedurften, Multiorganversagen und Organblutungen, Niereninsuffizienz, Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis, Reanimationsereignisse, Krampfanfälle, Hirnblutungen, ausgeprägte kardiale Dekompensation, Verschluss des BT-Shuntes, Fenestrationsverschluss, Erkrankungen die einer weiteren OP bedurften, Sepsis, Pneumonie, Pneumothorax, ausgeprägte Pleuraergüsse, Chylothorax, ausgeprägte pulmonale Atelektasen, pulmonale Hyperperfusion mit anschließender Bändelung, Recurrensparese, Perikardtamponade, Hämolysen, Hirninfarkt.

Zudem wurden kumulative Werte für alle stattgefunden Herz-Operationen, wie die Dauer der Operationen, die gesamte Zeit an der HLM (HLM-Supportzeit), die Bypasszeit, die Kreislaufstillstandzeit, die kardiale Ischämiezeit und die Flimmerzeit des Herzen sowie die Dauer der intubierten Beatmung, des postoperativen Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltes, auf ihren Einfluss untersucht. Eine Betrachtung des Bedarfs zusätzlicher HLM-Operationen fand ebenfalls statt.

Aus der Prä-Norwood-Phase fanden Werte, wie Geburtsparameter, der Bedarf an präoperativer Beatmung, aufgetretene Komplikationen und Durchmesser der nativen Aorta, Berücksichtigung. Ob das Auftreten von Krampfanfällen und Reanimationsereignissen in Assoziation zu Schädigungsmustern standen, wurde ebenfalls untersucht.

## **2.2 Kontrollkollektiv**

Eine Gewinnung von Normwerten für diese Studie gestaltete sich in der Planung als schwierig, da für die Durchführung von Aufnahmen des zentralen Nervensystems mittels MRT in diesem Alter meistens eine Sedierung von Nöten ist. Daher wurden als Kontrollkollektiv für die Erhebung von Normwerten retrospektiv alle Patientendaten aus der neuroradiologischen Datenbank der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie am UKSH Campus Kiel gewonnen, welche zwischen Januar 2008 und September 2016 eine MRT-Aufnahme des Zentralen Nervensystems am selben 3-Tesla-Gerät erhielten. Weitere Einschlusskriterien waren ein unauffälliger neuroradiologischer Befund, ein fronto-okzipitaler Kopfumfang der zwischen der 3. und der 97. Perzentile lag, sodass also keine mikrozephalen oder makrozephalen Probanden berücksichtigt wurden, sowie eine Freiheit von jeglicher struktureller Herzerkrankung. Zudem musste eine Multiplanare Rekonstruktions- (MPR) oder

3D-Aufnahme vorliegen, damit eine Hirnvolumenbestimmung möglich war. Als weiteres Suchkriterium galt ein Alter zwischen 1,5 und 9,2 Jahren. Eine stattgehabte Epilepsie galt jedoch nicht als Ausschlusskriterium, um eine adäquate Anzahl an Kontrollen zu erreichen. Diese Symptomatik stellte eine häufige Indikation für ein cMRT dar. Weitere Aufnahmen wurden im Rahmen von anderen Studien durchgeführt oder es bestand eine leichte psychomotorische Auffälligkeit, die zur Indikationsstellung eines cMRT führte. Hinzu kamen bereits vorhandene kraniale MRT-Aufnahmen von gesunden Kindern von Mitarbeitern der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Campus Kiel. Hierdurch konnte eine Anzahl von 64 Kontrollen erreicht werden.

Für die Untersuchung der HLHS-Patienten und die Erhebung von Normalwerten bei Herzgesunden mit der Magnetresonanztomographie lag ein genehmigtes Votum der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vor.

## **2.3 Untersuchungsmethoden**

### **2.3.1 MRT-Datenerhebung**

Die für diese Studie verwendeten MR-Daten wurden alle an einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen (Intera Achieva 3,0T X-Series, Philips Healthcare, Best, Netherlands) gewonnen. Für die Aufnahmen des zentralen Nervensystems wurde eine 8-Kanal Kopfspule (8-channel SENSE Head Coil, Philips Healthcare, Best, Netherlands) verwendet. Ab März 2013 wurde diese durch eine 32-Kanal Kopfspule (32-channel SENSE Head Coil, Philips Healthcare, Best, Netherlands) ersetzt. Im Scanprotokoll für unsere HLHS-Patienten waren folgende Sequenzen enthalten: Survey-Scan, Ref.-Scan, T2 tra, T2 sag, T2 Flair cor, 3D TOF 6.0 tra, DWI axi, T1 MPR iso sag.

Die Akquisition der für die Hirnvolumetrie und Kopfumfangsmessung genutzten 3-dimensionalen Sequenzen (T1 MPR iso sag) erfolgte mit folgenden Parametern: Voxelgröße 1x1x1mm; TR: 7,55-8,46; TE: 3,48-4,0; Schichten: 104-750; Schichtdicke: 1mm; Image columns und rows: 256x256, 288x288). Unsere Probanden wurden, falls nötig, mit Propofol (1%) und Midazolam durch einen erfahrenen Kinderarzt sediert. Während der Untersuchung wurden die Vitalparameter Herzfrequenz, Atemfrequenz und periphere Sauerstoffsättigung mittels Monitoring (MRI Monitor, Invivo Healthcare, Chalfont St. Giles, Großbritannien) überwacht.

Bei den MRT-Kontrolldaten lagen verschiedene T1 gewichtete 3D-Sequenzen vor, welche für die Hirnvolumetrie und die Kopfumfangmessung ausgewertet wurden: T1 MPR liso (Voxelgröße: 1x1x1mm; TR: 7,55-8,05; TE: 3,5-3,8; Schichten: 144-150; Schichtdicke: 1mm; Image columns: 224, 256), T1W\_3D\_TFE\_3Tmpr SENSE (Voxelgröße: 1x1x1mm; TR: 8,09-8,62; TE: 3,7-3,99; Schichten: 140-160; Schichtdicke: 1mm; Image columns: 224-256) , T1W\_3D\_TFE\_3Tmpr (Voxelgröße: 1x1x1mm; TR: 8,23,8,30; TE: 3,79,3,81; Schichten: 160; Schichtdicke: 1mm; Image columns: 240).

### **2.3.2 Datenanalyse**

Eine Auswertung der MRT-Datensätze erfolgte mit verschiedenen Programmen. Für die digitale Kopfumfangmessung wurde die Software OsiriX (OsiriX v.5.8.2, 32-bit, Pixmeo-Sarl, Schweiz) verwendet. Die Hirnvolumenbestimmung erfolgte mit Statistical Parametric Mapping 8.0 (SPM8, Wellcome Trust Center for Neuroimaging), welche das Programm MATLAB 8.1 R2013a (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) zur Ausführung benötigt. Eine anschließende visuelle Überprüfung der Hirnvolumensegmentierung wurde mit der Software MRICron 6/2013 (Chris Rorden; <http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.html>) durchgeführt. Die Befundung der kranialen MRT-Aufnahmen und Überführung in einen Schädigungsscore wurden durch einen erfahrenen Neuroradiologen (Privatdozent Dr. med. Axel Rohr, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, UKSH Campus Kiel) vollzogen.

## **2.4 Neuroradiologischer Schädigungsscore**

Für die Bildung eines neuroradiologischen Schädigungsscores wurden alle HLHS-Patienten durch einen erfahrenen, für den klinischen Status der Patienten verblindeten, Neuroradiologen befundet und hinsichtlich bestimmter Kriterien bewertet. Diese Kriterien waren bereits als Schädigungen bei der Untersuchung kranialer MRT-Aufnahmen von Kindern mit HLHS oder angeborenen Herzfehlern in anderen Studien aufgetreten, und in den Zusammenhang mit möglichen Ereignissen in der Behandlung dieser Erkrankungen gestellt worden.<sup>28,29,57</sup>

Bewertet wurden Marklagerschädigungen hypoxisch-ischämischer Ursache in Form einer Periventrikulären Leukomalazie (PVL). Zudem wurden das Auftreten von embolischen und hämodynamischen Infarkten sowie eine globale oder interne Volumenminderung der Hirnmasse untersucht.

Die jeweiligen Befunde wurden anhand ihres Schweregrades in einem ordinal skalierten Score abgebildet, bei dem eine 0 jeweils für einen unauffälligen Befund oder das nicht

Vorhandensein einer bestimmten Schädigung sprach. Das Vorliegen einer Marklagerschädigung wurde mit einer 1 bewertet, wenn diese gering pathologisch war. Voraussetzung dafür waren 1-3 kleine periventrikuläre Gliosen, welche ohne Hirnvolumenminderung bestanden. Mit 2 wurde eine deutlich pathologische Marklagerschädigung bewertet, wenn mehr als drei periventrikuläre Gliosen existierten und/oder gleichzeitig eine Hirnvolumenminderung vorlag.

Embolischen Infarkten wurde eine 1 zugeteilt, insofern nur kleine Embolien in einer unkritischen Region bestanden. Eine 2 wurde an einen größeren embolischen Infarkt oder an mehrere kleine Infarkte in einer kritischen oder unkritischen Region vergeben. 3 Punkte gab es für mehrere embolische Infarkte beidseits in kritischen Regionen. Hämodynamische Infarkte erhielten eine 1 für kleine Infarkte in unkritischen Regionen, eine 2 für einen größeren Infarkt oder mehrere kleine Infarkte sowie eine 3 für mehrere kleine hämodynamische Infarkte in kritischen Regionen oder größere Infarkte beidseitig. Als kritische Regionen wurden folgende Bereiche betrachtet: Zentralregion, Kortikospinale Bahnen (innere Kapsel, Corona radiata), Sprachregionen (links frontales und parietales Operculum), Sehbahnen (Tractus opticus, Occipitalregion), Hirnstamm.

Die interne als auch die globale Volumenminderung erhielten eine 1 für eine gering vorliegende Pathologie und eine 2 für eine deutliche Pathologie. Sonstige Befunde wurden je nach Pathologie mit 1 oder 2 bewertet. Eine übersichtliche Darstellung der Einteilung der Kriterien findet sich in Tabelle 1.

Schweregrad	Marklagerschädigung (hypoxisch-ischämisch, PVL)	Embolische Infarkte	Hämodynamische Infarkte (Grenzoneninfarkte)	Globale Volumenminderung	Interne Volumenminderung
0	Keine	Keine	Keine	Normal	Normal
1 (I)	gering pathologisch (1-3 kleine periventrikuläre Gliosen ohne Hirnvolumenminderung)	kleine Embolien, unkritische Region	kleine Infarkte, unkritische Region	gering pathologisch	gering pathologisch
2 (II)	deutlich pathologisch (>3 periventrikuläre Gliosen mit/ohne Hirnvolumenminderung)	größerer Infarkt und/oder in kritischer Region	1 größerer Infarkt	deutlich pathologisch	deutlich pathologisch
3 (III)	/	mehrere Infarkte, in kritischen Regionen, bilateral	mehrere Infarkte in kritischer Region oder größere bilaterale Infarkte	/	/

**Tab. 1:** Kriterien für die Vergabe einer Schädigungspunktzahl für die jeweilige Pathologie

Aus den einzelnen Punkten wurde ein ordinal skaliertes summierter Score zwischen 0 und 12 gebildet, der bei einer hohen Zahl auf eine stärkere neuroradiologische Schädigung hinweist und bei einer 0 einen altersentsprechenden kranialen MRT-Befund beschreibt.

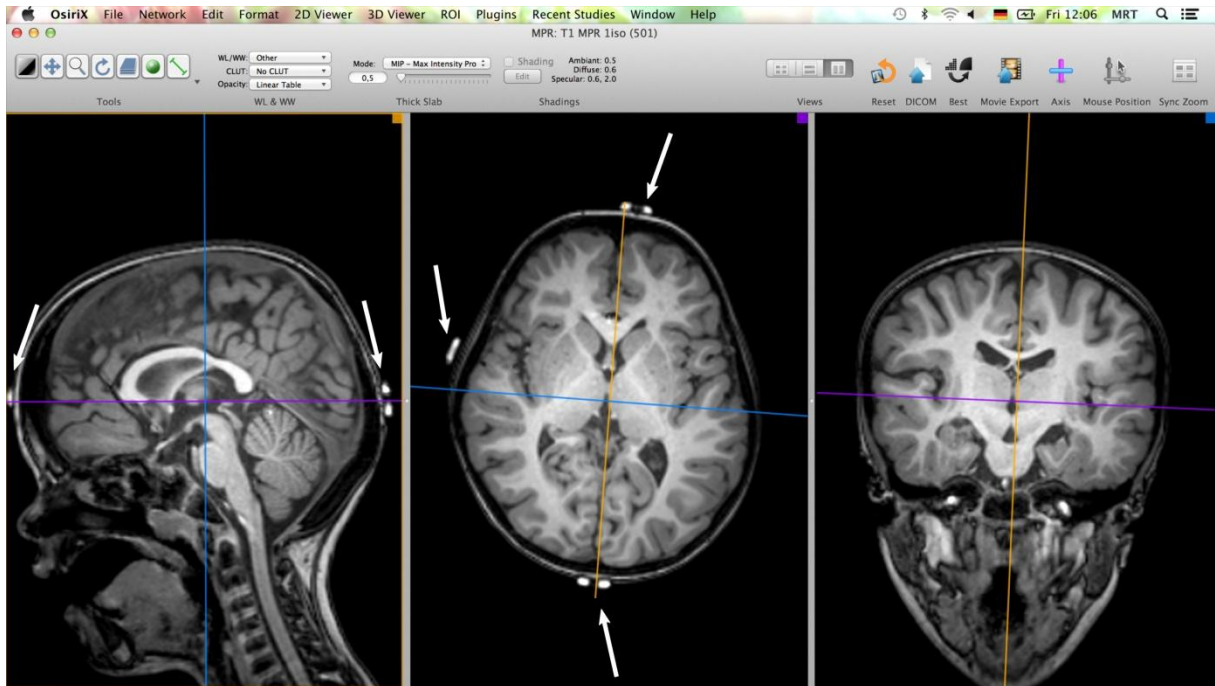
MRT-Schädigungsscore = Grade für Marklagerschädigung + embolische Infarkte +  
hämodynamische Infarkte + globale Volumenminderung +  
interne Volumenminderung + Sonstige Befunde

## **2.5 Digitale Kopfumfangmessung**

Eine manuelle Messung des aktuellen fronto-okzipitalen Kopfumfanges der untersuchten Kinder lag uns zum Zeitpunkt der neuroradiologischen Untersuchung leider nicht vor, sodass dieser aufgrund der retrospektiv ausgewerteten MRT-Aufnahmen digital nachbestimmt werden musste. Zunächst wurde die Validität der digitalen Messung überprüft, indem diese mit dem Goldstandard, der manuellen Maßbandmessung, verglichen wurde. Elf Kinder im Alter zwischen 3,5 und 10,5 Jahren mit unauffälliger Kopfform erhielten vor ihrer elektiven MRT-Untersuchung, eine manuellen Maßbandmessung. Zur manuellen Messung wurde ein flexibles, nicht elastisches Schneidermaßband verwendet und der maximale Kopfumfang über der Stirnmitte und der größten Vorwölbung des Hinterkopfes erfasst (Protuberancia occipitalis). Die Messung wurde mit einer Genauigkeit von 1mm angegeben. Als Anhaltspunkt für eine digitale Bestimmung des Kopfumfanges wurden im Bereich der manuellen Messung Fiducial Marker (Disp Fiducial Markers 100PK, IZI Medical Products LLC, Maryland, USA) aufgeklebt, die später auf den Aufnahmen sichtbar waren.

Für die digitale Kopfumfangmessung wurden die T1 gewichteten 3D-Aufnahmen in OsiriX eingelesen und mit Hilfe der 3D-Ansicht die maximale fronto-okzipitale Ausdehnung im Transversalschnitt eingestellt (Abbildung 5).





**Abb. 5:** Optimal ausgerichtete T1 gewichtete MPR-MRT-Aufnahme des Kopfes eines Kindes zur Ausmessung des maximalen fronto-okzipitalen Kopfumfanges. Links Sagittalschnitt; Mitte Transversalschnitt; Rechts Koronarschnitt (weiße Pfeile: Fiducials zur Orientierung an der Kalotte; blaue Linie: Achse der Frontalebene; violette Linie: Achse der Transversalebene; orangene Linie: Achse der Sagittalebene)

Diese Ausdehnung wurde mit der „Pencil“-Funktion umzeichnet, woraus das Programm die Länge der gezeichneten Strecke mit der Bézier-Funktion automatisch bestimmt (Abbildung 6). So lässt sich der Kopfumfang aus der kranialen MRT-Aufnahme gewinnen.



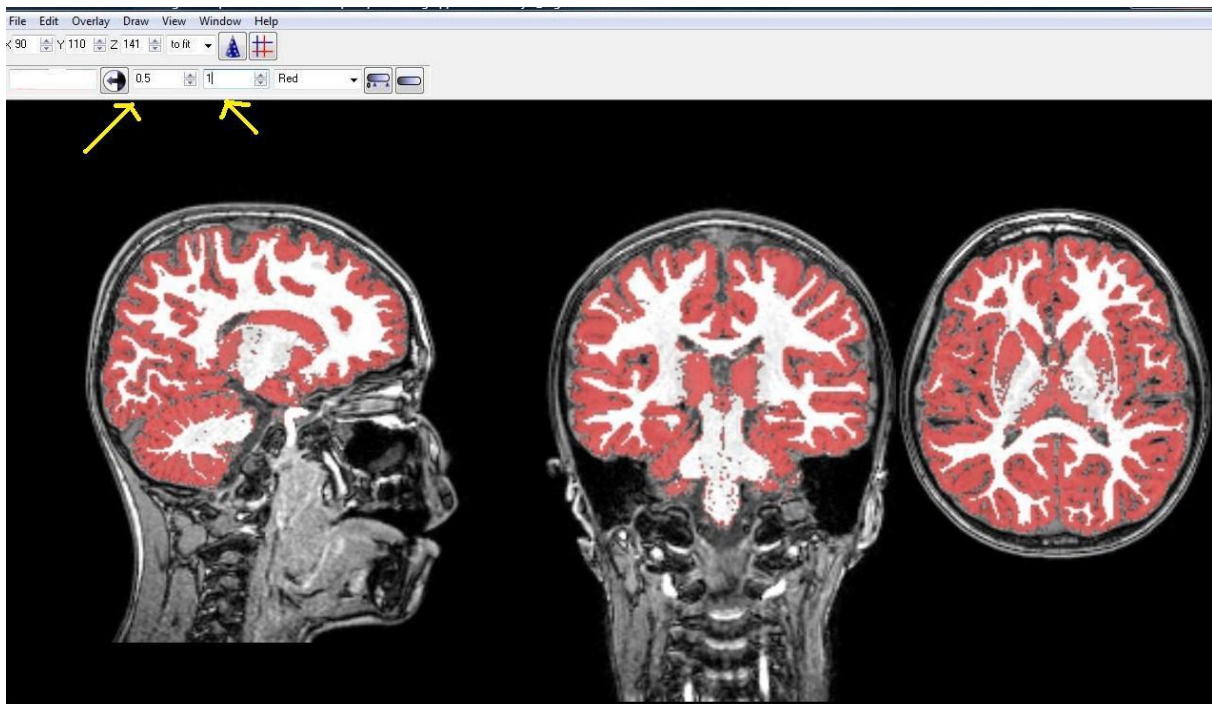
**Abb. 6:** Umzeichneter Kopfumfang in Transversalebene. Links Sagittalschnitt, die violette Achse stellt die Transversalebene dar, welche im rechten Bild als Transversalschnitt dargestellt ist (grüne Linie: digital umzeichneter Kopfumfang; blaue Linie: Achse der Frontalebene; orangene Linie: Achse der Sagittalebene)

Der ausgemessene Kopfumfang wurde auf 1mm genau angegeben. Dieses Verfahren wurde für alle MRT-Datensätze der HLHS-Patienten sowie der Kontrollpatienten nachträglich angewandt. Die ermittelten Werte wurden in Perzentilbereiche eingeteilt, deren Basis die anthropometrischen Maßzahlen des Robert-Koch-Institutes Berlin aus dem Jahre 2013 für Kinder und Jugendliche waren.<sup>58</sup> Perzentilbereiche für Kopfumfänge waren so alters- und geschlechtsadjustiert und wurden wie folgt als Zahl kodiert: 1= <P3; 2= P3-P10; 3= P10-P25; 4= P25-P50; 5= P50-P75; 6= P75-P90; 7= P90-P97; 8= >P97.

## 2.6 Hirnvolumenbestimmung

Für eine automatisierte Hirnvolumenbestimmung mit SPM8 wurden die T1 gewichteten MPR- oder 3D-Sequenzen des Schädels verwendet. Auf Grundlage der Voxel basierten Morphometry, die mit Hilfe der auf SPM8 aufbauenden VBM8 Toolbox (VBM8, Version 435, <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) durchgeführt wurde, konnte eine Segmentierung in Wahrscheinlichkeitskarten bezüglich grauer Hirnsubstanz (GM), weißer Hirnsubstanz (WM) und der Zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) für kraniale Hirnaufnahmen durchgeführt werden<sup>59</sup>. Ein Voxel bezeichnet dabei einen Datenpunkt in dem digital erfassten tomographischen Bildvolumen. Zum Ausführen wurde der Auftrag „Segment“ unter den

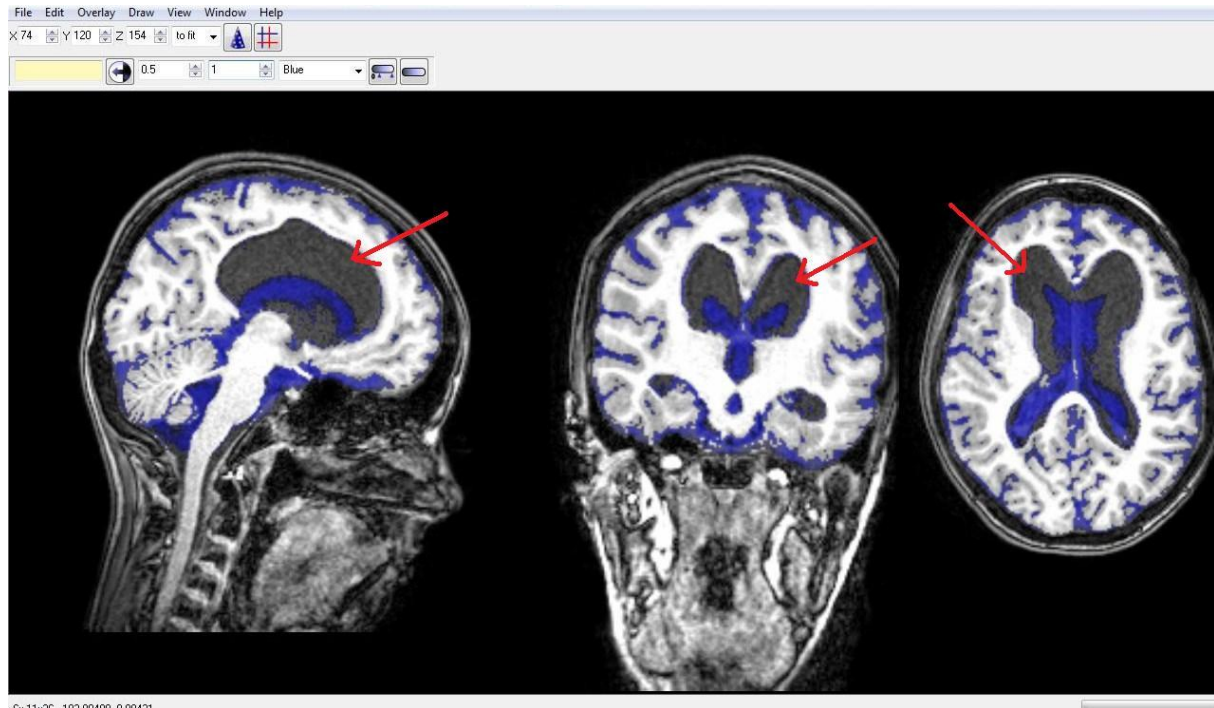
Standardeinstellungen ausgeführt. Während des Verfahrens zur Bestimmung der Volumina erfolgten eine Bias-Korrektur zur Modellierung von Intensitätsungleichheiten der unterschiedlichen Aufnahmebereiche des Ausgangsbildes sowie ein Abgleichen der eingelesenen Bilder mit Gewebe-Wahrscheinlichkeitskarten für europäische Erwachsenehirne, den sogenannten Templates. Unter Verwendung von diesen Templates erstellte das Programm Wahrscheinlichkeitskarten der Gewebe für die jeweiligen Aufnahmen unserer Patienten, welche anhand des Montreal Neurological Institute (MNI) Atlas ausgerichtet waren. Die Ergebnisse wurden in einem zweiten Schritt visuell auf Fehler nachkontrolliert. Dazu wurde das Programm MRICron verwendet, in das diese Bias-korrigierten original Aufnahmen eingelesen und die dazugehörigen Wahrscheinlichkeitskarten als Überlagerung eingeblendet wurden (in MRICron als „Overlay“ bezeichnet). Hierbei wurde darauf geachtet, dass von dem Segmentierungsprogramm als ein spezifisches Gewebe definiertes Areal auch möglichst dort mit einer adäquaten Wahrscheinlichkeit bewertet worden war (Abbildung 7).



