

**Aus der Universitätsklinik für
Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde II mit Poliklinik**
(Schwerpunkt: Kardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie)

**Quantitative dopplersonografische
Bestimmung der Hirndurchblutung
bei Neugeborenen
mit angeborenem Herzfehler**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Vollmer, geb. Bender, Daniela

2020

Dekan Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Kerst

2. Berichterstatter: Professor Dr. L. Sieverding

Tag der Disputation: 03.05.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
1. Einleitung.....	2
1.1. Häufigkeit, Ursachen und Schädigungsmuster frühkindlicher Hirnschädigungen	3
1.2. Risikofaktoren frühkindlicher Hirnschädigungen bei Patienten mit angeborenem Herzfehler	4
1.2.1. Perinatale Adaptationsphase bei gesunden Neugeborenen	4
1.2.2. Perinatale Adaptationsphase bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler.....	6
1.2.3. Hirnreifung bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler	7
1.3. Methoden zur quantitativen Bestimmung der Hirndurchblutung	8
1.4. Fragestellung	10
2. Material und Methoden	11
2.1. Untersuchungsplan und Gerätebeschreibung	11
2.2. Patientenkollektive und Untersuchungsablauf der Duplexsonografie.....	12
2.2.1. Interobserver-Reliabilität	12
2.2.2. Neugeborene mit angeborenem Herzfehler	14
2.3. Geschwindigkeitsparameter und Indizes des Dopplerspektrums	17
2.4. Berechnung der Hirndurchblutung	18
2.5. Einteilung des Schweregrads des Windkessellecks	18
2.6. Hirnsonografie.....	19

2.7. Statistische Auswertung	19
2.7.1. Interobserver-Reliabilität	19
2.7.2. Neugeborene mit angeborenem Herzfehler	21
3. Ergebnisse.....	23
3.1. Interobserver-Reliabilität der verwendeten Methodik...	23
3.2. Neugeborene mit angeborenem Herzfehler.....	25
3.2.1. Postmenstruelles Alter.....	26
3.2.2. Geburtsperzentilen der Körpermaße	27
3.2.3. Z-Werte der Körpermaße.....	28
3.2.4. Genetik und Fehlbildungen	32
3.2.5. Prävalenz der angeborenen Herzfehler	32
3.2.6. Windkesselleck.....	33
3.2.7. Hirnsonografie	37
3.3. Quantitative dopplersonografische Bestimmung der Hirndurchblutung bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler	37
3.3.1. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) in Ab- hängigkeit vom postmenstruellen Alter	37
3.3.2. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) in Ab- hängigkeit vom postmenstruellen Alter und Windkessel- leck.....	39
3.3.3. Z-Werte des gesamten zerebralen Blutflussvolumens (CBFV) in Abhängigkeit vom Windkesselleck.....	41
3.3.4. Z-Werte einzelner Messparameter des gesamten zerebra- len Blutflussvolumens (CBFV) in Abhängigkeit vom Windkesselleck.....	44
3.3.5. Diastolischer Rückwärtsfluss in den extrakraniellen Zerebralarterien in Abhängigkeit vom Windkesselleck ..	46

3.3.6. Z-Werte des gesamten zerebralen Blutflussvolumens (CBFV) in Abhängigkeit von Prostaglandin E1 und einem Windkesselleck.....	47
3.3.7. Hirngewicht in Abhängigkeit vom postmenstruellen Alter.	48
3.3.8. Hirngewicht in Abhängigkeit vom Windkesselleck	49
3.3.9. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) in Abhängigkeit vom Hirngewicht.....	50
3.3.10. Gesamte Hirnperfusion (CBFVH) in Abhängigkeit vom postmenstruellen Alter.....	51
3.3.11. Gesamte Hirnperfusion (CBFVH) in Abhängigkeit vom Windkesselleck.....	53
4. Diskussion.....	55
4.1. Interobserver-Reliabilität.....	55
4.2. Neugeborene mit angeborenem Herzfehler.....	57
4.2.1. Frühgeburtlichkeitsrate.....	57
4.2.2. Körpermaße.....	58
4.2.3. Genetik und Fehlbildungen	59
4.2.4. Prävalenz der angeborenen Herzfehler	60
4.2.5. Hirnsonografie	60
4.3. Quantitative dopplersonografische Bestimmung der Hirndurchblutung bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler	61
4.3.1. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) in Abhängigkeit vom Patientenalter.....	61
4.3.2. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) in Abhängigkeit vom postmenstruellen Alter und Windkesselleck.....	62

4.3.3. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) und diastolische Messparameter des gesamten CBFV in Abhängigkeit vom Windkesselleck.....	63
4.3.4. Systolische Messparameter des gesamten zerebralen Blutflussvolumens (CBFV) in Abhängigkeit vom Windkesselleck.....	65
4.3.5. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) in Abhängigkeit von einer Prostaglandin E1-Therapie	66
4.3.6. Hirngewicht in Abhängigkeit vom postmenstruellen Alter.	66
4.3.7. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) in Abhängigkeit vom Hirngewicht und Windkesselleck	67
4.4. Schlussfolgerung	68
5. Zusammenfassung	69
6. Literaturverzeichnis	70
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	83
8. Tabellarischer Anhang.....	84
Danksagung	88

Abkürzungsverzeichnis

AHF	Angeborener Herzfehler
CBFV	Zerebrales Blutflussvolumen (ml/min)
CBFVH	Zerebrales Blutflussvolumen je 100 g Hirngewicht (ml/100 g Hirngewicht/min); hier auch als „Hirnperfusion“ bezeichnet
CC	Korrelationskoeffizient (correlation coefficient)
HIH	Hypoxisch-ischämischer Hirnschaden
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HZV	Herzzeitvolumen (ml/min)
ICA	Arteria carotis interna
IUGR	intrauterine Wachstumsverzögerung (intrauterine growth restriction; hier KG, KL und KU <10. Perzentile)
KG	Körpergewicht
KL	Körperlänge
KU	Kopfumfang
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
PA	postmenstruelles Alter
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PG E1	Prostaglandin E1
PN	Patientennummer
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGA	geringe Geburtslänge (small for gestational age; hier <10. Perzentile)
TAMn	mittlere Flussgeschwindigkeit (time averaged mean velocity)
TAMx	mittlere Maximalgeschwindigkeit (time averaged maximum velocity)
TCD	Transkranielle Dopplersonografie
TGA	Transposition der großen Arterien
VA	Arteria vertebralis
Ved	maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit (maximum enddiastolic velocity)
Vs	maximale systolische Flussgeschwindigkeit (systolic peak velocity)
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WKL	Windkesselleck

1. Einleitung

Kardiopulmonale Bypassoperationen und andere Operationstechniken bei Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern (AHF) haben seit etwa 4 Jahrzehnten die Überlebensraten dieser Kinder entscheidend verbessert. Mit der wachsenden Zahl erfolgreicher früher operativer Herzfehlerkorrekturen wächst das Bewusstsein für frühe und späte neurologische Komplikationen und Folgeschäden [1]. Neurologische Defizite wurden bei Kindern mit bestimmten AHF allerdings auch schon präoperativ nachgewiesen [2, 3].

Hochwertige prospektive, randomisierte Studien wie die „Boston Circulatory Arrest“ Studie trugen in den 90er Jahren entscheidend zur Sensibilisierung für operationsbedingte Risikofaktoren bei [4-7]. Mithilfe der Erkenntnisse dieser und nachfolgender Studien konnten OP-Techniken und das perioperative Management wesentlich verbessert werden. Dadurch sank die Inzidenz schwerwiegender neurologischer Komplikationen und Folgeschäden wie Krampfanfälle, Epilepsien, Choreaathetosen, Hirninfarkte, Bewusstseinsbeeinträchtigungen und Koma innerhalb der letzten 2 Jahrzehnte von 25 % auf 2 - 11 % [1, 8].