**Abb. 7:** Bild einer Bias-korrigierten kranialen MPR-Aufnahme mit der Überlagerung einer GM-Wahrscheinlichkeitskarte (hellrot) in MRICron. Gelbe Pfeile zeigen auf den Wahrscheinlichkeitsbereich für graue Substanz, in welcher Voxel für graue Substanz als hellrot gekennzeichnet werden.

Stellte sich eine Segmentierung als zu fehlerhaft dar, d.h. entsprechenden Voxeln wurde mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ein anderes Gewebe als das tatsächlich vorliegende

zugeordnet, wurden diese Bilder für das 2. Segmentierungsverfahren zur Verbesserung der Volumenberechnung nicht berücksichtigt (Beispiel: Abbildung 8). Die Gründe hierfür lagen vermutlich in zu ausgeprägten Bewegungsartefakten oder größeren Hirnverformungen im Ausgangsbild, welches sich somit zu stark von den verwendeten Templates unterschied.



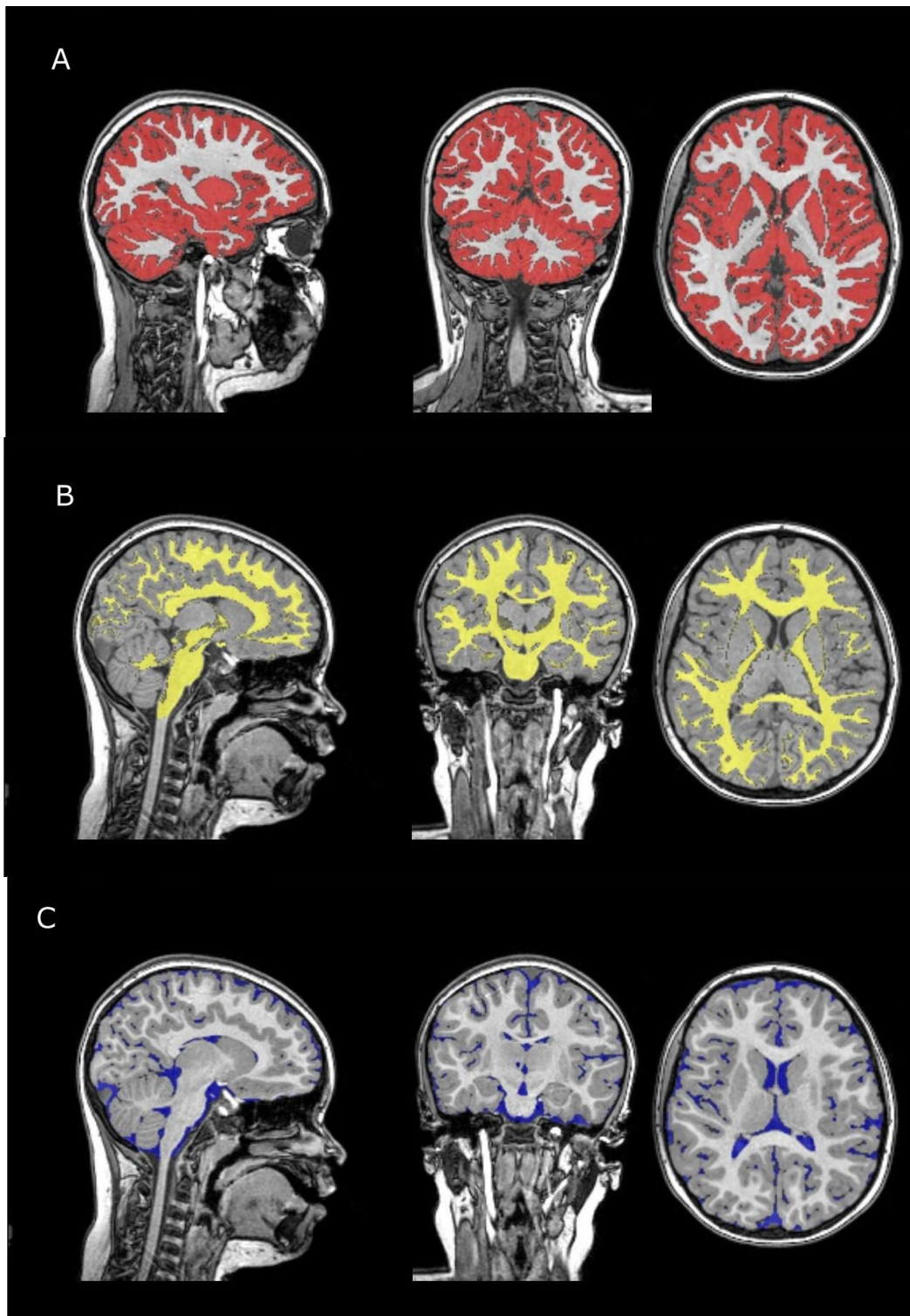
**Abb. 8:** Bild einer Bias-korrigierten kranialen MPR-Aufnahme mit der Überlagerung einer CSF-Wahrscheinlichkeitskarte (blau) in MRIcron. Die roten Pfeile zeigen auf mit Liquor gefüllte Seitenventrikel, welche nicht als CSF klassifiziert wurden. Dieser Fall wurde von weiterer Auswertung ausgeschlossen

Da es sich bei den verwendeten Templates für den ersten Schritt der Segmentierung um solche für Erwachsenenköpfe handelte, wurde die DARTEL-Methode im zweiten Schritt genutzt, um die Qualität der entstehenden Bilder weiter zu verbessern.<sup>60</sup> Bei diesem Verfahren wurden alle als adäquat eingeschätzten Segmentierungen erneut segmentiert. Auf Basis der nun erstellten Wahrscheinlichkeitskarten für das jeweilige Gewebe wurde ein spezielles Template für unsere Kohorte erstellt, mit dem eine erneute Segmentierung der Hirnvolumina vorgenommen wurde. Die Ausführung erfolgte über die Funktion „Estimate and Write“ in der VBM8-Toolbox. Entstandene Wahrscheinlichkeitskarten wurden wiederum visuell mit MRIcron auf grobe Fehler nachkontrolliert (Abbildung 9).

Um aus den Bildern ein Volumen in Millilitern zu berechnen, wurde ein von unserem Informatiker (Oliver Granert, Klinik für Neurologie, UKSH Campus Kiel) programmiertes „Weighted Mean Tool“ genutzt, welches auf Basis der Größe eines Voxels und der



zugeteilten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des jeweiligen Gewebes dieses Volumen errechnet.



**Abb. 9:** Bild einer Bias-korrigierten kranialen 3D-Aufnahme mit der Überlagerung verschiedener Wahrscheinlichkeitskarten (A= GM, B= WM, C= CSF) nach DARTEL-Überarbeitung

## 2.7 Statistische Methoden

Alle für diese Arbeit verwendeten Daten wurden in einer EXCEL-Tabelle (Microsoft, Seattle, USA) gesammelt.

Die Datenanalyse erfolgte mit EXCEL und dem Statistikprogramm R (GNU Project, Auckland, Neuseeland).

Kontinuierliche Variablen sind mit dem Mittelwert und der Standardabweichung oder dem Median und der Spannweite angegeben sowie mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen worden. Kategoriale Daten wurden mit der Anzahl und dem Prozentsatz beschrieben. Der exakte Fisher-Test wurde für die Subanalyse kategorialer Daten verwendet.

Für die Betrachtung des neuroradiologischen Schädigungsscores und möglicher Risikofaktoren wurden ordinale Regressionsmodelle verwendet, welche mit der Funktion „clm“ im R-Paket „ordinal“ berechnet wurden.<sup>61</sup> Zu untersuchende klinische Parameter wurden einzeln als Prädiktoren getestet. Somit erfolgte eine univariate Regressionsanalyse, in der der Schädigungsscore die abhängige Variable und ausgewählte Risikofaktoren die unabhängige Variable darstellten. Die graphische Darstellung der p-Werte und zugehöriger Odds-Ratios erfolgte in einer Tabelle.

Ein Vergleich der Kopfumfänge zwischen manueller Maßbandmessung und der digitalen Messung in OsiriX wurde anhand einer linearen Regressionsanalyse durchgeführt. Als einziger Prädiktor fungierte der Mittelwert der beiden Messungen. Somit entsprach dies der Bland-Altman-Methode.

Da es sich bei den MRT-Aufnahmen auch um Bilder aus der klinischen Routine handelt, bestanden geringe Unterschiede bei den Aufnahmeparametern. Um einen Einfluss dieser unterschiedlichen MR-Sequenzvarianten auf das Hirnvolumen zu untersuchen, wurde eine Regressionsanalyse mit einem sogenannten *Generalized Additive Model* (GAM) durchgeführt, bei dem das Alter und das Geschlecht als mögliche Prädiktoren verwendet wurden. Für die graphische Darstellung wurden Box-Whisker-Plots gewählt.

Die Berechnung von Referenzkurven für GM, WM und CSF auf Basis der Kontrollgruppendaten wurde mit sogenannten *Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape* (GAMLSS) unter der Annahme einer Box-Cox Cole und Green Verteilung durchgeführt.<sup>62,63</sup> Hierfür wurde die Software GAMLSS genutzt (<http://www.gamlss.org/>). Die GAMLSS-Methode ermöglicht dabei eine Kennzeichnung der altersabhängigen Verteilung (Quantile) von Messwerten in einem Regressionsmodell durch drei Komponenten: den Median, den Variationskoeffizienten und der Schiefe der Verteilung. Zu beurteilenden

Variablen waren GM, WM und CSF. Im Gegensatz zur LMS-Methode nach *Cole und Green*,<sup>64</sup> kann hierbei eine Betrachtung zweier Einflussgrößen gleichzeitig auf die Perzentile betrachtet werden. Um unzuverlässige Perzentilkurven beim höchsten und geringsten Alter in unserer Kohorte zu vermeiden, wurden Datenpunkte, welche anhand einer Kerndichteschätzung in einem Altershistogramm eine relative Wahrscheinlichkeitsdichte von unter 0,05 aufwiesen, für eine Analyse nicht berücksichtigt. Die Normalverteilung der Perzentile ist von der 2,5. bis 97,5. Perzentile angegeben. Perzentile wurden für Mädchen und Jungen separat berechnet.

Patienten, die unter der dritten Perzentile für GM oder WM lagen, wurden als abnormal gekennzeichnet und in einer univariaten logistischen Regressionsanalyse auf den Einfluss einzelner klinischer Parameter untersucht. Die abhängige Variable stellte hierbei das Vorliegen eines abnormal geringen Volumens dar. p-Werte und Odds-Ratios der zugehörigen Prädiktoren für die abhängige Variable wurden graphisch in einer Tabelle abgebildet.

Der Zusammenhang zwischen Hirnvolumen und Schädigungsscore wurde mit linearen Regressionsmodellen berechnet und graphisch mit Box-Whisker-Plots dargestellt. Hierfür wurde eine Unterteilung der HLHS-Patienten anhand der Schwere des Scores in vier möglichst gleich große Gruppen vorgenommen: eine Gruppe ohne jegliche Schädigungen (Schädigungsscore=0), mit geringem Schädigungsniveau (Schädigungsscore=1), mit mittlerem Schädigungsniveau (Schädigungsscore=2-3) und hohem Schädigungsniveau (Schädigungsscore= 4-7).

Alle statistischen Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt; p-Werte <0,05 wurden als signifikant und <0,1 als Trend betrachtet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

Aus den magnetresonanztomographischen Untersuchungen lagen kraniale Aufnahmen von 82 Patienten mit HLHS in Fontan-Zirkulation vor. Von diesen konnten 67 Patienten erfolgreich mittels der Software auf ihr Hirnvolumen untersucht werden. Als Vergleichsgruppe für die Hirnvolumetrie konnte eine Gruppe von 64 herzgesunden Kindern herangezogen werden. Die Charakteristika der Gruppen sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

Charakteristika	Patienten (gesamt)	Patienten (für Hirnvolumetrie)	Kontrollgruppe (für Hirnvolumetrie)
Anzahl (n)	82	67	64
Männlich / weiblich (n)	52/30	43/24	33/31
Alter beim MRT-Scan (Jahre)	5,67 ± 2,46	5,38 ± 2,06	6,05 ± 2,25
Alter bei TCPC (Jahre)	2,62 ± 0,77	2,58 ± 0,68	-
Gewicht (kg)	19,8 ± 8,18	19,1 ± 6,46	24,4 ± 6,78 <sup>a</sup>
Körpergröße (cm)	110,5 ± 16,09	109,0 ± 13,86	-
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	0,78 ± 0,20	0,76 ± 0,17	0,92 ± 0,17 <sup>b</sup>
Kopfumfang OsiriX (cm)	50,56 ± 2,10	50,46 ± 2,02	51,18 ± 1,54

**Tab. 2:** Deskriptive statistische Auswertung der untersuchten Patienten und Kontrollen mit Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung

<sup>a</sup>: n=43 als Datengrundlage; <sup>b</sup>: Berechnung mit Livingston-Lee-Formel für >10kg Körpergewicht<sup>65</sup> (n=43)

Von den n=15 für die Hirnvolumetrie nicht berücksichtigten Patienten war bei n=7 eine zu stark veränderte Hirnmorphologie und bei n=8 Artefakte sowie eine schlechte Bildqualität als Ursache für eine fehlerhafte Hirnvolumenbestimmung anzusehen.

Weitere Charakteristika der gesamten HLHS-Gruppe, welche auf ihren prädiktiven Wert untersucht wurden, sind in der Tabelle 11 im Anhang dieser Arbeit ersichtlich.



### 3.2 Prävalenz Neuroradiologischer Schädigungsmuster

Neuroradiologische Untersuchungen mit MRT wurden an 82 Patienten mit HLHS durchgeführt. Ohne Pathologien waren dabei 19 Patienten. Schädigungsmuster wurden bei 63 Patienten gefunden. Die Häufigkeit der jeweiligen Pathologie lässt sich aus Tabelle 3 entnehmen.

Neuroradiologische Befunde		HLHS, n (%)
<b>Frei von Schädigungen</b>	Unauffällig	19/82 (23)
<b>Schädigungen</b>	Marklagerschädigung (hypoxisch-ischämisch, PVL)	52/82 (63)
	Embolische Infarkte	14/82 (17)
	Hämodynamische Infarkte (Grenzzonen)	5/82 (6)
	Globale Volumenminderung	15/82 (18)
	Interne Volumenminderung	23/82 (28)
	Sonstiger Befund <sup>a</sup>	7/82 (9)

**Tab. 3:** Neuroradiologische Befunde bei cMRT mit relativer Häufigkeit

<sup>a</sup>: Sonstige Befunde: Hydrocephalus n=2, ausgedehnte gliotische Kleinhirnschädigung n=1, Hippocampuschädigung und Waller-Degeneration n=1, Hippocampusklerose n=1, beidseitige Hippocampusatrophie n=2

#### 3.2.1 Schädigungsscore

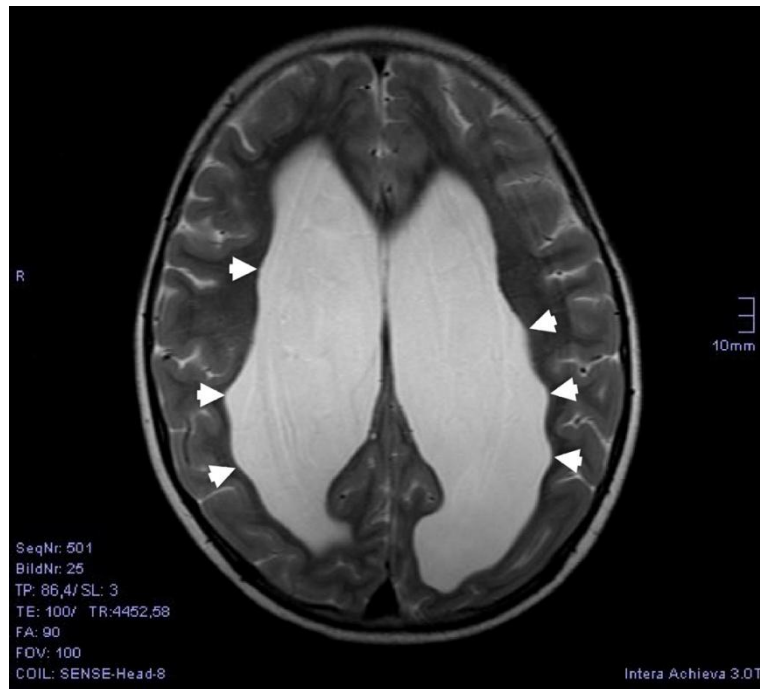
Eine genauere Einteilung der Schädigungen in einen Score anhand ihres Schweregrades wie in Tabelle 1 ist aus Tabelle 4 ersichtlich.

Schweregrad	Marklagerschädigung (hypoxisch-ischämisch, PVL), n	Embolische Infarkte, n	Hämodynamische Infarkte (Grenzzonen-infarkte), n	Globale Volumenminderung, n	Interne Volumenminderung, n	Sonstige <sup>a</sup> , n
0	30/82	68/82	77/82	67/82	59/82	75/82
1 (I)	36/82	10/82	0/82	14/82	18/82	4/82
2 (II)	16/82	3/82	2/82	1/82	5/82	3/82
3 (III)	/	1/82	3/82	/	/	/

**Tab. 4:** Schweregrade der Schädigungsmuster anhand einer Schädigungspunktzahl eingeteilt; Schweregrad 0= Normalbefund

<sup>a</sup>: Sonstige Befunde mit 1 bewertet: Hydrocephalus n=2, ausgedehnte gliotische Kleinhirnschädigung n=1, Hippocampuschädigung und Waller-Degeneration n=1; mit 2 bewertet: Hippocampusklerose n=1, beidseitige Hippocampusatrophie n=2

Beispiele für den jeweiligen Schweregrad einer Läsion in Form von cMRT-Aufnahmen sind in den Abbildungen 10-13 zu finden.



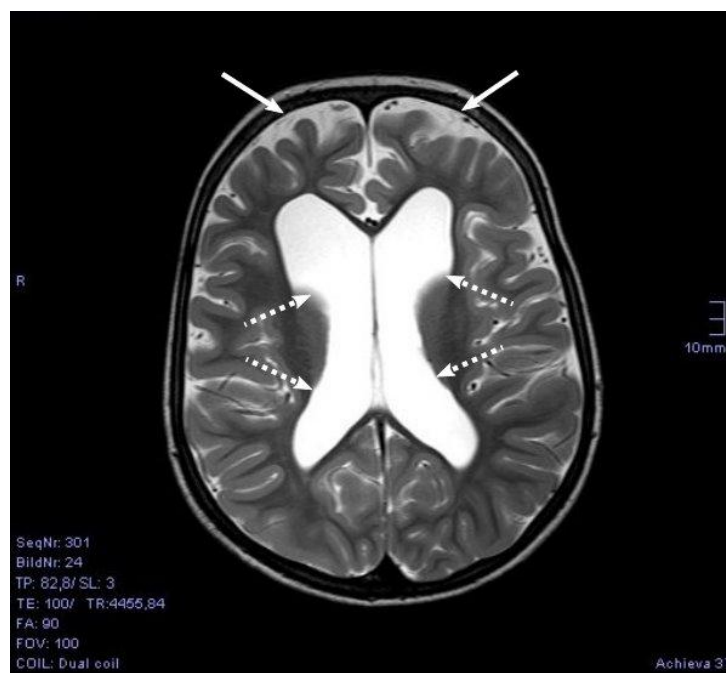
**Abb. 10:** T2 TSE axial eines HLHS-Patienten: Deutliche interne Hirnvolumenminderung (Grad II) bei ex vacuo Erweiterung der Seitenventrikel aufgrund einer Schädigung des periventrikulären Marklagers (PVL Grad II, Pfeilspitzen)



**Abb. 11:** FLAIR coronar eines HLHS-Patienten: Kleine kortikale und subkortikale Gliosezone, passend zu einem embolischen Infarkt im rechts frontalen Operculum (Pfeil, Embolischer Infarkt Grad I).

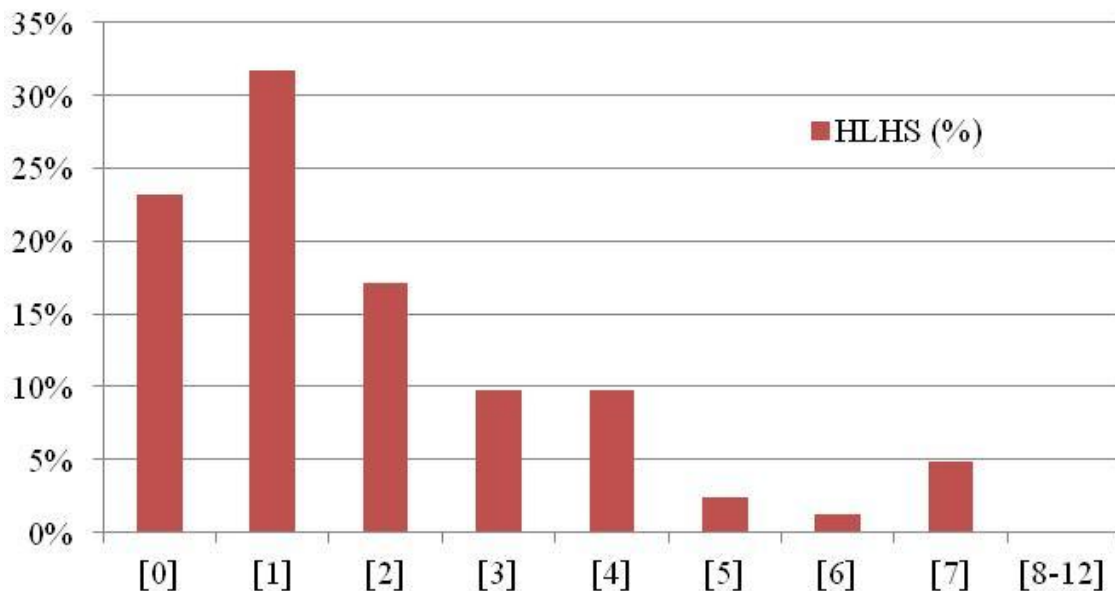


**Abb. 12:** T2 TSE axial eines HLHS-Patienten: Strangförmige Infarkte mit hämodynamischem Muster im rechts frontalen (solide Pfeile) und links parietalen (gepunktete Pfeile) subkortikalem Marklager (Grenzzone A. cerebri anterior / media).