Studien, die Häufigkeiten und Ursachen präoperativ vorhandener (entwicklungs-)neurologischer Defizite bei Kindern mit AHF standardisiert untersuchen, wurden erst in den letzten wenigen Jahren vereinzelt publiziert. In einer Studie von Limperopoulos und Majnemer et al. [2, 3] wurden bei 56 % der Neugeborenen und 38 - 42 % der Säuglinge mit verschiedenen AHF präoperativ (entwicklungs-)neurologische Defizite nachgewiesen. Erstmals in der Literatur wurde zudem ein Vergleich zwischen prä- und postoperativem (entwicklungs-)neurologischem Status hergestellt. Bei 12 - 14 % der Neugeborenen und Säuglinge traten neue Defizite auf, bei 80 - 81 % blieb der Status unverändert [3].

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Inzidenz präoperativ bestehender (entwicklungs-)neurologischer Defizite bisher unterschätzt wurde.

1.1. Häufigkeit, Ursachen und Schädigungsmuster frühkindlicher Hirnschädigungen

Der größte Risikofaktor für neurologische Schäden in der Neonatalperiode sind hypoxisch-ischämische Hirnschäden (HIH) [9, 10]. Etwa 1,5 - 6 % aller Lebendgeborenen sind davon betroffen [11].

Ursächlich steht eine schwere Asphyxie im Vordergrund [12]. Diese kann unter anderem ausgelöst werden durch Störungen der uteroplazentaren Einheit, wie Dauerkontraktion des Uterus, Hyper- oder Tachysystolie, sowie vorzeitige Plazentalösung oder Kompression bzw. Torquierung der Nabelschnur und damit der Umbilikalgefäße [12]. Wichtige Risikofaktoren bei Frühgeborenen stellen außerdem Blutdruckfluktuationen, Schwankungen des zerebralen Blutflusses (z. B. im Rahmen rascher Volumenexpansion, Hyperkapnie und Hypotension) und die zerebralvenöse Stauung, wie sie unter Geburt bei vaginaler Entbindung auftreten kann, dar [10]. Die Inzidenz der HIH steigt mit der Unreife des Neonaten an [13-15]. Intrauterine Wachstumsverzögerung (intrauterine growth restriction, IUGR), ein persistierender Ductus arteriosus (PDA), Lungenunreife und Anpassungsstörungen wie Hypotension, Herzinsuffizienz und das Atemnotsyndrom sind weitere Risikofaktoren für eine neonatale Unreife bzw. der Entwicklung eines HIH [15, 16].

Pathogenetisch kommt es zu einem zerebralen Sauerstoffdefizit (Hypoxie) und/oder zu einer verminderten Hirnperfusion (Ischämie), wovon zuerst das zerebrale Endstromgebiet betroffen ist. Das Gehirn ist in dieser Zeit höchster Synaptogenese und Myelinisation mit hoher metabolischer Aktivität besonders sensibel. Viele Schutzmechanismen sind noch unreif und das Gefäßbett ist noch fragil [1, 17-19].

Beim Reifgeborenen (Gestationsalter ≥ 37 SSW) sind die Neuronen, aufgrund des hohen metabolischen Umsatzes, besonders sensibel für HIH [10, 20]. Zerebrales Endstromgebiet ist wie beim Erwachsenen der Kortex und die angrenzende weiße Hirnsubstanz der Parasagittalregion. Auch Basalganglien und

Thalamus sind häufig betroffen. Die narbige Abheilung lokalisierter oder diffus gestreuter Insulte resultiert im typisch marmorierten Aussehen der Nuklei („Status marmoratus“) [9-13].

Bei Frühgeborenen (Gestationsalter <37 SSW) kommt es in aller Regel zu einer ischämisch-hämorrhagischen Schädigung der periventrikulären weißen Hirnsubstanz, häufig begleitet von intraventrikulären Einblutungen [10-13]. Neuro-pathologisches Korrelat ist die periventrikuläre Leukomalazie (PVL), ein Schädigungsmuster, das nahezu ausschließlich beim unreifen Gehirn entsteht [10]. Resultierende Zellverluste können zu einer Ventrikelerweiterung führen.

1.2. Risikofaktoren frühkindlicher Hirnschädigungen bei Patienten mit angeborenem Herzfehler

1.2.1. Perinatale Adaptationsphase bei gesunden Neugeborenen

Prä- und postnatale Kreislaufzirkulation

Die mit der Geburt eingeleitete hämodynamische Umstellung von der fetalen zur neonatalen Kreislaufzirkulation ist komplex. Viele Veränderungen müssen reibungslos greifen, um eine adäquate lokale Gewebeversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen konstant aufrecht zu erhalten.

Der fetale Kreislauf ist ein parallelgeschalteter, shunt-abhängiger Kreislauf [21]. Oxygenierung und Substrataustausch finden in der Plazenta statt. Das dem rechten Vorhof über die Vena cava inferior zugeführte sauerstoffreiche Blut wird über das Foramen ovale, einem physiologischen Rechts-Links-Shunt, zum linken Vorhof umgeleitet und über den linken Ventrikel in die Aorta ausgeworfen [21]. Das sauerstoff- und nährstoffarme Blut der Vena cava superior hingegen gelangt über den rechten Vorhof bevorzugt zum rechten Ventrikel. Aufgrund des fetal hohen Lungenwiderstandes passieren nur ca. 8 % des sogenannten kombinierten ventrikulären Auswurfs („combined ventricular output“, CVO) die Lun-

ge [21-23], der überwiegende Teil wird über den Ductus arteriosus, einem weiteren physiologischen Rechts-Links-Shunt, in den Aortenbogen geleitet.

Mit dem ersten Atemzug sinkt der Lungenwiderstand drastisch ab, während der system-vaskuläre Widerstand steigt [18, 21]. Die Oxygenierung wird von der Plazenta auf die Lunge übertragen. Bei kardiovaskulär gesunden Neonaten kommt es durch veränderte atriale Druckverhältnisse zu einem effektiven Verschluss des Foramen ovale. Der Ductus arteriosus verschließt sich aufgrund des steigenden Sauerstoffpartialdruckes und anderen vaskulären Mediatoren nach ca. 10 - 24 Stunden zunächst funktionell, innerhalb von etwa 2 - 3 Wochen anatomisch permanent [16, 21, 24, 25]. Damit ist die Reihenschaltung von Pulmonal- und Systemkreislauf abgeschlossen [22].

Regulation der Hirndurchblutung

Zerebral kommt es innerhalb der ersten 3 Lebensmonate zu einem knapp 3-fachen Anstieg des gesamten zerebralen Blutflussvolumens (CBFV) [26]. Diese Zunahme des gesamten CBFV scheint bei gesunden Neonaten sowohl durch eine Zunahme des Herzzeitvolumens (HZV) [27-31], als auch durch einen Rückgang des zerebrovaskulären Widerstandes geregelt zu werden [30, 32]. In den ersten 3 - 4 Lebensmonaten verdoppelt sich das HZV nahezu [29]. Die HZV-Zunahme erfolgt über ein steigendes Schlagvolumen und korreliert unmittelbar mit der Zunahme der aortalen Querschnittsfläche [29, 33]. Sowohl die mittlere aortale Flussgeschwindigkeit als auch die Herzfrequenz sind im 1. Lebensjahr relativ konstant und tragen nicht bedeutend zur HZV-Steigerung bei [29]. Auch die Gefäßdurchmesser der extrakraniellen Zerebralarterien nehmen in den ersten Lebenswochen kontinuierlich zu [32]. Zusätzlich steigt in den extrakraniellen Zerebralarterien die maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit (Ved) an, konsekutiv die mittlere Fluss- und die mittlere Maximalgeschwindigkeit (TAMn und TAMx) und damit das gesamte CBFV [32]. Die Zunahme der Ved weist auf einen Rückgang des zerebrovaskulären Gefäßwiderstandes hin [32].

1.2.2. Perinatale Adaptationsphase bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler

Die peripartale Adaptationsphase kann bei Neugeborenen mit AHF durch vielfältige Weise beeinträchtigt werden. Die Windkesselfunktion [34] der Aorta gleicht Druck-Volumenschwankungen aus, die während dem Herzzyklus durch die Pumpfunktion des Herzens entstehen. Dadurch wird bei gesunden Neonaten ein diastolischer Null- bzw. Rückwärtsfluss verhindert. Bei persistierendem extrakardialen Links-Rechts-Shunt (LRS) oder Insuffizienz der Aortenklappe verändert sich die Hämodynamik. Es entsteht ein „Windkesselleck“ (WKL): Blut fließt in den Pulmonalkreislauf oder zurück in die Systemkammer, der aortale antegrade Fluss sinkt ebenso wie der Druck in der Enddiastole, so dass das Risiko für eine Minderperfusion der Endorgane ansteigt. Bei hämodynamisch relevantem persistierendem Ductus arteriosus (PDA) mit LRS sind in den intrakraniellen Hirnarterien typischerweise diastolische Nullflüsse oder sogar retrograde Flüsse als indirektes Zeichen eines zerebralen „Steal-Phänomens“ nachweisbar [35, 36].

Ein weiterer Grund für pathologisch veränderte Hirnflüsse ist ein unzureichend greifender „brain sparing effect“: Metabolisch hoch aktive Gewebe wie Gehirn, Herz und Nebennieren haben einen hohen Sauerstoffbedarf, den sie unter hypoxämischen Bedingungen kaum senken können [22]. Besteht eine Diskrepanz zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot, wird in diesen sensiblen Organen der vaskuläre Gewebewiderstand gesenkt und so das HZV zugunsten dieser Organe umverteilt [14, 21, 22, 37-39]. Durch die Senkung des lokalen vaskulären Gewebewiderstandes nimmt vor allem der diastolische Fluss zu [18, 21, 22, 37, 40-42]. Der Mechanismus greift sowohl prä- als auch postnatal und wird für das Gehirn als „brain sparing effect“ bezeichnet [18, 21, 22, 37-40]. Der „brain sparing effect“ wurde auch bei Feten mit AHF nachgewiesen, jedoch mit unzureichender Kompensationswirkung [14, 18, 40, 42-44]. Besteht bei Neonaten mit AHF ein WKL, könnten versagende Schutzmechanismen die nachweislich erhöhte Rate an HIH erklären [14, 18, 35, 42, 44].

Auch intrakardiale Shuntverbindungen und Ausflusstraktobstruktionen können zur Volumen- bzw. Druckbelastung des kardiovaskulären Systems bei Neonaten mit AHF führen [16, 21, 22, 24, 25, 28, 35, 36, 45-48]. Infolgedessen sind azidotisch-zyanotische Kreislaufdekompensationen möglich [18, 49, 50]. Herzinsuffizienz und Zyanose können das Risiko für eine frühkindliche Hirnschädigung möglicherweise ebenfalls erhöhen.

1.2.3. Hirnreifung bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler

Neugeborene mit AHF weisen in zahlreichen Studien bereits präoperativ eine erhöhte Inzidenz an Hirnschädigungen auf [51-57]. Zusätzlich wurde bei reifen Neonaten mit AHF eine verzögerte Hirnreifung festgestellt, die einem Alter von 34 -36 Wochen entspricht [18, 19, 51-55, 57, 58]. Sie entwickelt sich ab dem 3. Trimester progressiv [58]. Prädiktoren für eine Hirnreife- und Hirnwachstumsverzögerung sind unter anderem ein reduzierter ventrikulärer Auswurf über die Aorta, ein singulärer Ventrikel, eine über den PDA und Aortenisthmus retrograd erfolgende Hirnperfusion und der Nachweis von zerebralem Laktat [44, 58, 59]. Zerebrales Laktat weist auf die Unreife des Gehirns und/oder einen chronischen zerebralen Sauerstoff- und Nährstoffmangel hin und korreliert mit der Entstehung neurologischer Defizite [53, 54]. Die Hirnreifungsverzögerungen sind mit einer erhöhten Inzidenz an Hirnschädigungsmustern assoziiert, die in dieser Form normalerweise nur bei Frühgeborenen auftreten [18, 19, 51-55, 57, 58]. Dazu gehören insbesondere chronisch diffuse und fokale Schäden der weißen Hirnsubstanz [1, 18, 19, 49, 51-58].

In der Zusammenschau ergeben sich durch die vorliegenden Studien zahlreiche Hinweise darauf, dass bei Neonaten mit AHF die gestörte intrauterine und peripartale Kreislaufzirkulation in eine grenzwertige oder verminderte Hirndurchblutung resultieren könnte. Nach aktuellem Wissensstand existiert nur eine Studie [55], die die Hypothese einer verminderten Hirndurchblutung direkt untersuchte.

1.3. Methoden zur quantitativen Bestimmung der Hirndurchblutung

Nur wenige Methoden sind zur quantitativen Bestimmung der Hirndurchblutung bei Neugeborenen geeignet. Viele Techniken zur quantitativen Bestimmung des gesamten zerebralen Blutflussvolumens (CBFV) sind aufwendig und invasiv. Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist ein kontinuierliches Verfahren zur quantitativen Messung der regionalen Gewebeoxygenierung. Eine quantitative Messung des gesamten CBFV ist nur bei mechanischer Ventilation der Patienten möglich und bleibt auf das Hirngewebe, einige Zentimeter unter den Optroden (Emittern), beschränkt. Andere Verfahren sind die Computertomografie (CT), die Xenon-verstärkte CT (XeCT), die Positronen-Emissions-Tomografie (PET), die Single-Photonen-Emissions-Computertomografie (SPECT), die Magnetresonanzangiografie (MRA) und die Xenon-Clearance-Technik. Hier werden Belastungen mit ionisierender und radioaktiver Strahlung, Kontrastmittelgaben und/oder die Inhalation von Gasen notwendig. Eine Sedierung ist häufig unumgänglich, was auch für anderen Methoden der Magnetresonanztomografie (MRT), zum Beispiel der arteriellen Spinmarkierungs-MRT (ASL-MRT), gilt.

Bei der quantitativen dopplersonografischen Bestimmung der Hirndurchblutung handelt es sich um eine nicht-invasive und kaum belastende Methode, die wiederholt am Patientenbett bei einem unsedierten Patienten durchgeführt werden kann.

Methodenvergleich

Bisher existiert kein Goldstandard für die quantitative Bestimmung der Hirndurchblutung bei Neugeborenen [30, 60, 61], wengleich einige Wissenschaftler die Xenon-Clearance-Technik als Referenzmethode ansehen [62]. Greisen et al. verwendeten die Xenon-Clearance-Technik mehrfach bei Frühgeborenen [63-66]. Aufgrund abweichender Auswertungsmethodik schlossen sie einen Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren trotz selber Messtechnik aus [63]. Auch im MRT-Bereich sind divergente Messergebnisse durch unterschied-

liche Geräteeinstellungen, Pulssequenzen und Inter- wie Intra-Observer-Variabilität erklärbar [60, 67]. Die Messgenauigkeit im MRT wird unter anderem durch Bewegungsartefakte limitiert [60, 67, 68]. Bei Neugeborenen führen das geringe Hirnvolumen und die niedrigen Flussgeschwindigkeiten zu einem ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnis sowie einer Messungenauigkeit aufgrund der vergleichsweise geringen räumlichen Auflösung [60]. Daneben beeinflussen Hämatokritwert und Feldstärke das Messergebnis [60]. Auch im Bereich der SPECT wird die Messgenauigkeit der Hirndurchblutung durch die räumliche Auflösung beeinflusst [66].