**Abb. 13:** T2 TSE axial eines HLHS-Patienten: Mittelgradige Hirnvolumenminderung Grad II mit ex vacuo Erweiterung der Seitenventrikel (gestrichelte Pfeile) und der peripheren Liquorräume (solide Pfeile)

Aufgrund dieser Befunde in den sechs betrachteten Schädigungsmerkmalen ergibt sich für die 82 untersuchten HLHS-Patienten eine Einteilung in den vom Neuroradiologen gebildeten Schädigungsscore. Die prozentuale Verteilung der HLHS-Patienten auf das Schädigungsniveau ist in Abbildung 14 dargestellt.



**Abb. 14:** Prozentuale Verteilung der HLHS-Patienten auf den zerebralen MRT-Schädigungsscore [0-12]

### 3.2.2 Risikofaktoren für neuroradiologische Schädigungen

Eine Analyse möglicher Prädiktoren für ein höheres Niveau des Schädigungsscores findet sich in Tabelle 5. Gezeigte p-Werte und Odds-Ratios wurden anhand eines ordinalen Regressionsmodells für die unterschiedlichen Level des Schädigungsscores mit dem jeweiligen Prädiktor als einzigen Einflussfaktor berechnet. Hierfür wurde das R-Paket „ordinal“ für ordinale Regressionsmodelle und spezifisch die Funktion „clm“ verwendet.<sup>61</sup>

Die Veränderung des Prädiktors um eine Einheit oder der Wechsel der Kategorie [z.B. von „nein“ zu „ja“] verändert die Chance für das Eintreten eines um einen Punkt höheren Schädigungsniveaus um den bei Odds-Ratio angegebenen Faktor. Ein Odds-Ratio < 1:1 bedeutet, dass ein höheres Schädigungsniveau bei der angegebenen Veränderung des Prädiktors weniger wahrscheinlich wird.

Bei den logarithmierten Werten ist die Veränderung des Prädiktors um eine 10er-Potenz maßgeblich.

	Potentielle Prädiktoren für höhere Stufe im Schädigungsscore	Odds-Ratio	p-Wert
Patient	Männliches Geschlecht [Referenzgruppe]		-
	Weibliches Geschlecht [ja/nein]		0,968
Anatomischer Subtyp des Herzfehlers	MA/AA [Referenzgruppe]		-
	MA/AS [ja/nein]		0,803
	MS/AA [ja/nein]		0,657
	MS/AS [ja/nein]		0,272
Bei Geburt	Frühgeburt (Geburt vor vollendeter 37. SSW) [ja/nein]		0,476
	Körpergewicht [kg]		0,519
	Mikrozephalie (Kopfumfang = <P3) [ja/nein]		0,716
	Durchmesser der aufsteigenden Aorta [mm]	1,43:1	0,012*
	Durchmesser des Aortenbogens [mm]		0,265
Präoperativ	Komplikationen [ja/nein]		0,166
	Reanimationsereignis [ja/nein]		0,237
	Bedarf von Beatmung [ja/nein]		0,110
Norwood	Alter bei OP [Tage]		0,296
	Entlassungssauerstoffsättigung [%]		0,711
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 20°-28°C [Referenzgruppe]		-
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs unter 20°C [ja/nein]		0,709
	Postoperative Komplikationen [ja/nein]	2,10:1	0,073
Hemifontan	Alter bei OP [Jahre]	1,01:1	0,052
	Entlassungssauerstoffsättigung [%]		0,756
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 32°-35°C [Referenzgruppe]		-
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 20°-28°C [ja/nein]		0,663
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs unter 20°C [ja/nein]		0,954
	Postoperative Komplikationen [ja/nein]		0,659
Fontan	Alter bei OP [Jahre]		0,344
	Entlassungssauerstoffsättigung [%]	0,89:1	0,041*
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 32°-35°C [Referenzgruppe]		-
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 28°-32°C [ja/nein]		0,747
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 20°-28°C [ja/nein]		0,310
	Postoperative Komplikationen [ja/nein]		0,427

Kummulative Daten der operativen Palliation	log10(gesamte OP-Zeit [min])		0,475
	log10(gesamte HLM-Supportzeit [min])		0,303
	log10(gesamte Bypasszeit [min])		0,889
	log10(gesamte kardiale Ischämiezeit [min])		0,312
	log10(gesamte Flimmerzeit [min])		0,210
	log10(gesamte Kreislaufstillstand [min])	1,68:1	0,073
	log10(gesamte Beatmung [h])	14,1:1	<0,001**
	log10(gesamter Post-OP-Aufenthalt [Tage])		0,232
	log10(gesamter Post-OP- Intensivaufenthalt [Tage])	5,32:1	0,097
	Zusätzliche Operationen mit Herz-Lungen-Maschine[ja/nein]		0,364
	Post-operative Reanimationsereignisse [ja/nein]		0,111
Post-operative Krampfanfälle [ja/nein]	16,7:1	<0,001**	
Zum MRT-Zeitpunkt	Alter bei MRT [Jahre]	1,17:1	0,061
	Sauerstoffsättigung [%]		0,702
	Mikrozephalie (Kopfumfang = <P3) [ja/nein]	2,84:1	0,047*
	Hemiparese in pädiatrischer Untersuchung [ja/nein]	13,0:1	0,006*
	Entwicklungsverzögerung in pädiatrischer Untersuchung [ja/nein]	8,46:1	<0,001**
	Bisheriges Auftreten von Krampfanfällen [ja/nein]	11,8:1	<0,001**
Kardiale Parameter	Ejektionsfraktion des RV [%]		0,461
	Herzindex des RV [l/min/m <sup>2</sup> ]		0,620

**Tab. 5:** Darstellung der univariaten Prädiktoren für neuroradiologischen Schädigungsscore; Odds-Ratios nur für Prädiktoren mit  $p < 0,1$  gezeigt; <P3= unterhalb 3. Perzentile; SSW= Schwangerschaftswoche; \* signifikant; \*\* hoch signifikant. Blau= Trend, aber nicht signifikant

Die Risikoanalyse zeigt, dass der anatomische Subtyp des Herzfehlers keinen signifikanten Einfluss auf ein höheres Schädigungsniveau hat. Eine um einen cm größere aufsteigende Aorta bei Geburt erhöht jedoch die Chance um 40%, ein um ein Level höheres Schädigungsniveau in der cMRT nach Fontan-Operation aufzuweisen. Weitere untersuchte präoperative Faktoren zeigen keine Assoziationen. An signifikanten Prädiktoren aus den einzeln betrachteten operativen Schritten kann ein Zusammenhang zwischen höherer pulsoxymetrischer Sauerstoffsättigung bei Entlassung nach Fontan-Operation und sinkender Chance für ein höheres Schädigungsniveau abgeleitet werden. Die maximale Hypothermie des Kreislaufs unter Herz-Lungen-Maschinen-Unterstützung für die jeweilige Operation zeigt keinen signifikanten Einfluss in der univariaten Analyse.

Als weiterer Prädiktor für ein höheres Schädigungslevel kann eine Erhöhung der gesamten Beatmungsdauer nach allen drei Operationen in Stunden um eine 10er-Potenz identifiziert werden. Ähnlich starke hochsignifikante Prädiktoren stellen das Auftreten von

Krampfanfällen im postoperativem Verlauf (Odds-Ratio 16,7;  $p < 0,001$ ) sowie eine Krampfanfalls-Historie bei cMRT (Odds-Ratio 11,8;  $p < 0,001$ ) dar. Eine bei Aufnahmeuntersuchung vorliegende Hemiparese oder Entwicklungsverzögerung sowie eine Mikrozephalie bei cMRT weisen eine höhere Chance für ein höheres neuroradiologisches Schädigungsniveau auf. Kardiale Funktionsparameter zeigen keinen signifikanten Einfluss auf neuroradiologische Schädigungsmuster.

### 3.3 Hirnvolumen und Kopfumfänge

Die Patientencharakteristika und Werte für das Hirnvolumen und den Kopfumfang der verwendbaren Datensätze zur Hirnvolumetrie sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Kopfumfänge und die drei Hirnvolumenkompartimente (GM, WM, CSF) der HLHS-Patienten sind signifikant geringer als die der Kontrollgruppe. Dabei zeigt sich das Volumen an WM als hoch signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ).

Der Kopfumfang präsentiert sich bei den HLHS-Patienten gegenüber der Kontrollkohorte ebenfalls vermindert ( $p = 0,011$ ). Dies trifft auch für einen Vergleich beider Gruppen anhand der Perzentileinteilung des Robert-Koch-Institutes (Einteilung siehe Abschnitte 2.6) zu ( $p = 0,018$ ).

Bei dieser Einteilung handelt es sich um alters- und geschlechtsadjustierte Bereiche.

Parameter	HLHS-Patienten	Kontrollgruppe	p-Wert	Z-Wert
Anzahl	67	64	/	/
Alter [Jahre]	5,38 ± 2,06	6,05 ± 2,25	0,030*	-2,169
Männlich/Weiblich	43/24	33/31	0,160	/
Kopfumfang [cm]	50,46 ± 2,02	51,18 ± 1,54	0,011*	-2,553
Kopfumfangs Perzentile	3,5 ± 1,9	4,2 ± 1,4	0,018*	-2,374
GM [ml]	720,2 ± 72,5	748,5 ± 58,3	0,010*	-2,560
WM [ml]	334,2 ± 52,6	399,6 ± 55,7	<0,001**	-6,129
CSF [ml]	173,2 ± 43,1	193,8 ± 58,3	0,028*	-2,201

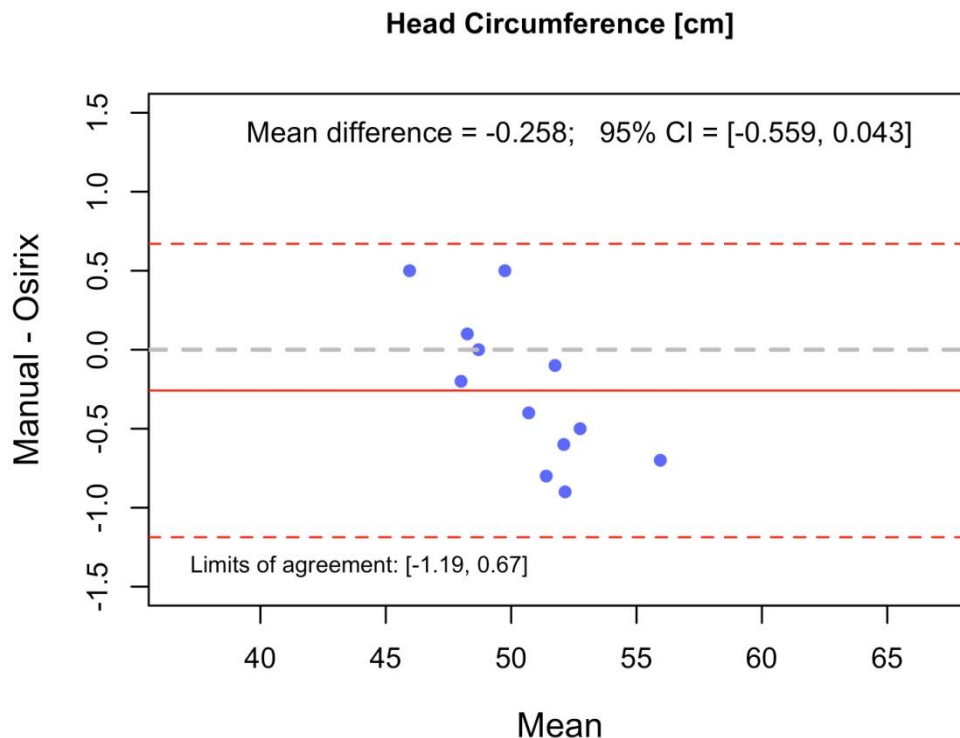
Ganzhirnvolumen [ml]	1054,4 ± 119,6	1148,1 ± 103,5	<0,001**	-4,738
Intrakranielles Volumen [ml]	1227,6 ± 138,2	1341,9 ± 121,6	<0,001**	-4,710

**Tab. 6:** Probandencharakteristika der Hirnvolumenuntersuchung mit Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung; Kopfumfangsperzentile; p- und Z-Werte mit Mann-Whitney-U-Test erhoben; \* signifikant; \*\* hoch signifikant

### 3.3.1 Kopfumfänge

#### 3.3.1.1 Manuelle Kopfumfangsmessung und Messung mit OsiriX

Einen Vergleich der manuellen Maßbandmessung mit der digitalen Messung in OsiriX zur Kopfumfangsmessung mithilfe eines Bland-Altman-Diagrammes zeigt die Abbildung 15. Diese veranschaulicht, dass OsiriX im Mittel einen größeren Kopfumfang (0,258 cm) ermittelt. Zudem ist zu erkennen, dass OsiriX größere Kopfumfänge eher überschätzt und kleinere Kopfumfänge eher unterschätzt. Der Unterschied zwischen den beiden Methoden ist nach der Bland-Altman Analyse in Abbildung 15 nicht signifikant. Allerdings hat der mittlere Kopfumfang einen signifikanten Effekt auf die Differenz zwischen den beiden Messungen ( $p=0,005681$ ).



**Abb. 15:** Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der manuellen Kopfumfangsmessung mit OsiriX; Mean= Mittelwert beider Messungen, (manueller Kopfumfang [cm] + Kopfumfang OsiriX [cm])/2; Manual-OsiriX= Differenz beider Messungen, manuelle



Kopfumfangsmessung [cm] - Kopfumfang OsiriX [cm]; 95% CI= 95% Konfidenzintervall; gestrichelte rote Linien= Bereich der Limits of agreement; rote Linie= Mittelwert der Differenz beider Messungen

### 3.3.1.2 Kopfumfang bei Geburt und zum Zeitpunkt des cMRT

Der Kopfumfang der HLHS-Patienten eingeteilt in Perzentile zum Zeitpunkt der Geburt und der cMRT zeigt Tabelle 7. Bei 77 Patienten, von denen Kopfumfänge bei Geburt vorlagen, konnte gleichzeitig der Kopfumfang anhand der MRT-Aufnahme nachbestimmt werden. Die Einteilung in Perzentile erfolgte unter Anwendung der Maßzahlen des Robert-Koch-Institutes Berlin aus dem Jahre 2013.<sup>58</sup> Als Mikrozephal galt dabei ein Kopfumfang kleiner der 3. Perzentile. Bei Geburt waren 12 Patienten (15,6%) mikrozephal. Zum Zeitpunkt des MRT-Scans wurde bei 16 Patienten (20,8%) eine Mikrozephalie festgestellt. 11 von 62 Patienten (16,9%), die bei Geburt nicht mikrozephal waren, lagen mit ihrem Kopfumfang beim cMRT unter der 3. Perzentile. Hingegen war der Kopfumfang von 7 der 12 Patienten (58,3%), die bei Geburt eine Mikrozephalie aufwiesen, zum Zeitpunkt des cMRT nicht mehr als zu klein zu werten.

Es zeigte sich keine Assoziation zwischen Mikrozephalie bei Geburt und Mikrozephalie zum Zeitpunkt des cMRT ( $p=0,11340$ ) im zweiseitigen exakten Test nach Fisher.

Perzentile zum MRT	Perzentile bei Geburt	
	<P3	≥P3
<P3	5	11
≥P3	7	54

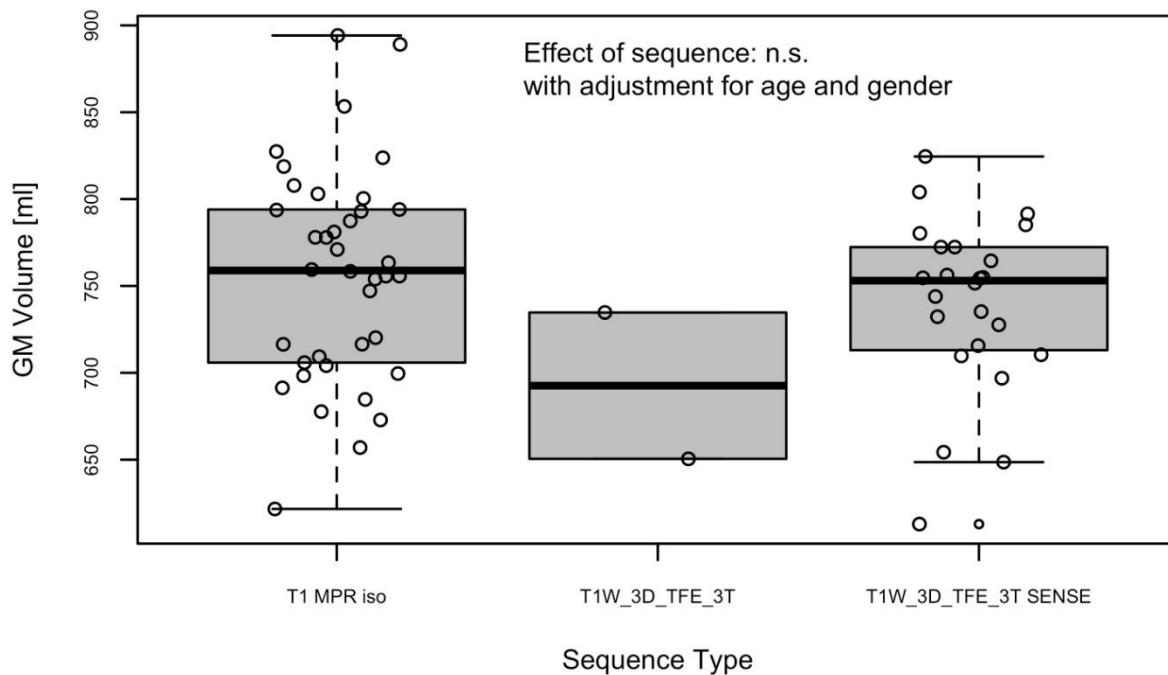
**Tab. 7:** Kontingenztabelle der HLHS-Patienten mit absoluten Zahlen von Mikrozephalen (<P3) und Nicht-Mikrozephalen (≥P3) zum Zeitpunkt der Geburt und zum Zeitpunkt des MRT-Scans;  $n=77$ ; ( $p=0,11340$  im exakten Test nach Fisher für die Anzahl)

### 3.3.2 Hirnvolumen von Herzgesunden

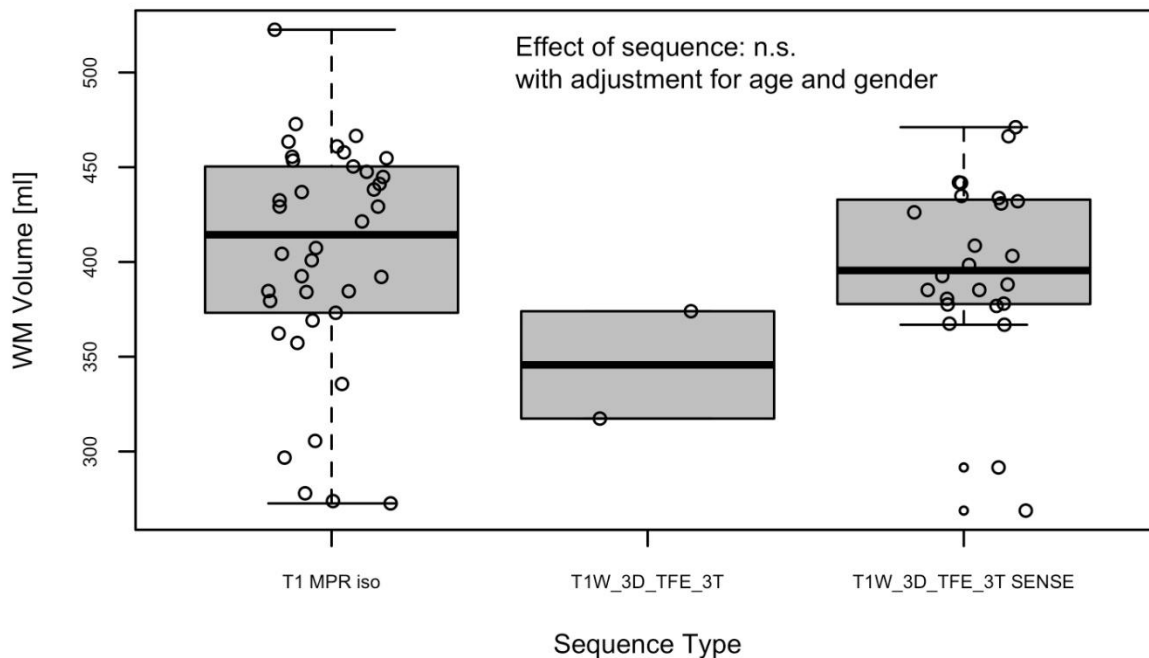
#### 3.3.2.1 MRT-Sequenzen und das Hirnvolumen

Eine Darstellung der Messwerte der drei Kompartimente des Hirnvolumens (GM, WM und CSF) bei den unterschiedlichen MR-Sequenzvarianten unserer Kontrollgruppe findet sich in den Abbildungen 16-18. Die Ergebnisse sind für den Effekt des Geschlechts und des Alters adjustiert.

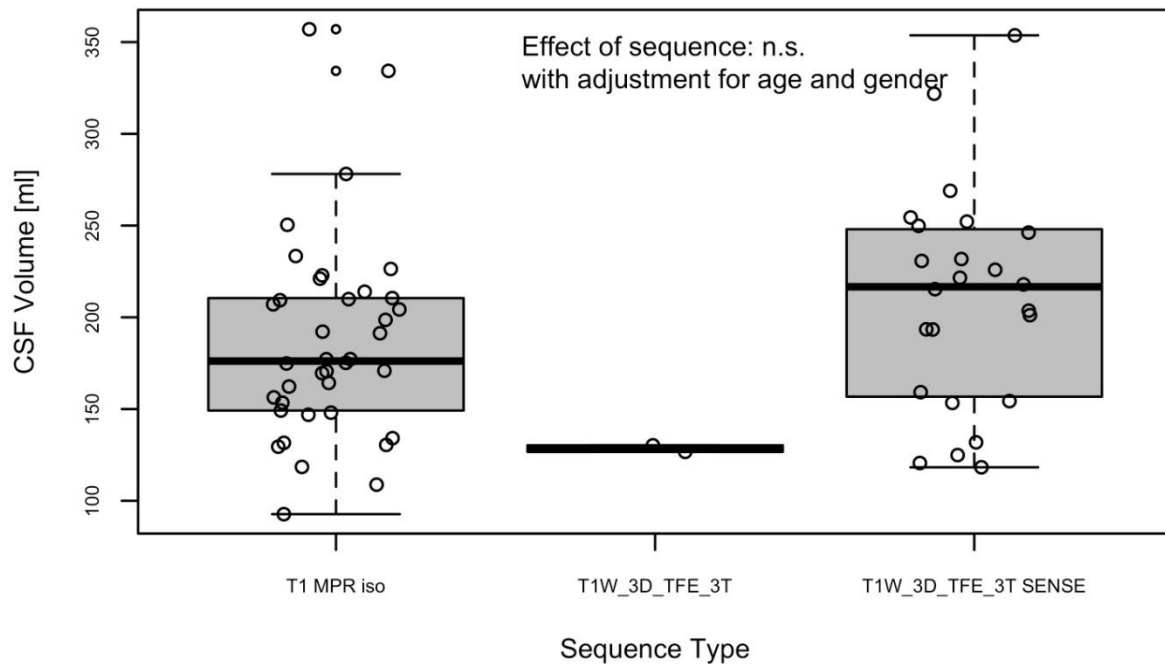
Es zeigt sich bei den drei verschiedenen MR-Sequenzvarianten für die Analyse des Hirnvolumens kein signifikanter Unterschied in den Bereichen der GM, WM und CSF.