Die Messgenauigkeit des gesamten CBFV mittels extrakranieller Duplexsonografie der Zerebralarterien ist abhängig von der Vorgehensweise und der Erfahrung des Untersuchers [61, 69]. Ihre Reproduzierbarkeit wurde mehrfach detailliert überprüft [61, 69-72]. Wird das CBFV bei Neonaten im Schlafzustand per standardisiertem Vorgehen von erfahrenen Untersuchern dopplersonografisch bestimmt, ist die Reproduzierbarkeit exzellent [61]. Mit dieser standardisierten Methodik wurden Normwerte für das gesamte CBFV bei gesunden früh- und reifgeborenen Neonaten erhoben [26].

Neonatale Referenzwerte

Es gibt nur wenige publizierte Studien mit Normwerten des gesamten CBFV bei gesunden Früh- und Reifgeborenen. Da die Mehrheit quantitativer Messmethoden zur Bestimmung des gesamten CBFV aufwendig und/oder invasiv ist, ist ihre Anwendung bei gesunden Neonaten ethisch kaum zu rechtfertigen [9, 26, 73-75]. Die überwiegende Zahl quantitativer Studien beruhen auf Untersuchungen an Früh- und Reifgeborenen mit relevanten klinischen und/oder neurologischen Auffälligkeiten und limitierter Fallzahl [30, 55, 60, 62-65, 67, 68, 73, 76-82] (siehe tabellarischer Anhang). Außerdem wird die Hirndurchblutung möglicherweise durch die medikamentöse und/oder mechanische Kreislaufunterstützung sowie vorhandene hypoxisch-ischämische Hirnschäden beeinflusst [55, 60, 63, 73, 77, 79, 81, 83, 84]. Ergebnisse entsprechender Studien sollten daher nur unter kritischer Betrachtung als Vergleichswerte herangezogen werden, selbst wenn unauffällige neurologische Verlaufskontrollen dokumentiert

wurden [30, 79, 80, 82]. Die der vorliegenden Doktorarbeit zugrunde liegenden Referenzwerte wurden an gesunden früh- und reifgeborenen Neonaten erhoben und sind nach aktuellem Stand der Forschung in Qualität und Fallzahlgröße einzigartig [26, 32].

1.4. Fragestellung

Neurologische Defizite wurden bei Kindern mit bestimmten angeborenen Herzfehlern (AHF) bereits präoperativ nachgewiesen. Zahlreiche Studien weisen auf die mögliche Relevanz eines verminderten zerebralen Blutflussvolumens (CBFV) hin [53-57, 85, 86]. Eine pathologisch veränderte postpartale Kreislauflsituation sowie unzureichend ausgebildete Schutzmechanismen des Gehirns könnten das Risiko für ein vermindertes gesamtes CBFV bei Neonaten mit AHF signifikant erhöhen. Nach aktuellem Wissensstand existiert jedoch nur eine Studie [55], die die Möglichkeit einer verminderten Hirndurchblutung bei Neugeborenen mit AHF präoperativ direkt untersuchte: Licht et al. wiesen mittels gepulster arterieller Spinmarkierungs-MRT (PASL-MRT) bei 25 Neonaten mit verschiedenen AHF eine teilweise deutlich verminderte Hirnperfusion (zerebrale Durchblutung bezogen auf das Hirngewicht) nach. Bei über 50 % der Fälle waren indirekte Hinweise auf eine zerebrale Minderperfusion in Form von Strukturanomalien, verminderten Hirnvolumina und/oder hypoxisch-ischämischen Hirnschäden nachweisbar. Hämodynamische Risikofaktoren für eine verminderte Hirnperfusion, insbesondere die Relevanz eines Windkessellecks, wurden nicht analysiert.

Folgende Fragestellungen sollten daher im Rahmen dieser Doktorarbeit beantwortet werden:

2. Haben Neugeborene mit angeborenem Herzfehler (AHF) ein statistisch signifikant vermindertes gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV)?
3. Hat der Grad eines vorhandenen Windkessellecks (WKL) Einfluss auf die Höhe des gesamten CBFV?

4. Ist die Hirnperfusion - definiert als zerebrales Blutflussvolumen in ml/100 g Hirngewicht/min (CBFVH) - vermindert oder lässt sich ein vermindertes gesamtes CBFV bei Neugeborenen mit AHF durch ein vermindertes Hirngewicht erklären?
5. Nimmt eine Prostaglandin E1-Infusion (PG E1) Einfluss auf das CBFV?
6. Erhöht ein signifikant vermindertes CBFV bei Neugeborenen mit AHF die Inzidenz an hirnsonografisch erfassbaren hyoxisch-ischämischen Hirnschäden (HIH)?

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurde das gesamte CBFV von Neugeborenen mit AHF vor dem ersten herzchirurgisch operativen Eingriff quantitativ per Dopplersonografie bestimmt und mit einem Normkollektiv verglichen. Zudem wurden detaillierte Patientencharakteristika erhoben und die Daten mit denen gesunder Neugeborener verglichen.

2. Material und Methoden

2.1. Untersuchungsplan und Gerätebeschreibung

Primäres Ziel dieser Arbeit ist die quantitative Bestimmung des gesamten zerebralen Blutflussvolumens (CBFV) per Dopplersonografie bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler vor dem ersten herzchirurgischen operativen Eingriff. Zunächst wurde die Untersuchungsmethodik nach den von Schöning et al. beschriebenen Kriterien von 2 Untersuchern erlernt [61, 69-71, 75, 87, 88]. Zur Objektivierung der Reproduzierbarkeit wurden anschließend 20 Kinder und Jugendliche innerhalb einer Sitzung jeweils von 2 Untersuchern (Untersucher A: D. Vollmer, Untersucher B: G. Kerst) im Rahmen einer Test-Retest-Studie unabhängig voneinander untersucht. Bei den ersten 10 Patienten wurde das Ultraschallgerät SONOLINE Antares (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit dem Linearschallkopf VFX13-5 Multi D (Siemens, Erlangen, Deutschland) verwendet. Der Linearschallkopf besitzt eine Bandfrequenz von 5 - 13 MHz. Auf seiner

39 mm langen Appertur sind 576 Piezokristalle angeordnet. Für die übrigen 10 Patienten wurde das Ultraschallgerät iE33 (Philips, Amsterdam, Niederlande) mit dem Linearschallkopf L11-3 (Philips, Amsterdam, Niederlande) verwendet. Der Linearschallkopf verfügt über ein Frequenzspektrum von 3 -11 MHz. 288 Piezokristalle sind auf einer Appertur von 39 mm angeordnet.

Nach Auswertung der Test-Retest-Studie wurden 24 Neugeborene mit AHF durch Untersucher A (D. Vollmer) untersucht. Nach Erlernen der Methodik und Validierung der Qualität der technischen Durchführung wurden durch Untersucher C (W. Binder) weitere 14 Neugeborene mit AHF untersucht. Alle Auswertungen wurden durch Untersucher A vorgenommen. Die dopplersonografische Untersuchung aller Neugeborenen mit AHF erfolgte mit dem Ultraschallgerät iE33 (Philips, Amsterdam, Niederlande) und dem kompakten Breitband-Linearschallkopf L15-7io (Philips, Amsterdam, Niederlande). Der Schallkopf arbeitet in einem Frequenzbereich von 7 -15 MHz, hat eine effektive Apertur von 23 mm und bietet ein optional wählbares trapezoides B-Bild mit einem Öffnungswinkel von 8°.

2.2. Patientenkollektive und Untersuchungsablauf der Duplexsonografie

2.2.1. Interobserver-Reliabilität

Die Daten der prospektiven Test-Retest-Studie wurden von November 2008 bis April 2009 erhoben. Bei 20 Probanden ($11,9 \pm 3,2$ Jahre, Median 12,1 Jahre) wurde nach schriftlichem Einverständnis des Jugendlichen und der Erziehungsberechtigten das gesamte CBFV dopplersonografisch bestimmt. Da lediglich die Reproduzierbarkeit des dopplersonografisch bestimmten gesamten CBFV überprüft werden sollte, führten Infektionen, zerebrovaskuläre und kardiologische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Schilddrüse nicht zum Ausschluss aus dem Kollektiv, wurden jedoch dokumentiert.

Der Untersuchungsablauf folgte standardisiert. Um Variationen der Hirndurchblutung durch unterschiedliche Gehirnaktivität gering zu halten, erhielt der Patient über einen Kopfhörer vor und während der gesamten Untersuchungszeit meditativ entspannende Instrumentalmusik im abgedunkelten Raum. Im flachen Bett wurde der Kopf um ca. 10° rekliniert und in Abhängigkeit von der Gefäßanatomie um etwa 25° zur kontralateralen Seite gedreht. Beginnend mit der linken Patientenseite wurden die 4 extrakraniellen Zerebralarterien (Arteriae carotides internae (ICA) und Arteriae vertebrales (VA)) untersucht. In der Regel begann Untersucher A, im direkten Anschluss führte Untersucher B seine Messungen auf der linken Seite durch. In gleicher Reihenfolge wurden die Messungen auf der rechten Seite durchgeführt.

Mit optimierter gefäßsonografischer Grundeinstellung folgte im B-Bildmodus zunächst eine Orientierung über den Gefäßverlauf von Arteria carotis communis (ACC) sowie deren Aufspaltung in Arteria carotis externa (ACE) und interna (ACI) im Querschnitt. Bei einer normalen Gefäßanatomie liegt die ICA dorsolateral der ACE, hat keine Gefäßabgänge, ist großlumiger und hat ein spezifisches Flussprofil. Auf Höhe des Bulbus wurde die ICA durch Drehen des Schallkopfes längs eingestellt. Die Genauigkeit der Flussquantifizierung ist umgekehrt proportional zum Winkel zwischen Gefäßlängsachse und Hautoberfläche. Flussturbulenzen können das Messergebnis verfälschen. Daher wurde ein geradliniger Gefäßabschnitt 1 - 1,5 cm oberhalb der Bifurkation aufgesucht, der Winkel zwischen Gefäßlängsachse und Hautoberfläche so minimal wie möglich gehalten und die Qualität des B-Bildes optimiert. Flussturbulenzen wurden mittels farbkodierter Duplexsonografie ausgeschlossen, indem die Amplitude der Farbdopplerskala knapp oberhalb der Nyquist-Grenze gewählt wurde. Die Ultraschalltiefe wurde zur Bildoptimierung minimiert, Kontrastverstärkung, Tiefenregelung und Sendefokus ggf. angepasst. Am maximalen Gefäßdurchschnitt wurde der Schallkopf fixiert, eine Bildsequenz gespeichert, der Endothel-Endothel-Abstand bestimmt und die Messung wiederholt. Über derselben Stelle wurde das Doppler-Frequenz-Zeitspektrum mit optimierter Signalstärke und PFR (Pulsrepetitionsfrequenz) aufgezeichnet. Ob das Zentrum des Gefäßes getrof-

fen wurde, konnte zusätzlich zum Bild über das Dopplersignal akustisch kontrolliert werden. Bei stabilem Flussbild über mehrere Zyklen wurde die Aufzeichnung gestoppt und über mindestens 3 Amplituden berechnet. Auf diesem Weg wird der pulsatile parabolische Fluss mathematisch in eine kontinuierliche, ideale Strömung überführt [61]. Der Winkel zwischen Gefäß- und Schallachse wurde exakt eingestellt, wobei ein Winkel unterhalb 60° angestrebt wurde. Dies wurde durch die technische Möglichkeit beider Schallköpfe, den Einstrahlwinkel um 20° gegenüber der Schallkopfebene zu kippen, erleichtert. Die Winkeljustierung ist bei Antares in 1° -Schritten, beim iE33 in 2° -Schritten möglich. Bei beiden Geräten ist eine Nachkorrektur möglich.

Die Messung aller weiteren extrakraniellen Zerebralarterien wurde in gleicher Weise vorgenommen. Aus der Längseinstellung des Karotisbulbus im B-Bild wurde durch Lateralverschiebung bzw. Seitkipfung des Schallkopfes die A. vertebralis eingestellt. Sie verläuft zunächst extravertebral, zwischen 2. und 6. Halswirbel jedoch intravertebral, zu erkennen an der Schallauslöschung durch die Querfortsätze der Wirbelkörper bei guten Reflexen der Gefäßwände. Der Messvorgang erfolgte in der Regel zwischen dem 3. - 5. Halswirbel (C3 - C5).

Alle Bilder wurden sowohl digital gespeichert, als auch ausgedruckt (Mitsubishi P93D, Minato, Tokio, Japan und Sony - Digital Graphic, Printer UP-D897, Minato, Tokio, Japan). Zur Erhebung der genannten Daten wurden je Untersucher ca. 18 Minuten benötigt.

2.2.2. Neugeborene mit angeborenem Herzfehler

Die prospektive Pilot-Studie zur quantitativen Bestimmung des gesamten CBFV per Dopplersonografie bei Neugeborenen mit AHF vor dem ersten herzchirurgischen operativen Eingriff wurde von März 2009 bis März 2011 an 38 Neugeborenen durchgeführt. Körpergewicht (KG), Körperlänge (KL) und Kopfumfang (KU) bei Geburt wurden dokumentiert und für die Berechnung von Geburtsperzentilen und Z-Werten verwendet.

Einschlusskriterium waren stabile, kompensierte Kreislaufverhältnisse am Tag der Untersuchung, objektiviert durch Kontrolle aktueller Vitalparameter und durch im Rahmen des stationären Aufenthaltes erhobene Blutgasanalysen. Ausschlusskriterien waren eine vorangegangene Asphyxie oder Herz-Kreislauf-Stillstand mit notwendiger Reanimation (pH zu keinem Zeitpunkt $\leq 7,0$). Es durfte keine relevante Anämie vorliegen (Hämoglobinkonzentration ≤ 2 mg/dl unterhalb des altersentsprechenden Normbereiches [89]). Eine vorangegangene Herzkatheteruntersuchung führte nicht zum Ausschluss. Zum Zeitpunkt der dopplersonografischen Untersuchung hatten 18 % (7 von 38 Patienten) der Neugeborenen einen Herzkatheter mit folgender Zielsetzung erhalten: Diagnostik (Patientennummer 5 (PN), Tabelle 2), Rashkindmanöver (PN 16, 17, 19 und 21), Pulmonalklappenvalvuloplastie (PN 3 und 23), Zweitintervention zum Stenting des Ductus arteriosus (PN 23, Tabelle 2).

Die Neugeborenen wurden während einer ruhigen oder schlafenden Phase, möglichst nach dem Stillen, in ihrem Bett untersucht (Abbildung 1 a). Abhängig von der Schlafposition wurde mit der rechten oder linken Halsseite begonnen, immer die ICA vor der VA. Bei vorhandenem zentralem Venenkatheter (ZVK) wurde zunächst geprüft, ob die Schalleinsicht ausreicht. Die Messung der ICA sollte mindestens 1,0 cm oberhalb der Bifurkation erfolgen, die der VA zwischen C3 und C5. Dazu wurde bei flacher Lagerung des Neugeborenen eine Kopfkliniation von ca. 10° mit etwa 25° -Drehung zur kontralateralen Seite durchgeführt. Pro Gefäß wurden 2 Durchmesser (d) ermittelt (Abbildung 1 b) und eine Doppler-Spektral-Kurve ausgewertet (Abbildung 1 c). Rückwärtsflüsse wurden bei der Auswertung berücksichtigt. Die Untersuchung dauerte ca. 30 Minuten. Ein Neugeborenes wurde nicht in die Studie aufgenommen, weil ein ZVK die Einsicht auf eine ICA behinderte und die Untersuchung somit unvollständig blieb.



Abb. 1 a. Dopplersonografische präoperative Untersuchung an Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler. Untersuchung im Patientenbett.