**Abb. 16:** Volumen der grauen Substanz (GM) in [ml] für die jeweilige MR-Sequenzvariante der Kontrollgruppe; n.s.= nicht signifikant;  $p= 0,207$



**Abb. 17:** Volumen der weißen Substanz (WM) in [ml] für die jeweilige MR-Sequenzvariante der Kontrollgruppe; n.s.= nicht signifikant;  $p= 0,358$

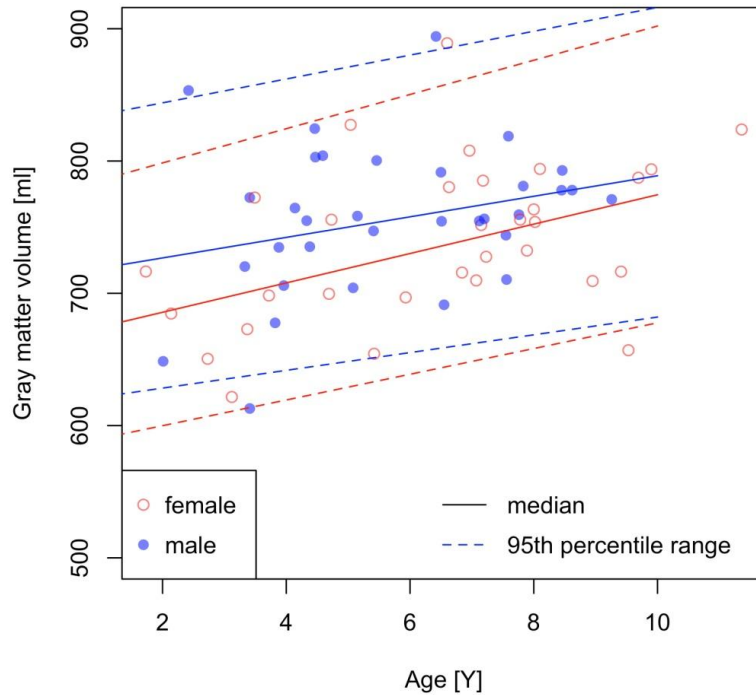


**Abb. 18:** Volumen der Zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) in [ml] für die jeweilige MR-Sequenzvariante der Kontrollgruppe; n.s.= nicht signifikant;  $p=0,0829$

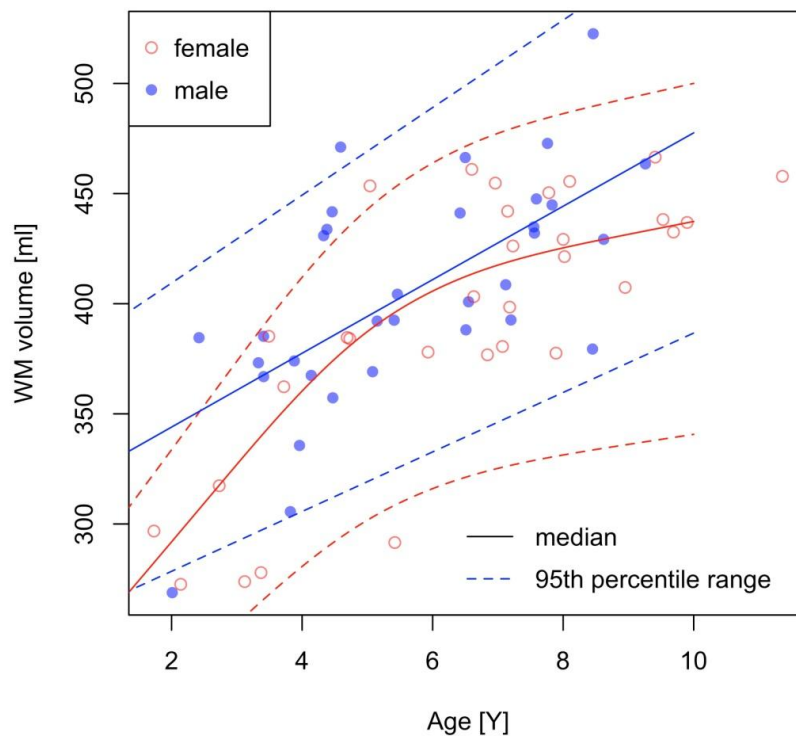
### 3.3.3 Referenzkurven für Hirnvolumina

Zur Erhebung von Referenzwerten herzgesunder Kinder für das Volumen der GM und der WM wurden die Daten von 62 Kindern aus der Kontrollgruppe im Altersbereich zwischen zwei und zehn Jahren genutzt, da für Berechnungen von Perzentilkurven in diesem Bereich eine ausreichende Anzahl an Daten vorlag. Hierfür wurde die GAMLSS-Methode unter der Annahme einer Box-Cox-Cole- und Green-Verteilung verwendet. Es wurde eine Normalverteilung der Volumenwerte angenommen. Die Werte bezogen sich auf das Volumen der jeweiligen Substanzklasse des Hirns für GM und WM in ml. Perzentilkurven wurden für Mädchen und Jungen separat erstellt, da eine GAM-Analyse bei GM einen Trend ( $p=0,068$ ) und bei WM einen signifikanten Unterschied ( $p=0,013$ ) zwischen den Geschlechtern bezüglich der Hirnvolumina zeigte (Abbildung 29). Abgebildete Perzentilkurven stellen dabei die bestmögliche Approximation durch eine lokale Polynombasis („spline curve“) dar.

Die Abbildungen 19 und 20 zeigen die Kurven der Perzentilbereiche für das Hirnvolumen (GM und WM) bei herzgesunden Mädchen und Jungen unserer Studie, welche mit der GAMLSS-Methode berechnet wurden. Anhand dieses altersadjustierten 95. Perzentilbereiches wurde das Hirnvolumen der HLHS-Patienten als abnormal klein in Bezug auf das Volumen ihrer GM oder WM klassifiziert. Dargestellt sind dabei separate Perzentilkurven für Mädchen und Jungen.



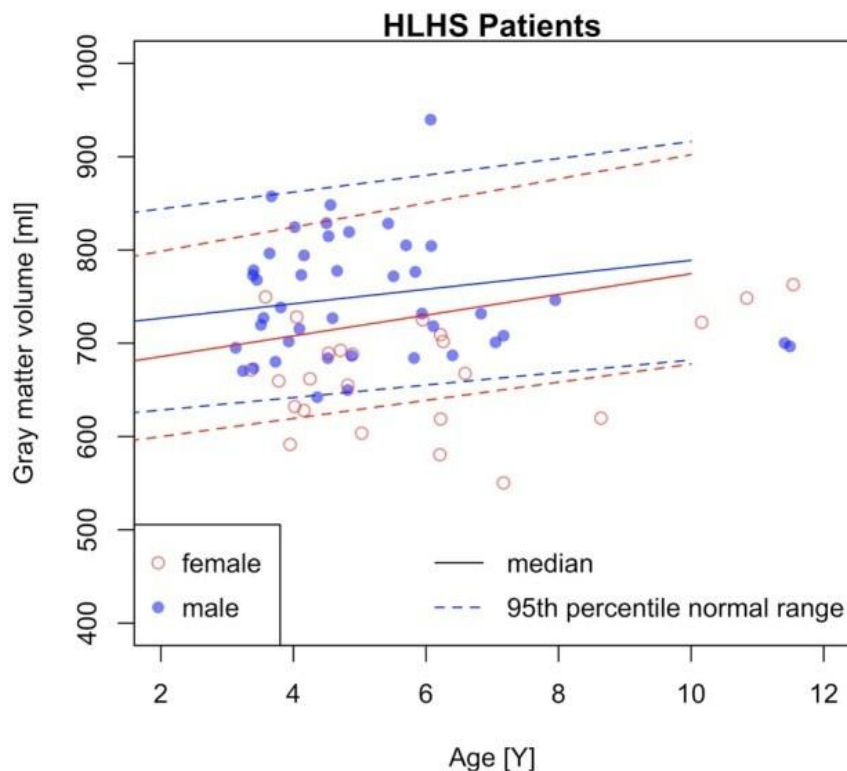
**Abb. 19:** Perzentilkurven für GM [ml] der männlichen und weiblichen Kontrollen; Age= Alter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung [Jahren]; ausgefüllte Punkte= Jungen; Kreise= Mädchen; gestrichelte Linien= Abgrenzung des 95. Perzentil-Bereiches; Median= 50. Perzentil



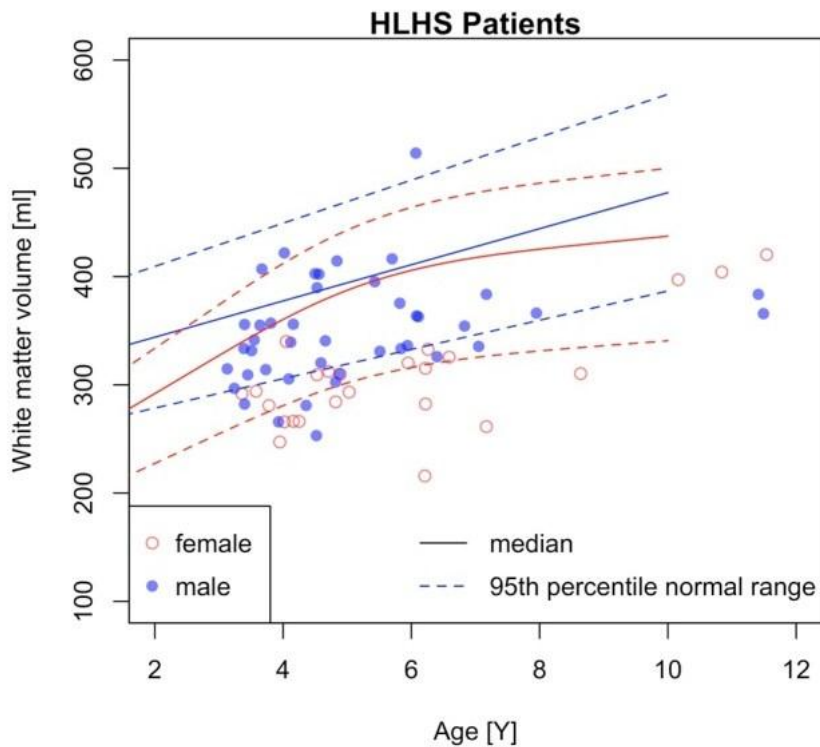
**Abb. 20:** Perzentilkurven für WM [ml] der männlichen und weiblichen Kontrollen; Age= Alter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung [Jahren]; ausgefüllte Punkte= Jungen; Kreise= Mädchen; gestrichelte Linien= Abgrenzung des 95. Perzentil-Bereiches; Median= 50. Perzentil

### 3.3.4 Hirnvolumina der HLHS-Patienten

Die Hirnvolumina der HLHS-Patienten für GM und WM in Abhängigkeit des Alters bei der cMRT-Untersuchung sind in den Abbildungen 21 und 22 gezeigt. Zudem ist der berechnete 95. Perzentilbereich für das Hirnvolumen unserer Kontrollgruppe herzgesunder Mädchen und Jungen durch den Bereich zwischen den gestrichelten Kurven gekennzeichnet. Die obere gestrichelte Linie kennzeichnet dabei das 97,5. Perzentil, die untere gestrichelte Linie das 2,5. Perzentil. Datenpunkte, die unter dem 2,5. Perzentil lagen, wurden als abnormal klein bezüglich ihres Volumens erachtet.



**Abb. 21:** GM-Volumen [ml] der HLHS-Patienten im Alter beim MRT-Scan [Jahre]; ausgefüllte Punkte= Jungen; Kreise= Mädchen; gestrichelte Linien= Abgrenzung des 95. Perzentil-Bereiches; Median= 50. Perzentil



**Abb. 22:** WM-Volumen [ml] der HLHS-Patienten im Alter beim MRT-Scan [Jahre]; ausgefüllte Punkte= Jungen; Kreise= Mädchen; gestrichelte Linien= Abgrenzung des 95. Perzentil-Bereiches; Median= 50. Perzentil

Tabelle 8 zeigt HLHS-Patienten im Alter zwischen 2 und 10 Jahren, welche anhand der vorherigen Graphen in Bezug auf ihr Volumen für GM und WM als niedrig klassifiziert wurden. Für diesen Altersbereich lagen ausreichend anpassbare Hirnvolumendaten der Kontrollgruppe vor. Unter den HLHS-Patienten wiesen 12,9% ein besonders kleines Volumen an GM und 40,3% ein besonders geringes Volumen an WM auf. Ein geringes Volumen an WM war signifikant häufiger.

Weiße Substanz (WM)	Graue Substanz (GM)	
	≤ 3. Perzentil für Kontrollen	> 3. Perzentil für Kontrollen
≤ 3. Perzentil für Kontrollen	8	17
> 3. Perzentil für Kontrollen	0	37

**Tab. 8:** Kontingenztabelle für die Anzahl der HLHS-Patienten mit niedrigen WM und GM Volumen, basierend auf den Normbereich für altersangepasste Kontrollen; (p=0,00032 im exakten Test nach Fisher für die Anzahl)

### 3.3.5 Risikofaktoren für niedrige Hirnvolumina

Eine Analyse möglicher Prädiktoren für ein niedriges Volumen an GM und WM findet sich in Tabelle 9. Gezeigte p-Werte und Odds-Ratios wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells für niedriges GM- und WM-Volumen mit dem jeweiligen Prädiktor als einzigen Einflussfaktor berechnet. Die Veränderung des Prädiktors um eine Einheit bei kontinuierlichen Variablen oder der Wechsel der Kategorie [z.B. von „nein“ zu „ja“] verändert die Chance für das Eintreten eines niedrigen Volumens von GM und WM um den bei Odds-Ratio angegebenen Faktor. Ein Odds-Ratio < 1:1 bedeutet, dass ein niedrigeres Volumen bei der angegebenen Veränderung des Prädiktors weniger wahrscheinlich wird.

	Potentielle Prädiktoren für niedriges Volumen (<P3)	Graue Substanz (GM)		Weiße Substanz (WM)	
		Odds-Ratio	p-Wert	Odds-Ratio	p-Wert
Patient	Männliches Geschlecht [Referenzgruppe]		-		-
	Weibliches Geschlecht [ja/nein]	7,80:1	0,018*	144:1	<0,001**
Anatomischer Subtyp des Herzfehlers	MA/AA [Referenzgruppe]		-		-
	MA/AS [ja/nein]		0,361		0,809
	MS/AA [ja/nein]		0,366		0,709
	MS/AS [ja/nein]		0,841		0,663
Bei Geburt	Frühgeburt (Geburt vor vollendeter 37. SSW) [ja/nein]	8,67:1	0,047*		0,993
	Körpergewicht [kg]	0,28:1	0,076	0,34:1	0,038*
	Mikrozephalie (Kopfumfang = <P3) [ja/nein]	9,80:1	0,007*	3,58:1	0,095
	Durchmesser der aufsteigenden Aorta [mm]		0,251		0,765
	Durchmesser des Aortenbogens [mm]		0,337		0,881
Präoperativ	Komplikationen [ja/nein]	0,23:1	0,060		0,826
	Reanimationsereignis [ja/nein]		0,169		0,778
	Bedarf von Beatmung [ja/nein]		0,354		0,566
Norwood	Alter bei OP [Tage]	1,10:1	0,043*	1,10:1	0,069
	Entlassungssauerstoffsättigung [%]		0,256		0,544
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 20°-28°C [Referenzgruppe]		-		-
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs unter 20°C [ja/nein]		0,377		0,785
	Postoperative Komplikationen [ja/nein]		0,786		0,437
Hemifontan	Alter bei OP [Jahre]		0,924		0,235
	Entlassungssauerstoffsättigung [%]		0,690		0,519
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 32°-35°C [Referenzgruppe]		-		-
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 20°-28°C [ja/nein]		0,995		0,992
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs unter		0,995		0,991

	20°C [ja/nein]				
	Postoperative Komplikationen [ja/nein]		1,000	0,198	
Fontan	Alter bei OP [Jahre]		0,276	0,500	
	Entlassungssauerstoffsättigung [%]		0,927	0,522	
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 32°-35°C [Referenzgruppe]		-	-	
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 28°-32°C [ja/nein]		0,717	0,253	
	Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 20°-28°C [ja/nein]		0,995	0,492	
	Postoperative Komplikationen [ja/nein]		0,999	0,998	
Kumulative Daten der Palliation	log10(gesamte OP-Zeit [min])	619000:1	0,066	0,235	
	log10(gesamte HLM-Supportzeit [min])		0,350	0,571	
	log10(gesamte Bypasszeit [min])		0,425	0,892	
	log10(gesamte kardiale Ischämiezeit [min])		0,186	0,765	
	log10(gesamte Flimmerzeit [min])		0,555	0,272	
	log10(gesamter Kreislaufstillstand [min])		0,554	0,546	
	log10(gesamte Beatmung [h])	9,65:1	0,055	4,60:1	0,097
	log10(gesamter Post-OP-Aufenthalt [Tage])		0,786	457:1	0,004*
	log10(gesamter Post-OP- Intensivaufenthalt [Tage])		0,464	144:1	0,003*
	Zusätzliche Operationen mit Herz-Lungen-Maschine[ja/nein]		0,765		0,268
	Postoperative Reanimationseignisse [ja/nein]	5,88:1	0,041*		0,183
Postoperative Krampfanfälle [ja/nein]	8,67:1	0,047*		0,180	
Zum MRT-Zeitpunkt	Alter bei MRT [Jahre]	1,77:1	0,049*	0,272	
	Sauerstoffsättigung [%]		0,666	0,594	
	Mikrozephalie (Kopfumfang = <P3) [ja/nein]	6,71:1	0,019*	5,33:1	0,024*
	Hemiparese in pädiatrischer Untersuchung[ja/nein]		0,993		0,992
	Entwicklungsverzögerung in pädiatrischer Untersuchung [ja/nein]		0,106		0,410
	Embolischer Infarkt [ja/nein]		0,471		0,471
	Hämodynamischer Infarkt [ja/nein]		0,468		0,180
	Bisheriges Auftreten von Krampfanfällen [ja/nein]	5,67:1	0,086		0,361
	Kardiale Parameter	Ejektionsfraktion des RV [%]		0,903	0,371
Herzindex des RV [l/min/m^2]			0,220	0,368	

**Tab. 9:** Darstellung der univariaten Prädiktoren für niedriges Volumen von GM und WM; Odds-Ratios nur für Prädiktoren mit  $p < 0,1$  gezeigt; <P3= unterhalb 3. Perzentile; SSW= Schwangerschaftswoche; \* signifikant; \*\* hoch signifikant. Blau= Trend, aber nicht signifikant

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass das weibliche Geschlecht bei Kindern mit HLHS die Chance auf ein niedriges Volumen an GM um den Faktor 7,8 und für WM um 144 erhöht. Die Anatomie des Herzfehlers zeigt im Modell keinen signifikanten Einfluss auf das Hirnvolumen.



Ein frühgeborener HLHS-Patient weist eine 8,7-fach höhere Chance auf das Eintreten eines zu niedrigen GM-Volumens auf. Das Körpergewicht und eine Mikrozephalie bei Geburt stellen ebenfalls Prädiktoren für niedrige Hirnvolumen dar. Ist ein Neugeborenes schwerer, präsentiert sich ein Trend für eine sinkende Chance auf das Eintreten geringen Volumens von GM und eine Signifikanz des Prädiktors für eine sinkende Chance von niedrigem WM-Volumen. Eine Mikrozephalie bei Geburt ist ein signifikanter Risikofaktor für niedriges GM-Volumen und weist einen Trend als Risikofaktor für niedriges WM-Volumen auf.

Ebenfalls einen Trend für ein niedriges GM-Volumen zeigt das Auftreten von präoperativen Komplikationen.

Beim Betrachten einzelner Prädiktoren des jeweiligen Schrittes der Palliation stellt sich das Alter bei Norwood-Operation als signifikant für GM und als Trend für WM dar. Für jeden späteren Tag der durchzuführenden Norwood-Operation erhöht sich die Chance auf das Vorliegen eines niedrigen Volumens beider Kompartimente um 10%.

Aus den kumulativen Parametern der dreistufigen Palliation werden als Risikofaktoren für abnorm geringe GM-Volumen eine längere OP-Dauer, eine längere postoperative Beatmung, postoperative Reanimationsereignisse und postoperative Krampfanfälle deutlich. Für eine längere postoperative Beatmung und OP-Dauer zeigen sich jedoch nur Trends für eine Chancenerhöhung.

Als Prädiktoren für zu wenig WM können längere Zeiten des kumulativen postoperativen Krankenhausaufenthaltes und Intensivstationsaufenthaltes angesehen sowie eine Tendenz für ein erhöhtes Risiko bei längeren postoperativen Beatmungszeiten identifiziert werden.

Ein höheres Alter bei cMRT, also zum Zeitpunkt der Hirnvolumenbestimmung, erhöht die Chance für HLHS-Patienten ein im Vergleich zu Herzgesunden zu niedriges GM-Volumen aufzuweisen. Patienten mit einer Mikrozephalie bei cMRT haben ebenfalls ein signifikant höheres Risiko für abnorm geringe Hirnvolumina, dieser Befund zeigt dabei einen Einfluss auf beide betrachteten Hirnkompartimente. Ein bisheriges Auftreten von Krampfanfällen präsentiert hingegen nur eine Tendenz als Prädiktor für abnorm geringes GM-Volumen.

Kardiale Parameter zeigen keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten abnorm geringer Hirnvolumen.

### **3.4 Hirnvolumen und Schädigungsscore**

Ein Vergleich der Hirnvolumen zwischen HLHS-Patienten mit Hirnläsionen und solchen ohne strukturelle Auffälligkeiten mittels Mann-Whitney-U-Test zeigt für GM ( $p=0,462$ ), WM ( $p=0,395$ ), Ganzhirnvolumen ( $p=0,403$ ) und Intrakranielles-Volumen ( $p=0,989$ ) keine

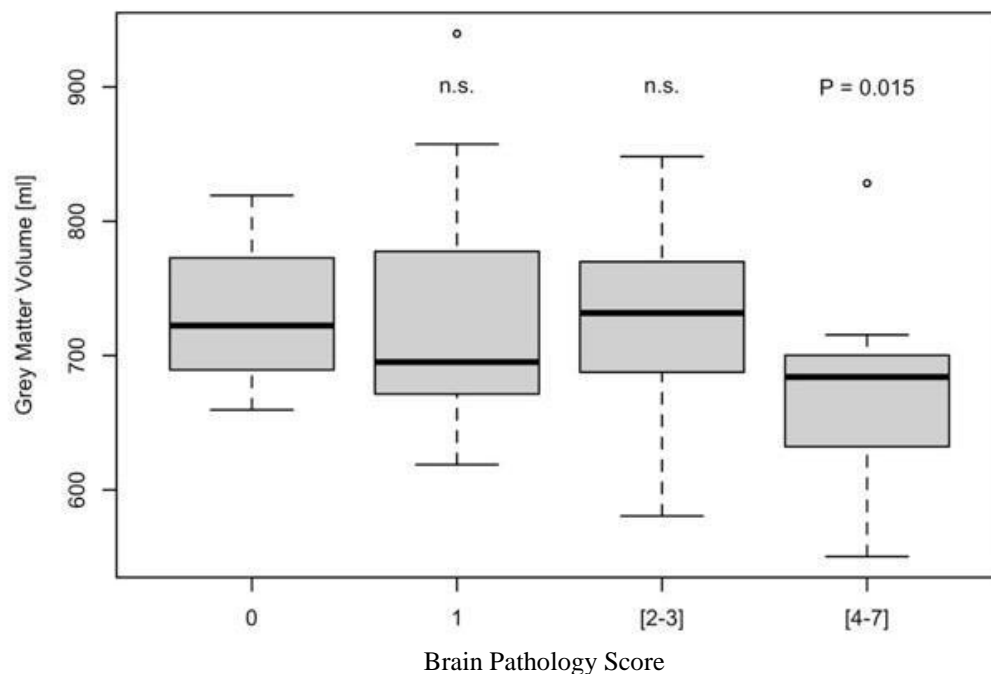
signifikanten Unterschiede. Hingegen ist die Menge an CSF bei Patienten mit Hirnläsionen signifikant erhöht ( $p=0,037$ ).