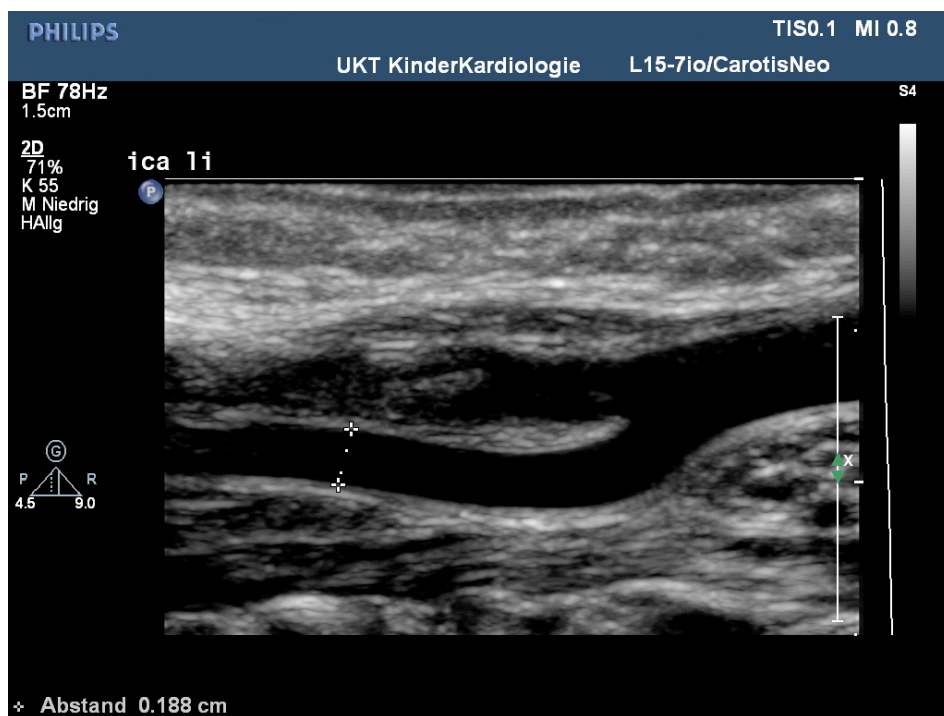


Abb. 1 b. Dopplersonografische präoperative Untersuchung bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler. B-Bild mit Bestimmung des Gefäßdurchmessers der Arteria carotis interna (ICA) links.

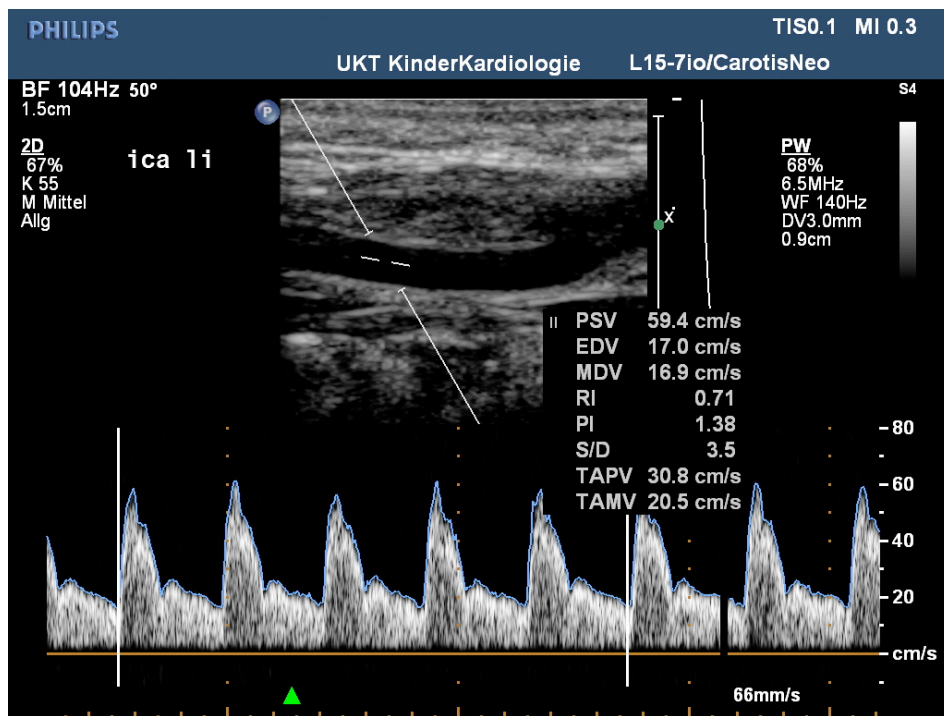


Abb. 1 c. Dopplersonografische präoperative Untersuchung an Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler. Dopplersonografie mit Spektral-Kurve und berechneten Geschwindigkeitsparametern der ICA links.

2.3. Geschwindigkeitsparameter und Indizes des Dopplerspektrums

Die anhand des aufgezeichneten Frequenz-Zeit-Spektrums bestimmten winkelkorrigierten Flussgeschwindigkeiten sind im Einzelnen:

- Die maximale systolische Flussgeschwindigkeit („systolic peak velocity“, V_s).
- Die maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit („maximum end-diastolic velocity“, V_{ed}).
- Die mittlere Flussgeschwindigkeit („time averaged mean velocity“, TAMn). Die TAMn wird als Integral aller Geschwindigkeitsmittelwerte über die Zeit bestimmt, in der vorliegenden Studie über mindestens 3 Herzzyklen hinweg. Eine pulsatile Strömung kann so mathematisch in eine ideale Strömung überführt werden [61].

- Die mittlere Maximalgeschwindigkeit („time averaged maximum velocity“, TAMx). Die TAMx bildet den Mittelwert der Frequenzmaxima eines oder mehrerer Herzzyklen ab. Sie wird als Integral aller Frequenzmaxima über die Zeit bestimmt.

2.4. Berechnung der Hirndurchblutung

Die Berechnung des intravasalen Blutflussvolumens (FV) ist über die Formel $FV \text{ (ml/min)} = TAMn \cdot A = TAMn \cdot (d/2)^2 \cdot \pi$ möglich, wobei A die Fläche des Gefäßquerschnitts und d der Gefäßdurchmesser ist. Als Durchmesser wurde der Mittelwert der Zweifachmessung verwendet. Werden die Flussvolumina beider ICA und VA summiert, ergibt sich das gesamte zerebrale Flussvolumen CBFV in ml/min.

Wird das gesamte CBFV zum Hirngewicht in Bezug gesetzt, erhält man die Hirnperfusion in der Einheit ml/100 g Hirngewicht/min (CBFVH). Die hierfür notwendige Berechnung des Hirngewichts („brain weight“, BrW) erfolgte über die Formel [90]:

$$\log_{10}BrW = -1,2611 + 3,4114 \cdot 1,045520 \cdot \log_{10}(KU) - 28.$$

wobei KU der Kopfumfang in cm ist. Die Formel wurde ursprünglich für Föten mit einem Kopfumfang von 20 - 38 cm entwickelt. Aufgrund der hohen Korrelation zwischen pränatalem Ultraschall und postnataler Bandmessung (Korrelationskoeffizient, CC = 0,9961) kann die Formel auch bei postnatalen Messungen angewendet werden.

2.5. Einteilung des Schweregrads des Windkessellecks

Wir postulierten, dass bei Neugeborenen der Schweregrad eines WKL anhand der Blutdruckamplitude abgeschätzt werden kann. Ein schweres WKL wurde in der vorliegenden Studie durch einen Quotienten aus systolischem und diastolischem Blutdruck ≥ 2 definiert, ein mittelgradiges WKL durch einen Quotienten $>1,7$ und <2 sowie ein leichtes WKL durch einen Quotienten $\leq 1,7$.