Im nächsten Abschnitt folgt eine Analyse der Hirnvolumen für unterschiedliche Schweregrade der Hirnläsion, abgebildet durch den neuroradiologisch erhobenen Schädigungsscore.

### 3.4.1 Hirnvolumen der HLHS-Patienten mit unterschiedlichen Schädigungsmustern

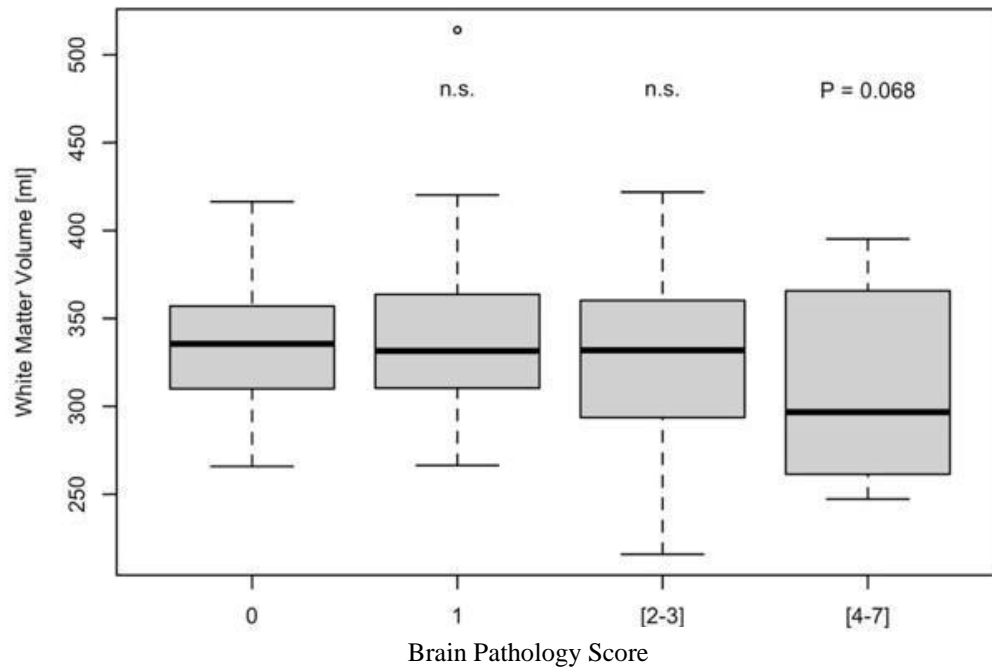
In den Abbildungen 23-25 wird die Menge der drei Hirnkompartimente GM, WM und CSF für das jeweilige Hirnschädigungsniveau dargestellt. Die p-Werte in den Abbildungen für die Hirnvolumen wurden mit einem linearen Regressionsmodell berechnet, welches als Prädiktoren die Kategorie des Schädigungsniveaus und das Geschlecht beinhaltete. Das Geschlecht wurde als Störgröße berücksichtigt, da sich signifikante Unterschiede in unserer Patientengruppe zwischen den Geschlechtern bezüglich der Menge für GM und WM zeigten ( $p<0,001$ ), nicht jedoch für die Menge an CSF.

Die Abbildung 23 zeigt ein signifikant geringeres GM-Volumen in der Gruppe mit einem hohen Schädigungsscore [4-7] gegenüber den HLHS-Patienten ohne Hirnschädigungen ( $p=0,015$ ).



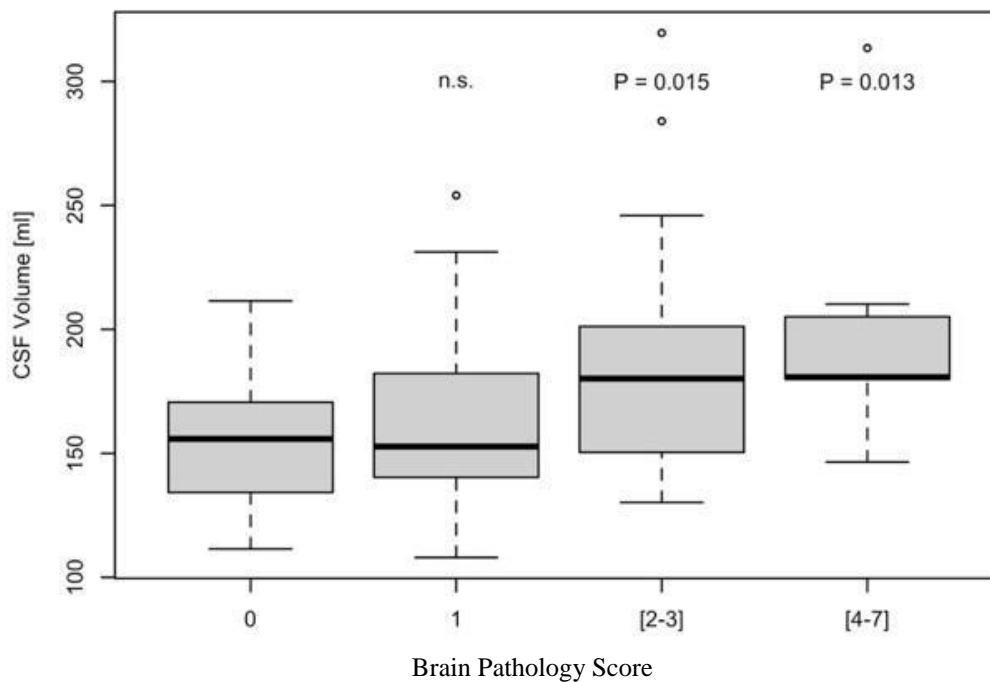
**Abb. 23:** GM-Volumen [ml] der HLHS-Patienten für das jeweilige Level der Hirnschädigung [Brain Pathology Score]

Auf Abbildung 24 ist ein Trend für ein reduziertes Volumen der WM bei einem hohen Schädigungsscore [4-7] gegenüber einem unauffälligen Schädigungsmuster zu erkennen ( $p=0,068$ ).



**Abb. 24:** WM-Volumen [ml] der HLHS-Patienten für das jeweilige Level der Hirnschädigung [Brain Pathology Score]

In Abbildung 25 ist zu sehen, dass HLHS-Patienten mit einem mittleren [2-3] und hohen [4-7] Niveau des Schädigungsscores ein signifikant höheres Volumen an CSF gegenüber hirnläsionsfreien HLHS-Patienten [0] aufweisen.



**Abb. 25:** CSF-Volumen [ml] der HLHS-Patienten für das jeweilige Level der Hirnschädigung [Brain Pathology Score]

### 3.4.2 Hirnvolumen der unauffälligen HLHS-Patienten und Kontrollen im Vergleich

Um den Einfluss des Herzfehlers auf Hirnvolumina zu betrachten, erfolgte eine Gegenüberstellung von HLHS-Patienten ohne neuroradiologisch detektierte Schädigung (Schädigungsscore [0]) mit der Kontrollgruppe. 19 Patienten waren frei von Hirnläsionen und konnten in Tabelle 10 verglichen werden.

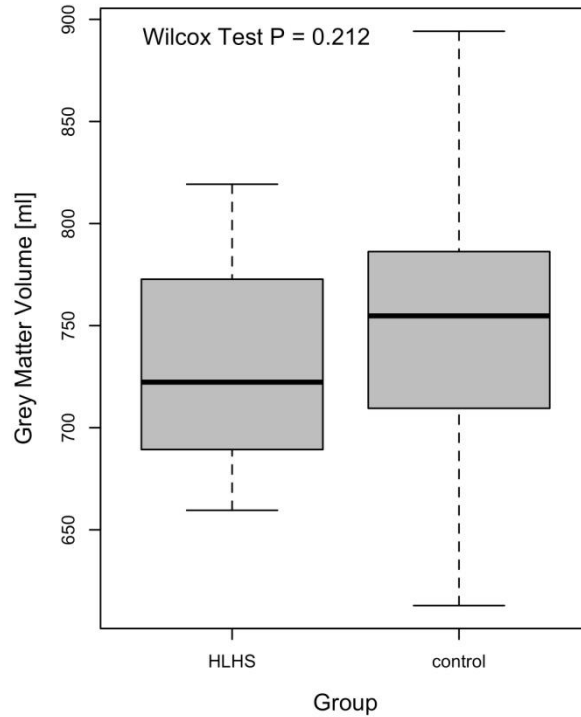
Die Kopfumfänge und zwei Hirnvolumenkompartimente (WM und CSF) dieser HLHS-Patienten sind signifikant geringer als die der Kontrollgruppe. Das Volumen an WM zeigt sich als hoch signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ).

Der Kopfumfang präsentiert sich bei den HLHS-Patienten gegenüber der Kontrollkohorte ebenfalls vermindert ( $p = 0,011$ ). Ein Vergleich beider Gruppen anhand der Perzentileinteilung des Robert-Koch-Institutes (Einteilung siehe Abschnitte 2.6) ist nicht signifikant.

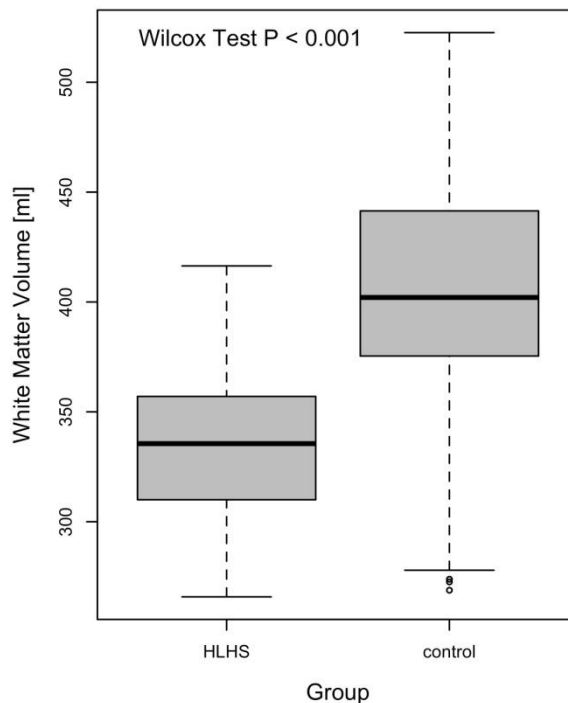
Parameter	Patienten ohne neuroradiologische Schädigungen	Kontrollen	p-Wert	Z-Wert
Anzahl	19	64	/	/
Alter [Jahre]	5,28 ± 1,75	6,05 ± 2,25	0,140	-1,474
Männlich/Weiblich	11/8	33/31	0,794	/
Kopfumfang [cm]	50,1 ± 1,52	51,2 ± 1,54	0,011*	-2,549
Kopfumfangs- Perzentile	3,3 ± 1,5	4,2 ± 1,4	0,068	-1,826
GM [ml]	729,6 ± 50,2	748,5 ± 58,3	0,210	-1,253
WM [ml]	341,8 ± 43,1	399,6 ± 55,7	<0,001**	-3,804
CSF [ml]	154,6 ± 29,9	193,8 ± 58,3	0,008*	-2,656
Ganzhirnvolumen [ml]	1071,4 ± 85,9	1148,1 ± 103,5	0,005*	-2,830
Intrakranielles Volumen [ml]	1226,0 ± 104,6	1341,9 ± 121,6	<0,001**	-3,375

**Tab. 10:** Hirnvolumen und Kopfumfang neuroradiologisch unauffälliger Probanden; alle Angaben in MW ± SD; p- und Z-Werte mit Mann-Whitney-U-Test erhoben; \* signifikant; \*\* hoch signifikant

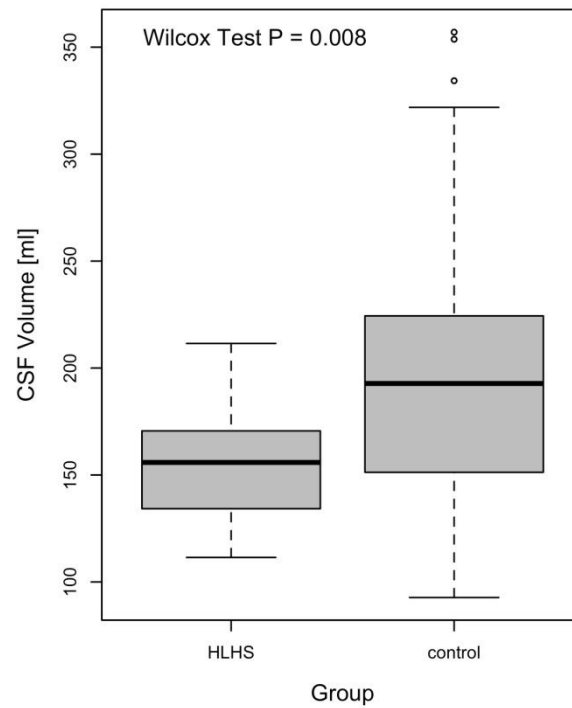
Eine graphische Darstellung der Hirnvolumen von GM, WM und CSF neuroradiologisch unauffälliger Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe in Form von Boxplots findet sich in den Abb. 26-28.



**Abb. 26:** GM-Volumen [ml] der HLHS-Patienten ohne neuroradiologische Auffälligkeiten und der Kontrollgruppe im Vergleich; p-Wert mit Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon Test) erhoben



**Abb. 27:** WM-Volumen [ml] der HLHS-Patienten ohne neuroradiologische Auffälligkeiten und der Kontrollgruppe im Vergleich; p-Wert mit Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon Test) erhoben



**Abb. 28:** CSF-Volumen [ml] der HLHS-Patienten ohne neuroradiologische Auffälligkeiten und der Kontrollgruppe im Vergleich; p-Wert mit Mann-Whitney-U-Test (Wilcox Test) erhoben

## 4 Diskussion

Durch die Verbesserung der Überlebenssituation von Kindern mit HLHS in den letzten Jahrzehnten zeigt sich neben der Betrachtung der Herzfunktion auch ein zunehmender Fokus auf die Lebensqualität dieser Patienten. Folgeschäden der Behandlung und daraus resultierende funktionelle Einschränkungen spielen dabei eine besondere Rolle, um zukünftige Therapien zu optimieren und das Leben von Kindern mit angeborenen Herzfehlern möglichst normal gestalten zu können. Ziel dieser Studie war es daher, die Prävalenz neuroradiologischer Schädigungsmuster sowie das Hirnvolumen von Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom nach dreistufiger operativer Palliation zu untersuchen und mögliche Prädiktoren für pathologische ZNS-Befunde zu identifizieren, damit Daten für eine Verbesserung zukünftiger Behandlungsstrategien vorliegen.

### 4.1 Schädigungen des ZNS

Früh begann man das zentrale Nervensystem von Patienten mit angeborenen Herzfehlern auf Pathologien zu untersuchen, so beschrieben Glauser *et al.* bereits in den 80er Jahren bei neuropathologischen Untersuchungen neugeborener HLHS-Patienten Auffälligkeiten.<sup>23</sup> Zahlreiche weitere Studien analysierten kraniale Läsionen nach Herzoperationen.<sup>66</sup>

Sarajuuri *et al.* detektierten mit cMRT bei 82% ihrer HLHS-Kohorte im Alter von fünf Jahren abnorme ZNS-Befunde; vor allem ischämische Läsionen waren hier häufig zu finden.<sup>29</sup>

In unserer Datenerhebung nach erfolgter dreistufiger operativer Palliation sind bei 77% der HLHS-Patienten ZNS-Pathologien in der cMRT zu sehen. Lediglich 23% der Patienten zeigen einen völlig unauffälligen neuroradiologischen Befund (Tabelle 3). Unsere Patienten weisen also zu einem vergleichbaren Alter eine ähnlich hohe Prävalenz von Schädigungen wie bei Sarajuuri *et al.* auf, diese untersuchten allerdings nur 17 Kinder mit HLHS, während wir 82 HLHS-Patienten in die Studie einschließen konnten. Der in dieser Arbeit erhobene Schädigungsscore zeigt allerdings, dass ein überwiegender Anteil der Patienten nur geringe oder gar keine Auffälligkeiten des Neurokraniums aufweisen. So liegt der Schädigungsscore von 55% der Patienten lediglich bei 0 oder 1 und ist somit nahezu unauffällig (Abbildung 14). Einen großen Anteil an den in unserer Studie erfassten Pathologien haben hypoxisch-ischämische Marklagerschädigungen im Sinne einer PVL (63% der HLHS-Patienten). Die meisten dieser Läsionen sind jedoch als gering pathologisch einzustufen (69%). Nur 31% zeigen eine deutliche Pathologie mit mehr als drei periventrikulären Gliosen und einer einhergehenden Hirnvolumenminderung. Die PVL stellt eine häufig gefundene Schädigung in



der präoperativen Neugeborenenperiode von Kindern mit angeborenen Herzfehlern dar.<sup>28,34</sup> MRT-Untersuchungen zeigten, dass eine PVL auch nach stattgehabter offener Herzoperation vorliegt. In besagter Studie waren ältere Säuglinge im Gegensatz zu jüngeren Neugeborenen seltener betroffen.<sup>25</sup> Dent *et al.* beobachteten ein Neuaufreten oder eine Verschlimmerung einer PVL nach offener Herzoperation bei 47% der untersuchten HLHS-Patienten.<sup>67</sup> Mahle *et al.* stellten in einer Verlaufsstudie ebenfalls fest, dass es postoperativ zu neuen Fällen von PVL im Neugeborenenalter kommen kann. Diese Auffälligkeiten waren in cMRT-Aufnahmen drei bis sechs Monate später aber nicht mehr zu finden.<sup>28</sup>

Das Vorliegen dieser Läsionen in unserer Untersuchung lässt daher ein Ausbleiben der Rückbildung oder die Entstehung einer solchen im operativen Verlauf vermuten, von denen besonders Patienten mit HLHS betroffen sind. So stellten Beca *et al.* heraus, dass das postoperative Auftreten von neuen Läsionen in der weißen Substanz besonders bei Patienten mit Herzfehlern zu finden sei, bei denen eine Rekonstruktion der Aorta erfolgte,<sup>26</sup> wie sie bei HLHS-Patienten durchgeführt wird.

Als weitere zerebrale Läsionen in unserer Studie sind sowohl Infarkte embolischer oder hämodynamischer Ursache (22% aller Patienten), als auch globale und interne Hirnatrophien (35% aller Patienten) aufgefallen. Infarkte und Atrophien konnten ebenfalls bei Sarajuuri *et al.* an HLHS-Patienten in Fontan-Zirkulation festgestellt werden. Ähnlich unserer Prävalenz zeigten 24% der Patienten in cMRT-Untersuchungen Anzeichen für Infarkte. Neuroradiologisch festgestellte Volumenminderung waren dort bei 12% der HLHS-Patienten zu finden.<sup>29</sup>

Wann genau diese Läsionen bei unseren Patienten entstanden sind und ob sie möglicherweise schon vor operativer Palliation auftraten, bleibt jedoch unklar, da wir keine vorhergehenden cMRT-Aufnahmen durchführten. Dies hätte eine ethisch nicht zu verantwortende Belastung der sich zu diesem Zeitpunkt in einer kritischen Phase befindlichen Säuglinge bedeutet. Das Vorliegen von präoperativen Infarkten bei HLHS-Patienten konnte jedoch in anderen Studien gezeigt werden,<sup>28,34</sup> sodass ein präoperatives Entstehen auch bei unserer Kohorte nicht ausgeschlossen werden kann.

#### **4.1.1 Prädiktoren für höheres Schädigungsniveau**

Die Abbildung der verschiedenen neuroradiologischen Schädigungsmuster in einem Score stellt einen Versuch dar, die Schwere der neuroradiologischen Schädigung zu kategorisieren und so mögliche Aussagen über den prädiktiven Charakter klinischer Faktoren auf die Schwere der Hirnschädigung nach dreistufiger operativer Palliation zu treffen.

Ein Zusammenhang zwischen pathologischen ZNS-Befunden und perioperativen Daten von Kindern mit angeborenen Herzfehlern nach operativer Behandlung ist in der Literatur diesbezüglich mehrfach beschrieben.<sup>25,26,54</sup> In unserer Studie zeigte sich jedoch nur ein Trend dafür, dass längere Kreislaufstillstandszeiten die Chance für schwerere Hirnläsionen erhöhen. Ein signifikanter Einfluss der kumulativen OP-, Bypass- und HLM-Zeiten sowie der Tiefe der Kühlung in den einzelnen Operationsschritten war nicht zu finden (Tabelle 5). Mahle *et al.* konnten ebenfalls keinen Einfluss der intraoperativen Strategie auf pathologische ZNS-Befunde herstellen und vermuteten daher schon früh einen Zusammenhang von Hirnschäden und der zerebralen Zirkulation von Feten mit Herzfehlern.<sup>28</sup>

Als Risikofaktor für ein höheres Level der Hirnschädigung aus der präoperativen Phase konnte in dieser Studie ein größerer Umfang der nativen aufsteigenden Aorta identifiziert werden: ein Ergebnis, das auch auf den Einfluss der präoperativen und fetalen Blutzirkulation für Pathologien bei diesen Patienten hindeutet. Dieser Effekt zeigt sich jedoch insofern als überraschend, da bei Feten mit HLHS vornehmlich eine retrograde Perfusion zerebraler Strukturen über den DA angenommen wird, welche als Grundlage für später entstehende Hirnschäden gesehen wird.<sup>68</sup> So stellten Goff *et al.* einen Mangel an antegradem Blutfluss als Risikofaktor für das Auftreten einer PVL auf.<sup>27</sup> Auch eine kleinere ascendierende Aorta ist in Verbindung mit einem verminderten Kopfumfang bei Geburt beschrieben worden.<sup>33,34</sup>

Eine verbesserte intrauterine antegrade zerebrale Perfusion, wie sie über eine größere aufsteigende Aorta möglich wäre, passt somit nicht zu bisherigen Annahmen. Für eine antegrade Perfusion müsste der fetale linke Ventrikel jedoch eine systemische Restfunktion haben, wie sie nur bei kardialen Subtypen mit einer AS vorliegen kann. Ein signifikanter Einfluss des kardialen Subtypen auf ein höheres Schädigungsniveau kann in dieser Studie jedoch nicht festgestellt werden und lässt Raum für alternative Hypothesen.

So könnte eine größere aufsteigende Aorta fetaler HLHS-Patienten vermehrt retrograd strömendes Blut in der Diastole aufnehmen und dadurch den zerebralen Blutfluss vermindern. Folgend wäre das fetale Hirn in der Diastole schlechter mit Blut versorgt, was zu ischämischen Hirnläsionen führen könnte. Eine postoperative diastolische Hypotension bei Herzfehler-Patienten wird als Risikofaktor für die Entstehung einer PVL betrachtet.<sup>25</sup> Weitere präoperative Untersuchungen bei Kindern wären für diese Hypothese jedoch von Nöten.

Zu den bereits erwähnten Prädiktoren für ein höheres Schädigungsniveau zeigen sich in dieser Studie aber durchaus auch postoperative Ereignisse als Risikofaktoren. Eine geringere pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung bei Entlassung nach Fontan-Operation und eine längere

kumulative Beatmungsdauer nach dreistufiger Palliation im Modell für eine stärker ausgeprägte Pathologie konnten ermittelt werden. Die Bedeutung einer guten postoperativen Oxygenierung führten auch Galli *et al.* auf, indem sie einen Zusammenhang zwischen einer frühpostoperativen arteriellen Hypoxie und der Entstehung einer PVL bei Neugeborenen mit erfolgter HLM-Operation feststellten.<sup>25</sup> Ebenfalls zeigten Dent *et al.*, dass eine verlängerte postoperative zerebrale Hypoxie in Verbindung mit dem Auftreten neuer Hirnschädigungen nach Norwood-Operationen stehe.<sup>67</sup> Beide Studien machten diese Feststellung jedoch nach der ersten kardialen Operation im Neugeborenenalter. Die nach dem ersten und zweiten Schritt der Palliation gemessenen Entlassungssauerstoffsättigungen sowie die zum Zeitpunkt des cMRT erhobene Sättigung zeigen sich in dieser Arbeit jedoch nicht als maßgeblich für Hirnschädigungen.

Eine längere kumulative Beatmungsdauer kann auch als Anzeichen für eine erschwerte Anpassung an die neue hämodynamische Situation nach Operation gedeutet werden. Dies wäre eine mögliche Erklärung für den gefundenen Zusammenhang. In einem längeren postoperativen Intensivaufenthalt, als ein weiterer möglicher Parameter einer postoperativ instabilen Hämodynamik, zeigt sich in unserer Studie ebenfalls ein Trend für eine größere Chance auf ein höheres Schädigungsniveau.

Des Weiteren stellte sich das Auftreten postoperativer Krampfanfälle im Rahmen der Palliation als stärkster Prädiktor in der univariaten Analyse heraus und auch das bisherige Auftreten von Krampfanfällen zum Zeitpunkt des cMRT war signifikant. Dies stimmt mit den in der Literatur zu findenden Hinweisen überein, dass ein Auftreten von Krampfanfällen nach offener Herzoperation als frühes Zeichen für Hirnverletzungen und auffällige neurologische Untersuchungen zu werten sei.<sup>29,69</sup> Auch die Feststellung eines zu kleinen Kopfumfanges gilt als Hinweis für eine auffällige neurologische Entwicklung im Kindesalter und wird deshalb zu den wichtigsten anthropometrischen Messgrößen gezählt.<sup>58</sup> In unserer Untersuchung nach abgeschlossener Korrektur des HLHS zeigte sich das Vorliegen einer Mikrozephalie zum Zeitpunkt des MRT als prädiktiv für ein höheres Niveau des Schädigungsmusters. Eine Mikrozephalie kann so auch bei HLHS-Patienten als Indikator für Hirnschädigungen angesehen werden. Die Bedeutung von abnorm kleinen Kopfumfängen wird im nächsten Teil dieser Arbeit ausführlicher diskutiert.

In der pädiatrischen Untersuchung aufgefallene Hemiparesen oder Entwicklungsverzögerungen nach operativer Palliation waren ebenfalls mit dem Schädigungsscore assoziiert. Funktionelle Parameter der zeitgleich erhobenen Herzfunktion wie die Ejektionsfraktion und der Herzindex des RV ließen jedoch nicht auf das Ausmaß des

neuroradiologischen cMRT-Befundes schließen. Auch zusätzlich notwendige HLM-Operationen und Reanimationsereignisse zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Schädigungsscore. Insgesamt scheint die Schwere der Hirnschädigung von verschiedensten Faktoren unterschiedlicher Abschnitte geprägt zu sein. Operative und kardiale Besonderheiten innerhalb unserer Kohorte spielen dabei eine eher untergeordnete Rolle, neurologische Ereignisse und auffällige Untersuchungen in diesem Bereich jedoch vermehrt.

## 4.2 Kopfumfänge der HLHS-Patienten

Die Größe des Kopfumfanges gilt als Maß für die altersgerechte Entwicklung des Gehirns. Darüber hinaus wird angenommen, dass von der Norm abweichende Kopfumfänge als Hinweis für neurologische Erkrankungen gelten können.<sup>58</sup> Als Mikrozephalie gelten hier Bereiche unterhalb der 3. Perzentile, welche für das Geschlecht und das Alter angepasst sind. Die routinemäßige Messung der Kopfumfänge bei Geburt unserer HLHS-Kohorte zeigt, dass 15% eine Mikrozephalie aufweisen. Der Anteil von mikrozephalen HLHS-Patienten in anderen Studien bei Geburt variierte von 12% bis 36%.<sup>23,33,70</sup>

Donofrio *et al.* postulierten bereits einen kleineren Kopfumfang intrauterin, der seinen Ursprung in einer Minderversorgung zerebraler Strukturen habe, die beim HLHS durch die retrograde Perfusion über die hypoplastische Aorta sowie deren erhöhten Flusswiderstand bedingt sei.<sup>36</sup> Dass in dieser Untersuchung bei cMRT die Anzahl der Patienten mit einer Mikrozephalie sogar höher liegt, lässt aber auch eine weitere Dynamik nach Geburt vermuten. Ein Zusammenhang zwischen bei Geburt festgestellter Mikrozephalie und einem zu kleinem Kopfumfang bei cMRT zeigte sich nicht (Tabelle 7). Für diese Analyse wurden die Daten von 77 HLHS-Patienten herangezogen, für die Kopfumfänge zu beiden Zeitpunkten ermittelt worden waren.

Mit 20,3% liegt der Anteil von HLHS-Patienten, die einen zu kleinen Kopf nach dreistufiger operativer Palliation ihres Herzfehlers aufweisen, etwas über der von Sarajuuri *et al.* beobachteten Häufigkeit. Eine Mikrozephalie wurde dort bei 17% der HLHS-Patienten im medianen Alter von 5,1 Jahren beobachtet.<sup>29</sup> Dieser Prozentsatz mikrozephaler Patienten spiegelt sich auch im signifikant geringeren Kopfumfang unserer Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe wider ( $p=0,011$ ).

#### **4.2.1 Digitale Kopfumfangbestimmung**

Da leider keine manuellen Maßbandmessungen des Kopfumfanges bei der cMRT durchgeführt wurden, erfolgte die digitale Nachbestimmung mithilfe der Software OsiriX. So fand diese Methode auch in einer anderen MRT-Studie zur digitalen Kopfumfangbestimmung bei Kindern Anwendung.<sup>71</sup> OsiriX zeigte sich in den Messungen einer Nebenuntersuchung dieser Arbeit zwar als signifikant different zu einer manuellen Maßbandmessung ( $p=0,006$ ), allerdings fällt ein mit dieser Methode im Mittel 0,258 cm größer gemessener Kopfumfang wohl kaum ins Gewicht (Abbildung 15). Zudem könnte dieser Unterschied auch durch Bewegungen des Kindes bedingt sein, die beim manuellen Messen zum Abrutschen des Maßbandes von der breitesten Stelle des kindlichen Kopfes geführt haben könnte. Dieses würde einen systematischen Messfehler nach oben erklären. Daher wurde die Kopfumfangsmessung mit OsiriX als geeignete Methode betrachtet.

#### **4.3 Volumen der Hirnkompimente**

Als ein starkes Korrelat zum Kopfumfang eines Kindes wird das Hirnvolumen angenommen.<sup>37</sup> In der Literatur finden sich Belege dafür, dass das Hirnvolumen von Kindern mit angeborenen Herzfehlern gegenüber gesunden Kontrollen vermindert ist und dies als Zeichen für eine abnorme Hirnentwicklung gedeutet werden kann.<sup>39,42</sup> Watanabe *et al.* untersuchten 40 Kleinkinder mit unterschiedlichen Herzfehlern nach einer Herzoperation auf ihr Hirnvolumen und fanden heraus, dass diese ein geringeres Volumen an GM als Kinder gleichen Alters aufwiesen. Patienten mit HLHS waren besonders betroffen.<sup>38</sup> Zum Zeitpunkt der Untersuchung war die operative Palliation jedoch noch nicht abgeschlossen. Messungen an einer reinen Gruppe von HLHS-Patienten nach Fontan-Operation wurden bisher noch keine durchgeführt.

Die Hirnvolumetrie von HLHS-Patienten nach Fontan-Operation zeigt in dieser Studie, dass das Hirnvolumen unserer Patienten in allen gemessenen Kompartimenten signifikant vermindert ist. Das Volumen von GM, WM und CSF fiel signifikant geringer als das unserer Kontrollgruppe aus (Tabelle 6). Auch das gesamte Hirnvolumen sowie das intrakranielle Volumen zeigten sich gegenüber der Kontrollgruppe vermindert. Ein Teil dieses Effekts kann zwar durch den leichten Altersunterschied beider Gruppen begründet werden, da Studien im Kindesalter ein höheres Volumen an Hirnsubstanz mit höherem Alter zeigen konnten,<sup>72</sup> aber wie in Abbildung 29 zu sehen ist, dürfte ein mittlerer Altersunterschied von ca. 8 Monaten kaum einen Effekt auf das Hirnvolumen haben, da sich Volumenwerte in einem solchen Zeitraum kaum veränderten. Hingegen dürfte der Volumenunterschied durch die

Geschlechtsverteilung sogar noch etwas geschmälert sein, da der Anteil männlicher Probanden mit 64% bei den Patienten zu 52% bei den Kontrollen in der HLHS Gruppe höher ist. So finden sich in der Literatur Belege dafür, dass bei Jungen das gesamte Hirnvolumen um ca. 10% sowie das Volumen einzelner Kompartimente höher als bei Mädchen ausfällt und dies sogar über das Kindesalter hinaus festzustellen sei.<sup>73,74</sup> Ein solcher Geschlechtsunterschied war auch in unserer Kontrollgruppe zu erkennen. GM zeigte einen Trend ( $p=0,068$ ) und WM eine Signifikanz ( $p=0,013$ ) für geringeres Volumen von weiblichen Köpfen.

Zusätzlich gilt es zu berücksichtigen, dass sich innerhalb unserer Analyse auch Patienten mit Hirnläsionen befinden, deren Segmentierung die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Ein Einfluss solcher Befunde auf automatisierte Messverfahren des Hirnvolumens bei Kindern wird angenommen.<sup>75</sup> Es erfolgte jedoch eine visuelle Nachkontrolle der Segmentierung, anhand derer deutlich verfälschte Messungen für die weitere Analyse ausgeschlossen wurden. Ein eventueller Einfluss der verwendeten unterschiedlichen Sequenzen auf die Hirnvolumenanalyse konnte ebenfalls negiert werden, da sich die gemessenen Volumen von GM, WM und CSF für die verschiedenen Sequenzparameter nicht signifikant unterschieden (Abbildung 16-18).

#### **4.3.1 Perzentile für Hirnvolumen**

Die Anwendung verschiedener methodischer Verfahren, die in der Literatur für das automatisierte Bestimmen des Hirnvolumens zu finden sind, machte das Erstellen studieneigener Perzentile notwendig, um zu evaluieren, bei welchen Patienten eine abnorm geringe Masse an GM und WM vorliegt. Für die Berechnung wurde die GAMLSS-Methode genutzt, welche auch für anthropometrische Berechnungen von Perzentilwerten des Robert-Koch-Institutes verwendet wurde.<sup>58</sup> In dieser Arbeit wurden die Daten von 62 Kontrollprobanden im Alter von 2-10 Jahren herangezogen. Altersabhängige Perzentilkurven der GM und WM wurden für Mädchen und Jungen separat erstellt, da sich -wie oben bereits erwähnt- ein Effekt des Geschlechts auf die Hirnvolumina zeigte. Analog der Perzentileinteilung für eine Mikrozephalie galt ein Volumen der jeweiligen Substanzklasse unterhalb der 3. Perzentile als zu klein.

Ein niedriges Volumen der GM zeigt sich bei 12,9% und ein niedriges Volumen der WM bei 40,3% der in diesem Altersbereich befindlichen HLHS-Patienten. Darin ist deutlich erkennbar, dass HLHS-Patienten von abnormen Volumenveränderungen der WM häufiger als von denen der GM betroffen sind. Angaben über die Prävalenz von Betroffenen mit zu

kleinem Hirnvolumen nach Herzoperation sind in der Literatur nicht zu finden. Von Rhein *et al.* konnten in einer Untersuchung von 39 jugendlichen Überlebenden einer kindlichen CPB-Operation jedoch zeigen, dass Kinder mit einem zyanotischen Herzfehler gegenüber azyanotischen Vitien besonders in den Bereichen der WM Volumenverluste aufwiesen.<sup>39</sup>

Dass bei unseren Patienten ein vermindertes Volumen an GM auch gleichzeitig ein geringes Volumen an WM bedeutet (Tabelle 8), könnte durch ein global vermindertes Hirnvolumen erklärt werden. Weniger GM könnte aber auch den Bedarf an intrazerebraler Vernetzung mindern, wodurch sich das Volumen der WM ebenfalls vermindert präsentiert. Ob umgekehrt ein gleicher Effekt gilt ist fraglich. Patienten mit einer geringen Masse von WM hatten in der Mehrzahl der Fälle kein vermindertes GM-Volumen.

#### **4.3.2 Prädiktoren für niedriges Volumen an GM und WM**

In der Analyse möglicher univariater Prädiktoren für das Auftreten von GM- und WM-Volumen unterhalb der 3. Perzentile zeigte sich ein Zusammenhang zum weiblichen Geschlecht (Tabelle 9). Dies ist insofern überraschend, da das Geschlecht trotz Erstellen geschlechtsspezifischer Perzentile Einfluss auf das Hirnvolumen unserer HLHS-Kohorte nimmt. Zwar sind Geschlechtsunterschiede in der Neuroprotektion nach zerebralen Ischämien beschrieben, so gelten jedoch Mädchen als besser vor dem Absterben von Zellen geschützt.<sup>76</sup> Eventuell zeigt sich hier daher ein möglicher genetischer Einfluss, der bis jetzt noch nicht ganz verstanden ist und bei dem die Entstehung des Herzfehlers begünstigt sowie eine normale Entwicklung des ZNS behindert wird. Ein Beispiel hierfür könnte das Jacobsen-Syndrom darstellen. Von diesem Syndrom sind in der Mehrzahl Mädchen betroffen, bei denen das HLHS sowie Hirnveränderungen häufiger vorzufinden sind.<sup>77</sup> Patienten mit offensichtlichen Syndromen wurden deshalb von dieser Studie ausgeschlossen.

Ortinou *et al.* untersuchten die Hirn-Maße bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern vor der ersten Operation und im Alter von drei Monaten. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich das Hirnwachstum dieser Säuglinge nicht von gesunden Kontrollen unterschied. Allerdings waren die Hirn-Maße der Patienten zu beiden Zeitpunkten vermindert. Als vorrangigen Prädiktor für das Hirnwachstum stellten sie das somatische Wachstum dieser Kinder heraus und präsentierten zudem eine Relation des Kopfumfanges bei Geburt zur späteren Hirngröße.<sup>42</sup> In unserer Studie zeigte sich ebenfalls, dass Werte des somatischen Wachstums wie beispielsweise das Geburtsgewicht, als prädiktiv für ein niedriges Volumen der

Substanzklassen von GM und WM sind, obwohl unsere Patienten zum Zeitpunkt des cMRT deutlich älter waren als in Orinaus Studie. Auch eine Mikrozephalie bei Geburt war ein signifikanter Prädiktor für GM und zeigte einen Trend für niedriges WM.

Zudem stand eine Frühgeburtlichkeit in Zusammenhang mit abnorm geringem Volumen an GM nach Fontan-Operation. Hinweise für den Einfluss einer Frühgeburt auf das Volumen an GM lassen sich in der Literatur finden.<sup>78</sup> So konnten Inder *et al.* in cMRT-Untersuchungen von Frühgeborenen eine verminderte Menge an GM in kortikalen und tiefen nukleären Strukturen nachweisen.<sup>79</sup> Ob diese Assoziationen auf eine weiterhin verzögerte Hirnreifung unserer HLHS-Patienten, die selbst innerhalb von fünf Jahren nicht aufgeholt werden kann, zurückzuführen ist, bleibt allerdings spekulativ.

Dass klinische Ereignisse und Behandlungsweisen den bereits eingeschrittenen Pfad der Hirnentwicklung bei HLHS-Patienten allerdings noch modifizieren könnten, zeigt sich in weiteren signifikanten Prädiktoren, die für die beiden Substanzklassen in dieser Arbeit detektiert werden konnten (Tabelle 9):

Unsere HLHS-Patienten wurden frühestens im Alter von 2 Tagen einer Norwood-Operation unterzogen. Eine pro Tag später durchgeführte Norwood-Operation erhöhte die Chance für das Auftreten von niedrigem GM und WM um 10%. Für GM war dieser Zusammenhang signifikant ( $p=0,043$ ) für WM als ein Trend zu werten ( $p=0,069$ ). Somit kann eine spätere Norwood-Operation als ungünstig für die Hirnentwicklung angesehen werden. Dies könnte in einer schlechteren Versorgung der Hirngefäße mit oxygeniertem Blut begründet sein, die Lynch *et al.* mit zunehmender Dauer bis zur ersten Operation bei HLHS Patienten feststellten. Zudem wurde dort eine längere Zeit bis zur Operation mit postoperativ neuentstehender PVL in Verbindung gebracht.<sup>53</sup> Ein so möglicherweise auch bei uns entstandener Hirnschaden mit absterbenden Nervenzellen könnte die langfristigen Folgen für die hier gemessenen Hirnvolumen erklären.

Bis auf einen Trend einer statistisch erhöhten Chance für wenig GM bei einer längeren kumulativen Dauer der operativen Palliation zeigen sich in dieser Arbeit keine weiteren operationsspezifischen Einflussgrößen.

Aus dem Bereich postoperativer Faktoren ist jedoch das Auftreten von Reanimationsereignissen und Krampfanfällen im Verlauf mit einem höheren Risiko für verminderte GM assoziiert und ein längerer gesamter postoperativer Krankenhaus- und Intensivaufenthalt nach Palliation prädiktiv für geringe Volumen an WM. Dass Reanimationsereignisse und längere Krankenhausaufenthalte eine schlechtere psychomotorische Funktion voraussagen, konnten Atallah *et al.* an einer Gruppe von HLHS-



Patienten nach Norwood-Operation mit Shunt zwischen RV und PA aufzeigen.<sup>80</sup> Für Hirnvolumenminderung bei Kindern mit HLHS sind solche Prädiktoren in der Literatur nicht zu finden. Verminderte Volumen der GM in spezifischen Hirnregionen bei Erwachsenen mit Krampfanfällen sind allerdings beschrieben<sup>81</sup> und könnten die auch hier gefundene Assoziation erklären. Erwähnt werden zudem auch Krampfanfälle im Zusammenhang mit schlechteren kognitiven Ergebnissen bei Kindern mit univentrikulärem Herzen nach Herzoperation.<sup>29,31</sup>

Ähnlich des Einflusses auf die Schwere der Hirnschädigung ist eine längere gesamte postoperative Beatmungsdauer mit geringem Volumen beider Hirngewebskompartimente assoziiert ( $p=0,055$  für GM und  $p=0,097$  für WM): damit könnte die Vulnerabilität des Gehirns in der postoperativen Phase weiter verdeutlicht sein. Dazu passt, dass eine längere Beatmungsdauer bei Herzfehlerpatienten nach Operation als Prädiktor für postoperativ vergrößerte CSF-Räume beschrieben ist. Ob gleichzeitig ein geringeres Volumen der Hirnsubstanz vorlag, wurde bei Beca *et al.* zwar nicht untersucht, allerdings zeigte sich eine schwache Assoziation des CSF-Raumes zu gleichzeitigen Verletzungen der WM,<sup>26</sup> die einen Zusammenhang vermuten lässt.

Dass ein höheres Alter bei MRT prädiktiv für eine verminderte Masse an GM und gleichzeitig auch für die Höhe des Schädigungsscore ist, könnte eine verbesserte Prognose der HLHS-Patienten in der neueren Zeit widerspiegeln. So waren in unserer Untersuchung die zu einem früheren Zeitpunkt geborenen HLHS-Patienten bei MRT meistens älter. Andererseits kann dieser Zusammenhang auch darauf hindeuten, dass mit zunehmendem Alter das Gehirn von Herzfehlerpatienten mehr Pathologien akquiriert.

Eine Beziehung zwischen Kopfumfang und Hirnvolumen, wie sie auch schon weiter oben beschrieben wurde, präsentiert sich auch in der Signifikanz des Prädiktors Mikrozephalie bei cMRT für eine geringe Masse von GM (OR= 6,7;  $p=0,019$ ) und WM (OR= 5,3;  $p=0,024$ ). Interessanterweise ist der Einfluss dieses Faktors für niedriges GM-Volumen im univariaten Modell geringer als der einer Mikrozephalie bei Geburt (OR= 9,8;  $p=0,007$ ). Für WM zeigt sich ein genau gegenteiliges Bild. Dort ist die Mikrozephalie zum Zeitpunkt der Geburt der weniger starke Prädiktor für niedriges WM-Volumen (OR= 3,58;  $p= 0,095$ ). Matzusawa *et al.* konnten in einer Untersuchung von 28 gesunden Kindern im Alter von einem Monat bis zehn Jahren feststellen, dass das Volumen an GM und WM in diesem Zeitraum zwar zunimmt, dass jedoch das Wachstum der WM ausgeprägter ist.<sup>72</sup> Die WM unterliegt mit größerem Alter also mehr Veränderungen, wodurch der aktuelle Kopfumfang als ein Indikator für das Volumen an WM wichtiger wird. Hingegen ist die Veränderung des Volumens an GM nicht

mehr so stark, sodass durch einen verminderten Kopfumfang bei Geburt ein zu kleines Volumen an GM nach Fontan besser beschrieben ist. Eine Bestätigung dieser These bedürfte allerdings weiterer Untersuchungen.

Weitere Prädiktoren für zu kleine Hirnvolumen zeigen sich nach Fontan-Operation nicht. Auch aktuelle, zeitgleich zur cMRT erhobene kardiale Funktionsparameter, wie die Ejektionsfraktion oder der Herzindex des RV, scheinen in einer Gruppe von Kindern mit schwerwiegendem Herzfehler keinen Einfluss auf zu kleine Hirnvolumen zu haben (Tabelle 9). So ist anzunehmen, dass sich das Hirnvolumen über die Zeit zwar verändert, der Grundstein aber bereits sehr früh gelegt wird.

Hinweise über bereits präoperativ verminderte Hirnvolumina von Herzpatienten sind auch in der Literatur zu finden. Von Rhein *et al.* zeigten in einer Untersuchung Neugeborener mit Herzfehlern vor ihrer ersten Operation, dass sowohl globale als auch regionale Hirnvolumen gegenüber gesunden Kontrollen vermindert waren. Spezifische Risikofaktoren konnten allerdings nicht ausgemacht werden, sodass fetale Ursachen vermutet wurden.<sup>41</sup>

Dies zeigten weitere Studien wie Limperopoulos *et al.* und beschrieben in einer MRT-Untersuchung von 55 Feten mit angeborenem Herzfehler globale Volumenminderungen des Hirns.<sup>44</sup> Auch Sun *et al.* bestätigten verminderte Hirnvolumen von Herzfehler-Patienten im dritten Trimeon.<sup>45</sup> Clouchoux *et al.* konnten bei Feten mit HLHS ein signifikant geringeres Volumen an GM und WM feststellen. Die intrauterine Hämodynamik bei diesem Herzfehler spielte dabei eine besondere Rolle, so konnten Assoziationen von fehlendem antegradem Fluss in der transversen Aorta mit geringerem WM- und subkortikalen GM-Volumen gefunden werden.<sup>82</sup>

Ein Einfluss postnataler Ereignisse auf den Verlauf der Hirnentwicklung ist aufgrund unserer Prädiktorenanalyse jedoch auch zu bedenken.