Dabei wurde der Ort der nicht-invasiven Blutdruckmessung standardisiert: Bei einem Linksaortenbogen wurde die Messung bevorzugt am rechten Arm, bei einem Rechtsaortenbogen bevorzugt am linken Arm erhoben.

2.6. Hirnsonografie

Die Hirnsonografien aller Neugeborenen wurden mit dem Fokus auf Hinweise für eine Minderdurchblutung sowie Zeichen der Unreife und Minderentwicklung retrospektiv ausgewertet. Alle Neugeborenen hatten vor der herzchirurgischen Operation mindestens eine Hirnsonografie erhalten.

2.7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm IBM SPSS (Superior Performing Software System), Version 20, durchgeführt. Für einfache, deskriptive Berechnungen wie Minimal-, Maximal-, Mittelwert, Median und Standardabweichung wurde teilweise die Excel Version 11.6.6. von Microsoft Office 2004 verwendet. Die Übereinstimmung der Berechnungsergebnisse zwischen beiden Programmen wurde überprüft.

Die erhobenen Messwerte und Parameter werden bei entsprechender Fallzahl als Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) oder Minimal- und Maximalwert mit Median angegeben.

2.7.1. Interobserver-Reliabilität

Mit dem STUDENT t-Test, $p \leq 0,05$, wurden die Differenzen der Blutflussmessungen von Untersucher A versus B auf Unterschiede hin überprüft (verbundene, 2-seitige Stichprobe).

Absolute Differenzen wurden berechnet, indem die Messwerte des Untersuchers B von denen des Untersuchers A abgezogen wurden. Die Differenz konnte positive wie negative Werte annehmen.

Relative Differenzen wurden über folgende Formel berechnet:

$[100 \cdot \text{absolute Differenz} / \text{MW des Blutflusses bei der untersuchten Person}]$,

wobei MW der Mittelwert ist.

Der Pearson-Korrelationskoeffizient (Pearson-CC) wurde zur Korrelation linearer Zusammenhänge bei einer Normalverteilung der Daten herangezogen.

Der Spearman-Korrelationskoeffizient (Spearman-CC) wurde zur Betrachtung monotoner Zusammenhänge zwischen Merkmalen bestimmt.

Der Variationskoeffizient (CV) wurde über folgende Formel berechnet:

$\text{SD der Testdifferenzen} \cdot 100 / \text{MW aller Untersuchungsergebnisse}$,

wobei MW der Mittelwert und SD die Standardabweichung ist.

Der Intraklassen-Korrelations-Koeffizient (ICC) kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Dieses Zusammenhangsmaß berücksichtigt neben der Richtung der Korrelation die Übereinstimmung des mittleren Niveaus der Variablen. Er wurde zum Vergleich mit Daten anderer Studien verwendet, um die Reproduzierbarkeit von unterschiedlichen Methoden zu untersuchen.

Das 95 %-Konfidenzintervall (CI) der Übereinstimmungsgrenzen der relativen Testdifferenzen wurde nach Bland and Altman [91] entsprechend der Formel berechnet:

$\text{MW} \pm 2 \cdot \text{SD} \pm T \cdot \sqrt{3 \cdot \text{SD} / \text{Fallzahl}}$,

wobei MW der Mittelwert, SD die Standardabweichung, T die T-Verteilung mit dem Freiheitsgrad $n - 1$ (Fallzahl - 1) ist und hier für den 2-seitigen Vertrauensbereich verwendet wurde.

2.7.2. Neugeborene mit angeborenem Herzfehler

Um für das gesamte CBFV eine Messgröße zu erhalten, mit der sich Ergebnisse unabhängig von der verwendeten Skalengröße vergleichen lassen, wurden Z-Werte berechnet:

$$Z = (X - MW) / SD,$$

wobei X der gemessene Wert, MW der Mittelwert und SD die Standardabweichung ist. Es handelt sich um eine einheitslose Zahl, welche den Abstand der Messgröße vom Mittelwert aller Messwerte in Standardabweichungen wiedergibt. Der Wert $Z = 1,5$ entspricht zum Beispiel genau der 1,5-fachen SD. Für MW und SD wurden die erhobenen Daten aus einer Studie eingesetzt, in der das gesamte CBFV bei einem gesunden Neugeborenenkollektiv in Abhängigkeit vom postmenstruellen Alter untersucht wurde [26, 32]. Da das gesamte CBFV mit zunehmendem postmenstruellem Alter in den ersten Lebenswochen ansteigt [27, 31, 33, 62, 66, 68, 74-76, 79-82, 89], wurden bei der Berechnung der Z-Werte die Referenzwerte des jeweiligen postmenstruellen Alters verwendet. Vergleichsdaten liegen für das Hirngewicht, das gesamte CBFV, die gesamte CBFVH sowie für intravasale Blutflussvolumina (FV) von ICA und VA, für die entsprechenden Gefäßdurchmesser d und die Flussgeschwindigkeiten TAMn, TAMx, Vs und Ved vor [26, 32]. Für die Berechnung des Hirngewichts wurde in der Kontrollgruppe ebenfalls die Formel von Jordaan et al. [90] verwendet.

Für die Auswertung der Körpermaße Gewicht, Länge und Kopfumfang wurden sowohl Z-Werte als auch Geburtsperzentilen berechnet. Die Berechnung der Z-Werte und der Geburtsperzentilen erfolgte über das Programm Neodat 5.1531.40 (J. Arand, Tübingen, Deutschland) an der Universitätsfrauenklinik Tübingen. Als Datengrundlage wurde die Publikation „Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilenwerte für die Körpermaße von Neugeborenen“ [92] gewählt. Mehr-

lingsschwangerschaft konnten lediglich bei der Perzentilenberechnung berücksichtigt werden.

Die in den Tests verwendeten Konfidenzintervalle (CI) berechnen sich wie folgt:

$$CI = MW \pm T \cdot \text{Standardfehler},$$

wobei MW der Mittelwert, T die T-Verteilung mit dem Freiheitsgrad $n - 1$ (Fallzahl - 1) ist und hier für den 2-seitigen Vertrauensbereich verwendet wurde.

Der Standardfehler wurde nach der Formel berechnet:

$$\text{Standardfehler} = \text{Standardabweichung} / \sqrt{\text{Fallzahl}}.$$

Bei der statistischen Testung des Einflusses eines Windkessellecks auf das gesamte CBFV sollten 2 Bedingungen erfüllt werden: Zum einen sollte die Wahrscheinlichkeit für ein rein zufällig positives Testergebnis so niedrig wie möglich gehalten werden, zum anderen eine gute Diskriminierung zwischen den Patienten mit versus ohne WKL geschaffen werden. Um beiden Prämissen gerecht zu werden, wurde die Testanzahl auf 3 minimiert und das Konfidenzintervall von 95 % auf 98,34 % angehoben, da bei 3 Tests auf einem Signifikanzniveau von $p = \leq 0,05$ die Gesamtaussage lediglich ein Signifikanzniveau von $p = \leq 0,15$ aufweisen würde. Durch die Anhebung des Konfidenzintervalls auf 98,34 % wurde ein Signifikanzniveau von 4,98 % erreicht ($100 \% - 98,34 = 1,66 \%$; $3 \cdot 1,66 \% = 4,98 \%$).

Die Betrachtung aller weiteren hämodynamischen Untergruppen erfolgte vorwiegend deskriptiv.

3. Ergebnisse

3.1. Interobserver-Reliabilität der verwendeten Methodik

Die Genauigkeit der dopplersonografischen Messung des gesamten CBFV ist in hohem Maße von der Vorgehensweise und Erfahrung des Untersuchers abhängig [61, 69]. Daher wurde im Vorfeld der Untersuchungen bei Neugeborenen mit AHF im Rahmen einer Interobserver-Studie überprüft, ob die Übereinstimmung der erhobenen Messwerte im Bereich von qualitativ hochwertigen, publizierten Studien mit der gleichen verwendeten Methodik liegt.