#### **4.4 Schädigungsscore und Hirnvolumen**

Eine Analyse des kindlichen Hirnvolumens erfolgt in den meisten Studien an Probanden ohne offensichtliche Hirnläsionen, da ein Einfluss von Schädigungen auf die Volumina postuliert werden kann.<sup>75</sup>

Von Rhein *et al.* bemerkten in einer separaten Analyse jugendlicher Herzfehlerpatienten zwischen den Gruppen mit und ohne Hirnläsionen jedoch keine Volumenunterschiede. HLHS-Patienten waren in ihrer Kohorte allerdings nicht eingeschlossen.<sup>39</sup> Eine analoge Betrachtung des Hirnvolumens an unserer HLHS-Kohorte zeigt in der Gruppe mit Hirnschädigungen aber eine signifikante Erhöhung des Volumens an CSF ( $p=0,037$ ). Andere

Volumenkompartimente waren nicht verändert (Tabelle 10). Dies könnte ein Anzeichen dafür sein, dass sich gerade HLHS-Patienten mit Hirnschädigungen auch mit vergrößerten Liquorräumen präsentieren, die als Zeichen für eine Hirnatrophie gewertet werden können.

#### **4.4.1 Hirnvolumen bei unterschiedlicher Schwere der Hirnverletzung**

Die Unterteilung der HLHS-Patienten in vier Bereiche mit unterschiedlichen Schweregraden ihres neuroradiologischen Schädigungsniveaus ermöglicht Aussagen darüber, wie sich die Hirnvolumenkompartimente GM, WM und CSF mit zunehmendem Ausmaß der Hirnschädigung verändern.

In einem linearen Regressionsmodell für unsere Patienten zeigen sich Unterschiede für verschiedene Schädigungsstufen. Patienten mit einem hohen Schädigungsniveau [Schädigungsscore 4-7] weisen ein signifikant geringes Volumen an GM ( $p=0,015$ ) und einen Trend für weniger WM ( $p=0,068$ ) auf. Gleichzeitig war das CSF-Volumen signifikant größer ( $p=0,013$ ) als bei Patienten ohne Läsionen. Patienten mit einem mittleren Schädigungsniveau [2-3] zeigen nur eine signifikante Erhöhung des CSF-Volumens. Patienten mit geringem Schädigungsniveau weisen keine signifikanten Veränderungen des Hirnvolumens zu läsionsfreien Hirnen hypoplastischer Linksherzpatienten auf (Abbildung 23-25).

Die gemeinsame Betrachtung der Hirnvolumina von Kindern mit Hirnläsionen stellt somit eine zu starke Vereinfachung dar, da ein unterschiedliches Ausmaß der Hirnschädigung sich durchaus mit Volumenveränderungen in unterschiedlichen Teilbereichen präsentieren kann, auch wenn sich geringe Pathologien nicht signifikant auf das Hirnvolumen auswirken. Eine zunehmende Hirnschädigung bei HLHS-Patienten zeigt sich in verminderter Masse von GM und WM und steigendem Volumen an CSF. Dies gilt es in zukünftigen Studien mit Hirnvolumenanalysen bei Kindern mit pathologischen ZNS-Befunden zu berücksichtigen.

Dieses Ergebnis erscheint insofern plausibel, da im Schädigungsscore auch die Schwere der Marklagerschädigung abgebildet ist, welche auch in der Literatur im Zusammenhang mit Hirnvolumenminderungen beschrieben ist.<sup>78,79</sup> Des Weiteren ist auch die durch den Neuroradiologen subjektiv bewertete Hirnvolumenminderung des Patienten ein Bestandteil des Schädigungsscores. Ein gewisser Zusammenhang zwischen der computergestützten Hirnvolumenanalyse und dem konventionellen neuroradiologischen Befund kann daher angenommen werden.

#### **4.4.2 Volumen hirnläsionsfreier HLHS-Patienten**

Das Volumen hirnläsionsfreier HLHS-Patienten im Vergleich zu unserer Kontrollgruppe zeigt, dass die GM in dieser Gruppe nicht signifikant vermindert ist. Ein verringertes

Volumen an WM und des gesamten Hirnvolumens findet sich aber auch bei dieser Gruppe (Tabelle 10). Damit kann in dieser Studie die von anderen Arbeiten angemerkteten Volumenveränderungen bei Herzfehlerpatienten ohne Hirnläsionen bestätigt werden.<sup>39,41</sup> Dass ein vermindertes WM-Volumen sogar in der Abwesenheit neuroradiologisch detektierter Hirnschädigungen feststellbar ist, kann als Anzeichen für die generell rückständige Hirnreifung von HLHS-Patienten gewertet werden, wie sie bei neugeborenen Kindern mit schweren Herzfehlern beschrieben ist.<sup>34</sup> Volpe spricht im Rahmen der Hirnreifung von einer „Enzephalopathie des Herzfehlerpatienten“, die in Analogie eines frühgeborenen Kindes zu sehen sei, da das Muster an Pathologien vergleichbar wäre.<sup>83</sup>

Ob sich eine altersentsprechende Hirnentwicklung im Laufe der Lebenszeit bei Kindern mit HLHS einstellen wird oder ähnlich Frühgeborener Langzeitfolgen festzustellen sein werden, bleibt unklar und gilt es, zukünftig zu untersuchen. Auch darüber, inwiefern die aktuellen Volumenveränderungen des Gehirns Einfluss auf die neurologische Entwicklung und geistige Leistungsfähigkeit haben, kann nur spekuliert werden, da im Rahmen dieser Arbeit entsprechende Tests nicht durchgeführt wurden. In der Literatur sind diesbezüglich allerdings Zusammenhänge beschrieben.<sup>84</sup>

Assoziationen von geringem Volumen an WM bei Herzfehlerpatienten mit schlechteren verbalen und motorischen Fertigkeiten werden berichtet.<sup>39,85</sup> Und auch eine Korrelation reduzierten Volumens an GM mit eingeschränkter psychomotorischer Entwicklung ist beschrieben.<sup>38</sup> Ganzhirnvolumen korrelierten signifikant mit dem Intelligenzquotienten bei von Rhein *et al.*;<sup>39</sup> Ibuki *et al.* zeigten eine Assoziation zu der psychomotorischen Entwicklung auf.<sup>86</sup>

Aufgrund dieser Studien sind geistige und motorische Einschränkungen unserer Kohorte mit und ohne Hirnläsionen ebenfalls anzunehmen, was es in Folgearbeiten weiter zu untersuchen gilt. Dementsprechend konnten Hansen *et al.* bei HLHS-Patienten nach Fontan-Operation bereits eine niedrig-normale neurologische Entwicklung aufzeigen.<sup>87</sup>

#### **4.5 Limitationen der Studie**

Eine Gewinnung von Normwerten für diese Studie gestaltete sich in der Planung als schwierig, da bei Kleinkindern für die Durchführung von Aufnahmen des zentralen Nervensystems mittels MRT meist eine Sedierung notwendig ist. Das Erstellen einer Kontrollgruppe war so nur anhand der Analyse bereits vorhandener cMRT-Aufnahmen aus der neuroradiologischen Datenbank möglich. Zwar wurden hierfür nur Kinder mit einem neuroradiologisch völlig unauffälligen Befund berücksichtigt, jedoch waren unter diesen

Probanden auch Kinder, die Krampfanfälle oder eine Epilepsie als klinische Indikation für die Untersuchung hatten. Nur so konnte eine ausreichend große Kontrollgruppe für das Hirnvolumen gewährleistet werden.

Weitere Limitationen unserer Studie sind in der zu stark veränderten Hirnstruktur einiger HLHS-Patienten sowie Artefakten in der Bildgebung zu sehen, sodass das automatisierte Bestimmen der Hirnvolumina in einigen Fällen fehlerhaft war. 15 von 82 mit cMRT untersuchte Patienten konnten für die Hirnvolumenanalyse somit nicht berücksichtigt werden. Zudem gilt es zu beachten, dass HLHS-Patienten, die vorzeitig aus der Sedierung erwacht sind, Metallimplantate wie Herzschrittmacher oder andere Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung besaßen, für diese Studie nicht herangezogen wurden.

Desweiteren ist der in dieser Arbeit aufgeführte Schädigungsscore ein hausinterner neuer Parameter, der von dem leitenden neuroradiologischen Oberarzt des UKSH Kiel, Herrn PD Dr. Axel Rohr entwickelt wurde. Dieser Score lehnt sich an bereits publizierte Graduierungen verschiedener Hirnschädigungsmuster an. Eine Validierung des Scores hinsichtlich seiner Assoziationen zum neurologischen Outcome der Patienten soll in zukünftigen longitudinalen Studien erfolgen.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Durch die in den letzten Jahren deutlich verbesserte Überlebenssituation von Kindern mit Hypoplastischem Linkherzsyndrom (HLHS) richtet sich nun ein vermehrtes Interesse auf die möglichen neurologischen und neuroradiologischen Folgen nach Abschluss der komplexen dreistufigen operativen Palliation.

Das Ziel dieser prospektiven Studie war es daher, Hirnschäden dieser Kinder anhand von MRT-Aufnahmen zu untersuchen und mögliche Risikofaktoren zu detektieren. Desweiteren sollte das Volumen der grauen Substanz, der weißen Substanz und der zerebrospinalen Flüssigkeit mit gesunden Kontrollen verglichen werden, um Volumenminderungen bei Kindern mit HLHS quantitativ bestimmen zu können.

Dazu wurden in einer prospektiven klinischen Studie der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein - Campus Kiel insgesamt 82 Kinder mit HLHS im Stadium der Fontan-Zirkulation mittels kranialer 3-Tesla-MRT untersucht. Zudem wurde direkt im Anschluss der Untersuchung eine kardiale MRT durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigten, dass 77% der HLHS-Patienten nach Abschluss der operativen Palliation Hirnläsionen unterschiedlicher Ausprägung aufweisen. Mit 63% aller Patienten stellte die hypoxisch-ischämische Marklagerschädigung im Sinne einer periventrikulären Leukomalazie die häufigste detektierte Läsion dar. Embolische Infarkte waren bei 17%, hämodynamische Infarkte bei 6% zu finden. Das Ausmaß der Schädigungen war unterschiedlich stark ausgeprägt. Überwiegend waren Hirnläsionen jedoch als leicht einzustufen. Starke statistische Prädiktoren für ein höheres Schädigungsniveau konnten in einer längeren postoperativen Beatmungsdauer und dem Auftreten von postoperativen Krampfanfällen identifiziert werden.

Eine Analyse der Hirnvolumina der Patienten zeigte Substanzminderungen in allen untersuchten Hirnbereichen (intrakranielles Volumen, Gesamthirnvolumen, graue Substanz, weiße Substanz, zerebrospinale Flüssigkeit) gegenüber herzgesunden Kontrollkindern. Patienten mit schwerer Hirnschädigung wiesen ein signifikant größeres Volumen an CSF als Patienten ohne Hirnschädigungen auf, aber auch ohne auffälligen MRT-Befund waren die Volumina gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduziert. Für niedrige Hirnvolumina wurden Mikrozephalie bei Geburt, Alter bei Norwood-OP, post-operative Reanimationsereignisse und weibliches Geschlecht als unabhängige Prädiktoren identifiziert.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei Kindern mit HLHS nach Abschluss der dreistufigen operativen Palliation neuroradiologisch Volumenminderungen der grauen und weißen Substanz sowie der zerebrospinalen Flüssigkeit zu finden sind. Außerdem zeigt sich eine Vielzahl, überwiegend geringgradiger, neuroradiologischer Läsionen. Der Vorhersagewert des von uns entwickelten Schädigungsscores muss hinsichtlich seiner klinischen Relevanz in longitudinalen Untersuchungen, für die diese Daten eine Grundlage bilden, weiter evaluiert werden. Unsere Daten legen nahe, dass eine Optimierung des Operationszeitpunktes das Outcome dieser Patientengruppe weiter verbessern könnte.

## Literaturverzeichnis

1. Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. 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 Pädiatr* 2010;222(05):321–6.
2. Morris CD, Outcalt J, Menashe VD. Hypoplastic left heart syndrome: natural history in a geographically defined population. *Pediatrics* 1990;85(6):977–83.
3. Bardo DM, Frankel DG, Applegate KE, Murphy DJ, Saneto RP. Hypoplastic left heart syndrome. *Radiographics* 2001;21(3):705–717.
4. Weyand M, Kececioglu D, Schulze-Everding A, Louwen F, Tjan T, Roeder N, Hammel D, Vogt J, Scheld HH. Die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten des hypoplastischen Linksherzsyndroms. *Dtsch Ärztebl* 1998;95(37):41.
5. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JG, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart syndrome. *The Lancet* 2009;374(9689):551–564.
6. Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AM, Anderson RH, Cook AC, Fagg NL. Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(6):1452–8.
7. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001;103(9):1269–1273.
8. Naguib AN, Winch P, Schwartz L, Isaacs J, Rodeman R, Cheatham JP, Galantowicz M. Anesthetic management of the hybrid stage 1 procedure for hypoplastic left heart syndrome (HLHS). *Paediatr Anaesth* 2010;20(1):38–46.
9. Razzouk AJ, Chinnock RE, Gundry SR, Johnston JK, Larsen RL, Baum MF, Mulla NF, Bailey LL. Transplantation as a primary treatment for hypoplastic left heart syndrome: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 1996;62(1):1–7; discussion 8.
10. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth official report-2001. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2001;20(8):805–15.
11. Norwood WI, Lang P, Hansen DD. Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med* 1983;308(1):23–6.
12. Sano S, Ishino K, Kawada M, Arai S, Kasahara S, Asai T, Masuda Z, Takeuchi M, Ohtsuki S. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(2):504-509; discussion 509-510.
13. Bove EL. Results of the Norwood operation for hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young* 2004;14(S3):85.
14. Kasnar-Samprec J, Kühn A, Hörer J, Vogt M, Cleuziou J, Lange R, Schreiber C. Unloading of right ventricle by bidirectional superior cavopulmonary anastomosis in hypoplastic left heart syndrome patients promotes remodeling of systemic right ventricle but does not improve tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(5):1102–9.



15. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971;26(3):240–248.
16. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346(8):549–56.
17. du Plessis AJ, Johnston MV. The pursuit of effective neuroprotection during infant cardiac surgery. *Semin Pediatr Neurol* 1999;6(1):55–63.
18. Asou T, Kado H, Imoto Y, Shiokawa Y, Tominaga R, Kawachi Y, Yasui H. Selective cerebral perfusion technique during aortic arch repair in neonates. *Ann Thorac Surg* 1996;61(5):1546–1548.
19. Körner A. Neuropsychologischer Status im Schulalter nach operativer Behandlung des hypoplastischen Linksherzsyndroms. Philosophische Dissertation, 2011.
20. Liu Z, Valencia O, Treasure T, Murday AJ. Cold blood cardioplegia or intermittent cross-clamping in coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg* 1998;66(2):462–465.
21. Rogers LS, Glatz AC, Ravishankar C, Spray TL, Nicolson SC, Rychik J, Rush CH, Gaynor JW, Goldberg DJ. 18 years of the Fontan operation at a single institution. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(11):1018–25.
22. Delmo Walter EMB, Hübler M, Alexi-Meskishvili V, Miera O, Weng Y, Loforte A, Berger F, Hetzer R. Staged surgical palliation in hypoplastic left heart syndrome and its variants. *J Card Surg* 2009;24(4):383–91.
23. Glauser TA, Rorke LB, Weinberg PM, Clancy RR. Acquired neuropathologic lesions associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 1990;85(6):991.
24. Rešić B, Tomasović M, Kuzmanić-Šamija R, Lozić M, Rešić J, Solak M. Neurodevelopmental outcome in children with periventricular leukomalacia. *Coll Antropol* 2008;32(1):143–147.
25. 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.
26. 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.
27. Goff DA, Shera DM, Tang S, Lavin NA, Durning SM, Nicolson SC, Montenegro LM, Rome JJ, Gaynor JW, Spray TL, Vossough A, Licht DJ. Risk factors for preoperative periventricular leukomalacia in term neonates with hypoplastic left heart syndrome are patient related. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(4):1312–8.
28. 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. *Am Heart Assoc J* 2002;106(12):109–14.
29. Sarajuuri A, Jokinen E, Mildh L, Tujulin A-M, Mattila I, Valanne L, Lonnqvist T. Neurodevelopmental burden at age 5 years in patients with univentricular heart. *Pediatrics* 2012;130(6):e1636–46.

30. Bergemann A, Hansen JH, Rotermann I, Voges I, Scheewe J, Otto-Morris C, Geiger F, Kramer H-H. Neuropsychological performance of school-aged children after staged surgical palliation of hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47(5):803–11.
31. Bellinger DC, Watson CG, Rivkin MJ, Robertson RL, Roberts AE, Stopp C, Dunbar-Masterson C, Bernson D, DeMaso DR, Wypij D, others. Neuropsychological status and structural brain imaging in adolescents with single ventricle who underwent the fontan procedure. *J Am Heart Assoc* 2015;4(12):e002302.
32. Rosenthal GL. Patterns of prenatal growth among infants with cardiovascular malformations: possible fetal hemodynamic effects. *Am J Epidemiol* 1996;143(5):505–513.
33. 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(02):189.
34. Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, Wernovsky G, Montenegro LM, Nicolson SC, Zimmerman RA, Spray TL, Gaynor JW, Vossough A. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137(3):529–37.
35. Woo JS, Liang ST, Lo RL, Chan FY. Middle cerebral artery Doppler flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol* 1987;70(4):613–6.
36. Donofrio MT, Bremer YA, Schieken RM, Gennings C, Morton LD, Eidem BW, Cetta F, Falkensammer CB, Huhta JC, Kleinman CS. Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: The brain sparing effect. *Pediatr Cardiol* 2003;24(5):436–43.
37. Bartholomeusz HH, Courchesne E, Karns CM. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers. *Neuropediatrics* 2002;33:239–241.
38. Watanabe K, Matsui M, Matsuzawa J, Tanaka C, Noguchi K, Yoshimura N, Hongo K, Ishiguro M, Wanatabe S, Hirono K, Uese K, Ichida F, Origasa H, Nakazawa J, Oshima Y, Miyawaki T, Matsuzaki T, Yagihara T, Bilker W, Gur RC. Impaired neuroanatomic development in infants with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137(1):146–53.
39. von Rhein M, Buchmann A, Hagmann C, Huber R, Klaver P, Knirsch W, Latal B. Brain volumes predict neurodevelopment in adolescents after surgery for congenital heart disease. *Brain* 2014;137(1):268–76.
40. Cordina R, Grieve S, Barnett M, Lagopoulos J, Malitz N, Celermajer DS. Brain volumetrics, regional cortical thickness and radiographic findings in adults with cyanotic congenital heart disease. *NeuroImage Clin* 2014;4:319–25.
41. von Rhein M, Buchmann A, Hagmann C, Dave H, Bernet V, Scheer I, Knirsch W, Latal B. Severe congenital heart defects are associated with global reduction of neonatal brain volumes. *J Pediatr* 2015;167(6):1259–1263.e1.
42. Ortinau C, Inder T, Lambeth J, Wallendorf M, Finucane K, Beca J. Congenital heart disease affects cerebral size but not brain growth. *Pediatr Cardiol* 2012;33(7):1138–46.
43. Schellen C, Ernst S, Gruber GM, Mlczoch E, Weber M, Brugger PC, Ulm B, Langs G, Salzer-Muhar U, Prayer D, Kasprian G. Fetal MRI detects early alterations of brain development in tetralogy of Fallot. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(3):392.e1-392.e7.

44. Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, Newburger JW, Brown DW, Robertson RL, Guizard N, McGrath E, Geva J, Annese D, Dunbar-Masterson C, Trainor B, Laussen PC, du Plessis AJ. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: Evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation* 2010;121(1):26–33.
45. Sun L, Macgowan CK, Sled JG, Yoo S-J, Manlhiot C, Porayette P, Grosse-Wortmann L, Jaeggi E, McCrindle BW, Kingdom J, Hickey E, Miller S, Seed M. Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease. *Circulation* 2015;131(15):1313–23.
46. Kotani Y, Kasahara S, Fujii Y, Yoshizumi K, Oshima Y, Otsuki S, Akagi T, Sano S. Clinical outcome of the Fontan operation in patients with impaired ventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(4):683–7.
47. Goldberg DJ, Shaddy RE, Ravishankar C, Rychik J. The failing Fontan: etiology, diagnosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9(6):785–93.
48. Woodard PK, Bhalla S, Javidan-Nejad C, Bierhals A, Gutierrez FR, Singh GK. Cardiac MRI in the management of congenital heart disease in children, adolescents, and young adults. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008;10(5):419–24.
49. Fogel MA. Assessment of cardiac function by magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol* 2000;21(1):59–69.
50. May A, Gaser C. Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. *Curr Opin Neurol* 2006;19(4):407–411.
51. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, Howe NL, Ronckers CM, Rajaraman P, Craft AW, others. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2012;380(9840):499–505.
52. 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.
53. 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.
54. McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SEG, Perez M, Ward P, Glidden DV, Azakie A, Karl T, Miller SP. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke* 2007;38(2):736–41.
55. Kern JH, Hinton VJ, Nereo NE, Hayes CJ, Gersony WM. Early developmental outcome after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 1998;102(5):1148–52.
56. Reich B, Knirsch W, Mayer K, Tuura R, Scheer I, Beck I, Bauer J, Wetterling K, Hahn A, Hofmann K, Latal B. Cerebral MR morphometry and neurodevelopmental outcome in children before Fontan procedure at 2 years of age: White matter volume is smaller after Norwood procedure. In: *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2016. [Online im Internet]: URL:

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1571859> [Stand: 16.11.2017 13:00]

57. Goldberg CS, Schwartz EM, Brunberg JA, Mosca RS, Bove EL, Schork MA, Stetz SP, Cheatham JP, Kulik TJ. Neurodevelopmental outcome of patients after the Fontan operation: A comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. *J Pediatr* 2000;137(5):646–52.
58. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Berlin: Robert Koch-Institut; 2013. [Online im Internet]: URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS\\_Referenzperzentile.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile) [Stand 16.11.2017 13:03]
59. Ashburner J, Friston KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *NeuroImage* 2001;14(6):1238–43.
60. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 2007;38(1):95–113.
61. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Smooth centile curves for skew and kurtotic data modelled using the Box-Cox power exponential distribution. *Stat Med* 2004;23(19):3053–76.
62. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Using the Box–Cox T distribution in GAMLSS to model skewness and kurtosis. *Stat Model* 2006;6(3):209–29.
63. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992;11(10):1305–19.
64. Livingston EH, Lee S. Body surface area prediction in normal-weight and obese patients. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* 2001;281(3):E586–E591.
65. Christensen RHB. Analysis of ordinal data with cumulative links models - Estimation with the R-package ordinal; 2015. [Online im Internet]: URL: [https://cran.r-project.org/web/packages/ordinal/vignettes/clm\\_intro.pdf](https://cran.r-project.org/web/packages/ordinal/vignettes/clm_intro.pdf) [Stand 15.01.2018]
66. Miller G, Mamourian AC, Tesman JR, Baylen BG, Myers JL. Long-term MRI changes in brain after pediatric open heart surgery. *J Child Neurol* 1994;9(4):390–397.
67. Dent CL, Spaeth JP, Jones BV, Schwartz SM, Glauser TA, Hallinan B, Pearl JM, Khoury PR, Kurth CD. Brain magnetic resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(6):1523–30.
68. Kaltman JR, Di H, Tian Z, Rychik J. Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(1):32–6.
69. Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, Helmers SL, Holmes GL, Barnes PD, Wernovsky G, Kuban KC, Jonas RA, Newburger JW. Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. *Circulation* 1998;97(8):773–779.
70. Hangge PT, Cnota JF, Woo JG, Hinton AC, Divanovic AA, Manning PB, Ittenbach RF, Hinton RB. Microcephaly is associated with early adverse neurologic outcomes in hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Res* 2013;74(1):61–7.

71. Treit S, Zhou D, Chudley AE, Andrew G, Rasmussen C, Nikkel SM, Samdup D, Hanlon-Dearman A, Looock C, Beaulieu C. Relationships between head circumference, brain volume and cognition in children with prenatal alcohol exposure. *PLoS One* 2016;11(2):e0150370.
72. Matzusawa J, Matsui M, Konishi T, Noguchi K, Gur RC, Bilker W, Miyawaki T. Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children. *Cereb Cortex* 2001;11(4):335–42.
73. Brain Development Cooperative Group. Total and regional brain volumes in a population-based normative sample from 4 to 18 years: The NIH MRI study of normal brain development. *Cereb Cortex* 2012;22(1):1–12.
74. Groeschel S, Vollmer B, King MD, Connelly A. Developmental changes in cerebral grey and white matter volume from infancy to adulthood. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci* 2010;28(6):481–9.
75. Mayer KN, Latal B, Knirsch W, Scheer I, von Rhein M, Reich B, Bauer J, Gummel K, Roberts N, Tuura RO. Comparison of automated brain volumetry methods with stereology in children aged 2 to 3 years. *Neuroradiology* 2016;58(9):901–10.
76. Renolleau S, Fau S, Charriaut-Marlangue C. Gender-related differences in apoptotic pathways after neonatal cerebral ischemia. *The Neuroscientist* 2008;14(1):46–52.
77. Mattina T, Perrotta C, Grossfeld P. Jacobsen syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4(1):9.
78. Boardman JP, Counsell SJ, Rueckert D, Kapellou O, Bhatia KK, Aljabar P, Hajnal J, Allsop JM, Rutherford MA, Edwards AD. Abnormal deep grey matter development following preterm birth detected using deformation-based morphometry. *NeuroImage* 2006;32(1):70–8.
79. Inder TE, Warfield SK, Wang H, Hüppi PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 2005;115(2):286–94.
80. Atallah J, Dinu IA, Joffe AR, Robertson CMT, Sauve RS, Dyck JD, Ross DB, Rebeyka IM, the Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-Up Group. Two-year survival and mental and psychomotor outcomes after the Norwood procedure: An analysis of the modified Blalock-Taussig shunt and right ventricle-to-pulmonary artery shunt surgical eras. *Circulation* 2008;118(14):1410–8.
81. Huang W, Lu G, Zhang Z, Zhong Y, Wang Z, Yuan C, Jiao Q, Qian Z, Tan Q, Chen G, Zhang Z, Liu Y. Gray-matter volume reduction in the thalamus and frontal lobe in epileptic patients with generalized tonic-clonic seizures. *J Neuroradiol* 2011;38(5):298–303.
82. Clouchoux C, du Plessis AJ, Bouyssi-Kobar M, Tworetzky W, McElhinney DB, Brown DW, Gholipour A, Kudelski D, Warfield SK, McCarter RJ, Robertson RL, Evans AC, Newburger JW, Limperopoulos C. Delayed cortical development in fetuses with complex congenital heart disease. *Cereb Cortex* 2013;23(12):2932–43.
83. Volpe JJ. Encephalopathy of congenital heart disease—destructive and developmental effects intertwined. *J Pediatr* 2014;164(5):962–965.
84. Owen M, Shevell M, Donofrio M, Majnemer A, McCarter R, Vezina G, Bouyssi-Kobar M, Evangelou I, Freeman D, Weisenfeld N, Limperopoulos C. Brain volume and neurobehavior in newborns with complex congenital heart defects. *J Pediatr* 2014;164(5):1121–1127.e1.

85. Rollins CK, Asaro LA, Akhondi-Asl A, Kussman BD, Rivkin MJ, Bellinger DC, Warfield SK, Wypij D, Newburger JW, Soul JS. White matter volume predicts language development in congenital heart disease. *J Pediatr* 2017;181:42–48.e2.
86. Ibuki K, Watanabe K, Yoshimura N, Kakimoto T, Matsui M, Yoshida T, Origasa H, Ichida F. The improvement of hypoxia correlates with neuroanatomic and developmental outcomes: Comparison of midterm outcomes in infants with transposition of the great arteries or single-ventricle physiology. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143(5):1077–85.
87. Hansen JH, Rotermann I, Logoteta J, Jung O, Dütschke P, Scheewe J, Kramer H-H. Neurodevelopmental outcome in hypoplastic left heart syndrome: Impact of perioperative cerebral tissue oxygenation of the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151(5):1358–66.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Kardiale Situation bei Geburt; 1= offenes Foramen ovale; 2= offener Ductus arteriosus Botalli; 3= hypoplastischer linker Ventrikel; 4= hypoplastische Aorta .....	2
<b>Abb. 2:</b> Kardialer Zustand nach Norwood-Operation mit Schaffung einer Neo-Aorta [1] und Anlage eines aortopulmonalen Shunts [2] .....	4
<b>Abb. 3:</b> Kardialer Zustand nach Hemifontan-Operation mit Entfernung des Aortopulmonalen Shunts und Anlage einer cavo-pulmonalen Anastomose .....	5
<b>Abb. 4:</b> Kardialer Zustand nach Fontan-Operation mit Anlage einer totalen cavo-pulmonalen Anstomose [1] und Fenestration auf Vorhofebene [2] .....	6
<b>Abb. 5:</b> Optimal ausgerichtetes T1 gewichtete MPR-MRT-Aufnahme des Kopfes eines Kindes zur Ausmessung des maximalen fronto-okzipitalen Kopfumfanges .....	19
<b>Abb. 6:</b> Umzeichneter Kopfumfang in Transversalebene .....	20
<b>Abb. 7:</b> Bild einer Bias-korrigierten kranialen MPR-Aufnahme mit einem Overlay einer GM-Wahrscheinlichkeitskarte (hellrot) in MRICron .....	21
<b>Abb. 8:</b> Bild einer Bias-korrigierten kranialen MPR-Aufnahme mit einem Overlay einer CSF-Wahrscheinlichkeitskarte (blau) in MRICron .....	22
<b>Abb. 9:</b> Bild einer Bias-korrigierten kranialen 3D-Aufnahme mit Overlay verschiedener Wahrscheinlichkeitskarten .....	23
<b>Abb. 10:</b> T2 TSE axial eines HLHS-Patienten: Deutliche interne Hirnvolumenminderung (Grad II) bei ex vacuo Erweiterung der Seitenventrikel aufgrund einer Schädigung des periventrikulären Marklagers (PVL Grad II, Pfeilspitzen) .....	28

<b>Abb. 11:</b> FLAIR coronar eines HLHS-Patienten: Kleine kortikale und subkortikale Gliosezone, passend zu einem embolischen Infarkt im rechts frontalen Operculum (Pfeil, Embolischer Infarkt Grad I). .....	28
<b>Abb. 12:</b> T2 TSE axial eines HLHS-Patienten: Strangförmige Infarkte mit hämodynamischem Muster im rechts frontalen (solide Pfeile) und links parietalen (gepunktete Pfeile) subkortikalem Marklager (Grenzzone A. cerebri anterior / media). .....	29
<b>Abb. 13:</b> T2 TSE axial eines HLHS-Patienten: Mittelgradige Hirnvolumenminderung Grad II mit ex vacuo Erweiterung der Seitenventrikel (gestrichelte Pfeile) und der peripheren Liquorräume (solide Pfeile) .....	29
<b>Abb. 14:</b> Prozentuale Verteilung der HLHS-Patienten auf den Schädigungsscore [0-12].....	30
<b>Abb. 15:</b> Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der manuellen Kopfumfangsmessung mit OsiriX .....	34
<b>Abb. 16:</b> Volumen der grauen Substanz (GM) in [ml] für den jeweiligen Sequenztyp der Kontrollgruppe .....	36
<b>Abb. 17:</b> Volumen der weißen Substanz (WM) in [ml] für den jeweiligen Sequenztyp der Kontrollgruppe .....	36
<b>Abb. 18:</b> Volumen der Zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) in [ml] für den jeweiligen Sequenztyp der Kontrollgruppe .....	37
<b>Abb. 19:</b> Perzentilkurven für GM [ml] der männlichen und weiblichen Kontrollen .....	38
<b>Abb. 20:</b> Perzentilkurven für WM [ml] der männlichen und weiblichen Kontrollen .....	38
<b>Abb. 21:</b> GM-Volumen [ml] der HLHS-Patienten im Alter beim MRT-Scans [Jahre];.....	39
<b>Abb. 22:</b> WM-Volumen [ml] der HLHS-Patienten im Alter beim MRT-Scan [Jahre];.....	40
<b>Abb. 23:</b> GM-Volumen [ml] der HLHS-Patienten für das jeweilige Level der Hirnschädigung .....	44
<b>Abb. 24:</b> WM-Volumen [ml] der HLHS-Patienten für das jeweilige Level der Hirnschädigung .....	45
<b>Abb. 25:</b> CSF-Volumen [ml] der HLHS-Patienten für das jeweilige Level der Hirnschädigung .....	46
<b>Abb. 26:</b> GM-Volumen [ml] der HLHS-Patienten ohne neuroradiologische Auffälligkeiten und der Kontrollgruppe im Vergleich .....	48
<b>Abb. 27:</b> WM-Volumen [ml] der HLHS-Patienten ohne neuroradiologische Auffälligkeiten und der Kontrollgruppe im Vergleich .....	48
<b>Abb. 28:</b> CSF-Volumen [ml] der HLHS-Patienten ohne neuroradiologische Auffälligkeiten und der Kontrollgruppe im Vergleich .....	49

<b>Abb. 29:</b> Volumen von GM, WM und CSF der Kontrollgruppe im jeweiligem Alter .....	77
<b>Abb. 30:</b> Histogramm für die Altersverteilung mit Kerndichteschätzung für die Kontrollgruppe .....	78

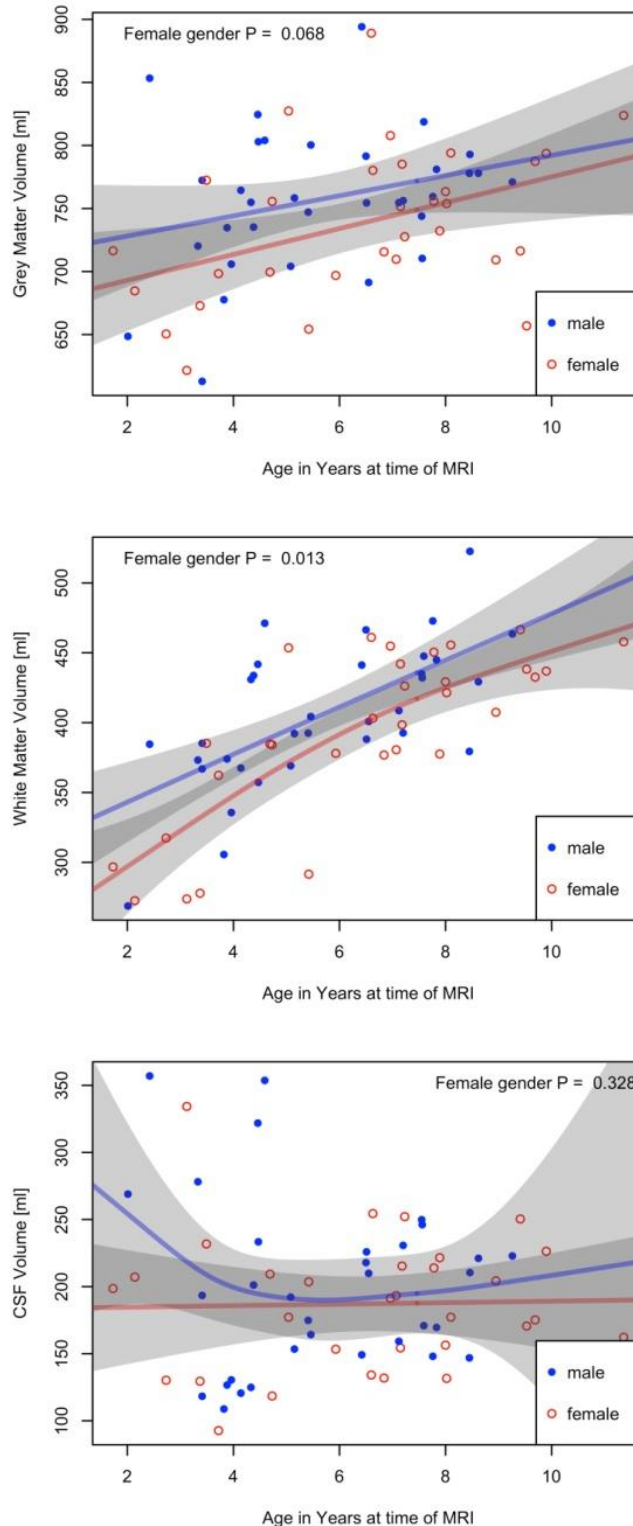


## Anhang

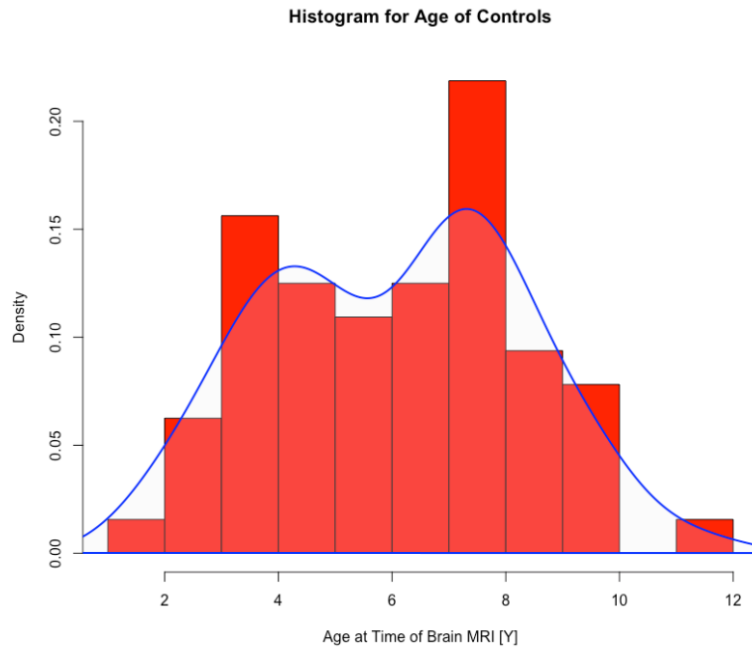
	HLHS-Patienten	Datengrundlage, n
Geschlecht, Männlich/Weiblich, n	52/30	82
Anatomischer Subtyp des HLHS, n (%)		82
MA/AA	33 (40,2)	
MA/AS	5 (6,1)	
MS/AA	21 (25,6)	
MS/AS	23 (28,1)	
Frühgeburt (Geburt vor vollendeter 37. SSW), n (%)	4 (4,9)	81
Geburtsgewicht [kg], MW ± SD	3,24 ± 0,55	82
Mikrozephalie bei Geburt (Kopfumfang = <P3), n (%)	12 (15,0)	80
Durchmesser der nativen aufsteigenden Aorta [mm], MW ± SD	3,6 ± 1,4	82
Durchmesser des nativen Aortenbogens [mm], MW ± SD	4,1 ± 1,1	46
<b>Präoperativ:</b>		
Komplikationen, n (%)	19 (23,2)	82
Reanimationsereignis, n (%)	2 (2,4)	82
Bedarf von Beatmung, n (%)	23 (28,1)	82
<b>Norwood</b>		
Alter bei OP [Tage], Median (Spannweite)	6 (2-47)	82
Entlassungssauerstoffsättigung [%], MW ± SD	83,8 ± 4,0	72
Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 20°-28°C, n (%)	10 (12,3)	81
Maximale Hypothermie des Kreislaufs unter 20°C, n (%)	71 (87,7)	81
Postoperative Komplikationen, n (%)	50 (61,0)	82
<b>Hemifontan</b>		
Alter bei OP [Monate], Median (Spannweite)	4,01 (1,12-20,45)	82
Entlassungssauerstoffsättigung [%], MW ± SD	81,5 ± 4,1	82
Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 32°-35°C, n (%)	2 (2,4)	82
Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 20°-28°C, n (%)	72 (87,8)	82
Maximale Hypothermie des Kreislaufs unter 20°C, n (%)	8 (9,8)	82
Postoperative Komplikationen, n (%)	40 (48,8)	82
<b>Fontan</b>		
Alter bei OP [Jahre], Median (Spannweite)	2,42 (1,7-5,12)	82
Entlassungssauerstoffsättigung [%], MW ± SD	86,9 ± 3,6	82
Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 32°-35°C, n (%)	40 (48,8)	82
Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 28°-32°C, n (%)	35 (42,7)	82
Maximale Hypothermie des Kreislaufs zwischen 20°-28°C, n (%)	5 (6,1)	82

Postoperative Komplikationen, n (%)	22 (26,8)	82
<b>Kumulative Daten der Palliation</b>		
gesamte OP-Zeit [min], MW ± SD	720 ± 92	81
gesamte HLM-Supportzeit [min], MW ± SD	399 ± 60	82
gesamte Bypasszeit [min], MW ± SD	383 ± 60	82
gesamte kardiale Ischämiezeit [min], MW ± SD	61 ± 48	82
gesamte Flimmerzeit [min], MW ± SD	109 ± 45	82
gesamter Kreislaufstillstand [min], MW ± SD	16 ± 31	82
gesamte Beatmung [h], Median (Spannweite)	96,50 (18-1050)	82
gesamter Post-OP-Aufenthalt [Tage], Median (Spannweite)	71,50 (24-188)	82
gesamter Post-OP- Intensivaufenthalt [Tage], Median (Spannweite)	37,5 (16-130)	82
Zusätzliche Operationen mit Herz-Lungen-Maschine, n (%)	15 (18,3)	82
Postoperative Reanimationsereignisse, n (%)	12 (14,6)	82
Postoperative Krampfanfälle, n (%)	6 (7,3)	82
<b>Zum MRT-Zeitpunkt</b>		
Alter bei MRT [Jahre], Median (Spannweite)	4,8 (2,4-14,6)	82
Sauerstoffsättigung [%], MW ± SD	90,5 ± 5,3	82
Mikrozephalie (Kopfumfang = <P3) , n (%)	16 (20,3)	79
Hemiparese in pädiatrischer Untersuchung, n (%)	4 (4,9)	82
Entwicklungsverzögerung in pädiatrischer Untersuchung, n (%)	16 (19,5)	82
Embolischer Infarkt, n (%)	14 (17,1)	82
Hämodynamischer Infarkt, n (%)	5 (6,1)	82
Bisheriges Auftreten von Krampfanfällen, n (%)	11 (13,4)	82
<b>Kardiale Parameter</b>		
Ejektionsfraktion des RV [%], MW ± SD	53,3 ± 8,8	82
Herzindex des RV [l/min/m <sup>2</sup> ], MW ± SD	3,2 ± 1,0	76

**Tab. 11:** Charakteristika der HLHS-Patienten, die auf ihren prädiktiven Wert in den Risikoanalysen untersucht wurden; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; <P3= unterhalb 3. Perzentile; SSW= Schwangerschaftswoche



**Abb. 29:** Volumen von GM, WM und CSF der Kontrollgruppe im jeweiligen Alter, unterteilt in Mädchen (rote Farbe) und Jungen (blaue Farbe). Bei den Kurven in den Graphen handelt es sich um *penalized regression splines*, die aus einer Analyse mittels GAM stammen, welche den Verlauf des Mittelwertes der Volumina als Funktion des Alters darstellen. Diese Splines wurden verwendet, da eine lineare Regression eine zu große Vereinfachung darstellen würde. Die p-Werte repräsentieren den Effekt des Geschlechtes, mit gleichzeitiger Adjustierung für das Alter, auf das Hirnvolumen.



**Abb. 30:** Histogramm für die Altersverteilung mit Kerndichteschätzung für die Kontrollgruppe, anhand derer der Altersbereich für die Prädiktorenanalyse auf [2-10] festgelegt wurde

## **Danksagung**

Mit den folgenden Worten möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben:

Zunächst gilt mein Dank dem Direktor der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Herrn Prof. Dr. med. Hans-Heiner Kramer für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation.

Desweiteren möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Carsten Rickers für die Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas, die gute Betreuung und die Einführung in die klinische Forschung bedanken.

Zudem danke ich auch Herrn Prof. Dr. med. Olav Jansen, Direktor der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel sowie den dortig Beteiligten, die die Durchführung der MRT-Untersuchungen ermöglicht haben.

Ein spezieller Dank gilt dabei meinem Mitbetreuer Herrn PD Dr. med. Axel Rohr für die Bereitstellung der cMRT-Befunde sowie den zahlreichen hilfreichen Ratschlägen.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern der MRT-Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Rickers, insbesondere Frau Traudel Hansen und Herrn Dr. rer. nat. Dominik Daniel Gabbert für die wertvollen Tipps und Hilfestellungen. Auch danke ich Herrn Dr. med. Jan Hinnerk Hansen und Herrn Philip Wegner für die Überlassung medizinischer Daten.

Herzlichen Dank möchte ich zudem Herrn Dipl. Informatiker Oliver Granert für die Hilfe und Betreuung bei der Erstellung der Hirnvolumendaten aussprechen.

Besonderer Dank gilt ebenso Herrn Prof. Michael Jerosch-Herold (Ph.D.) von der Harvard Medical School in Boston und Gastprofessor in Kiel für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung und dem ausführlichen Beantworten zahlreicher Mails mit meinen Fragen.

Schließlich danke ich meiner Familie, die mir meine Ausbildung ermöglicht hat und meiner Partnerin Sarah für das engagierte Korrekturlesen und die Geduld mit mir, auch in schwierigen Phasen dieser Arbeit.

## **Lebenslauf**

Name Jan-Christopher Brüning  
Wohnort Brockesstraße 16  
23554 Lübeck  
Geburtstag und –ort 23.05.1990 in Lübecke  
Familienstand ledig

## **Beruf**

02.2017-01.2018 Assistenzarzt in der Klinik für Chirurgie, Segeberger Kliniken GmbH, Chefarzt Dr. med. Robert Keller

## **Hochschulausbildung**

Juni 2016 3. Staatsexamen  
05.2015 – 04.2016 Praktisches Jahr  
10.2011 – 04.2015 Klinisches Studium an der Universität Kiel,  
2. Staatsexamen 2015  
10.2009 – 09.2011 Vorklinisches Studium an der Universität Kiel,  
1. Staatsexamen 2011

## **Praktisches Jahr:**

02.2016 – 04.2016 Chirurgie in der HELIOS Klinik Schleswig  
12.2015 – 02.2016 Chirurgie im KEM Hospital, Mumbai/Indien  
09.2015 – 12.2015 Pädiatrie im UKSH, Kiel  
05.2015 – 09.2015 Innere Medizin am Diakonissenkrankenhaus und am St. Franziskus Hospital, Flensburg

## **Schulbildung**

2000 – 2009 Gymnasium Rahden, Allgemeine Hochschulreife 2009  
1996 – 2000 Grundschule Westrup

## Veröffentlichung

1. **Brüning JC**, Rohr A, Granert O, Jerosch-Herold M, Gabbert D, Wegner P, Hansen T, Jansen O, Kramer HH, Rickers C. Untersuchung der Prävalenz neuroradiologischer Schädigungsmuster sowie des Hirnvolumens bei Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom nach dreistufiger operativer Palliation. *Monatsschr Kinderheilkd* (2017) 165(Suppl 3): 181, S212-213.