Die Untersuchung der extrakraniellen Zerebralarterien gelang bei allen 20 Probanden. Im Mittel hatte Untersucher A das gesamte CBFV mit 800 ± 145 ml/min und Untersucher B mit 798 ± 153 ml/min bestimmt (Tabelle 1). Der daraus berechnete Variationskoeffizient CV betrug 10,0 %. Die absoluten Differenzen betrugen $2,6 \pm 80$ ml/min, die relativen $0,5 \pm 9,7$ %. Der Pearson-CC und der ICC betrugen jeweils 0,86 ($p \leq 0,0001$). Die absoluten Differenzen waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,89$, Freiheitsgrad = 19).

Patientenanzahl	n = 20	Tabelle 1. Interobserver-Studie zu quantitativen Messungen des gesamten zerebralen Blutflussvolumens CBFV per extrakranieller Dopplersonografie durch Untersucher A und B.
Untersucher A CBFV (ml/min)	800 ± 145	
Untersucher B CBFV (ml/min)	798 ± 153	Angabe als Mittelwert \pm Standardabweichung.
Variationskoeffizient (CV, %)	10,0	
Differenz CBFV (A - B, ml/min)	$2,6 \pm 80$	* $p \leq 0,0001$
Relative Differenz (%)	$0,5 \pm 9,7$	
Korrelationskoeffizient (CC)	0,86*	
Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC)	0,86*	

In Abbildung 2 wird die Korrelation der gesamten CBFV-Werte von Untersucher A gegen B grafisch dargestellt. Diagonal verläuft die Gleichheitslinie, auf der sich im Idealfall alle Werte sammeln.

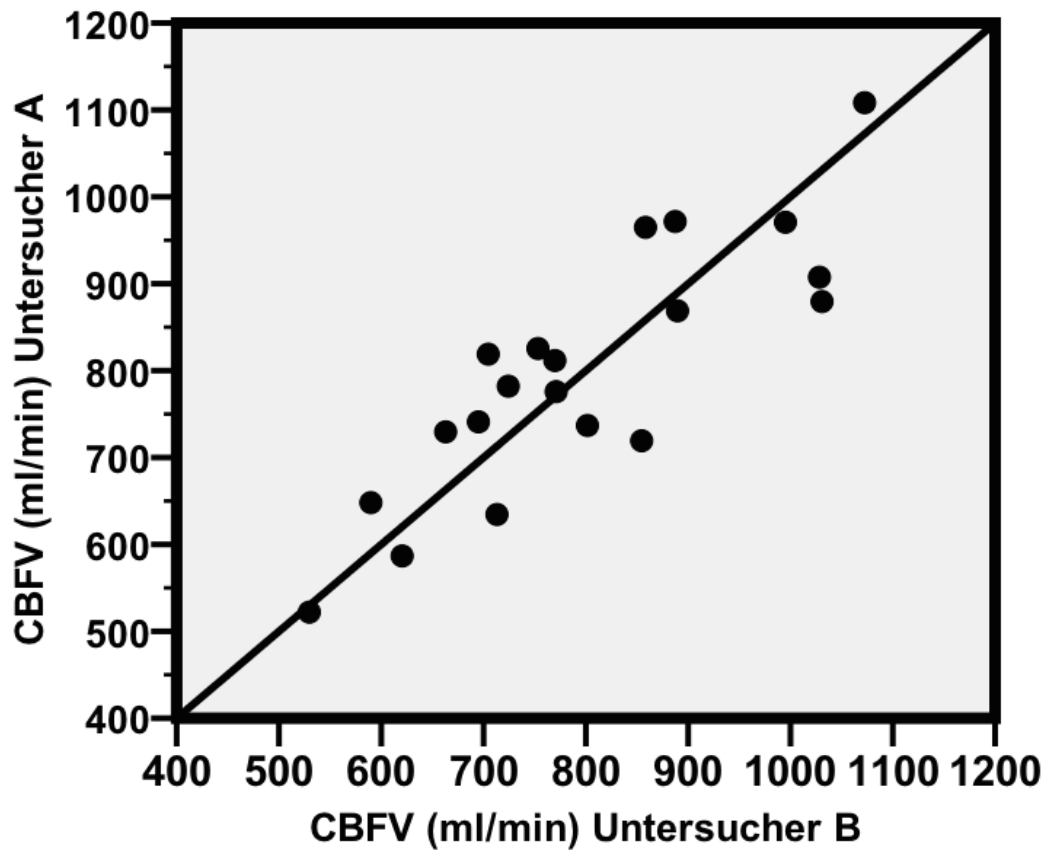


Abb. 2. Korrelation der gesamten CBFV-Werte der Interobserver-Studie (n = 20) von Untersucher A und B mit Gleichheitslinie.
CBFV = Zerebrales Blutflussvolumen.

Nach Bland & Altman [91] sind in Abbildung 3 die Untersucherdifferenzen der gesamten CBFV-Werte (A - B) in Relation zum gebildeten MW aufgetragen.

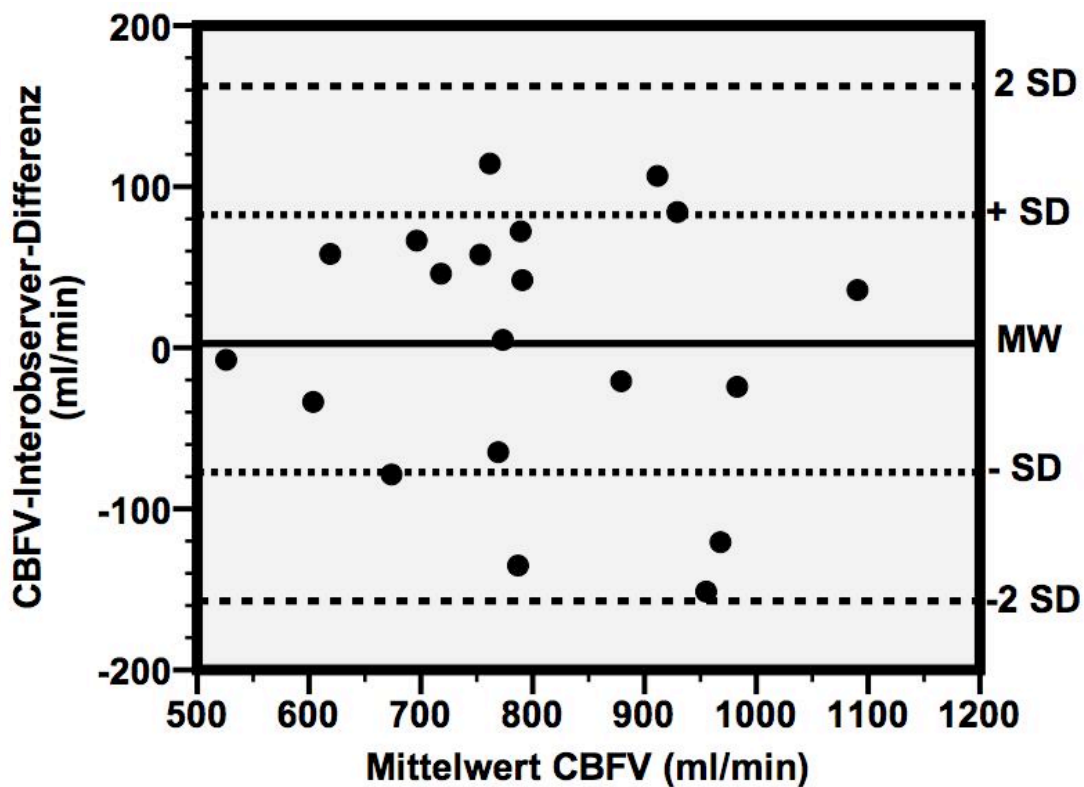


Abb. 3. Differenzen der gemessenen CBFV-Werte (n = 20, Untersucher A - B) in Relation zum Mittelwert der gesamten CBFV-Werte ((Messwerte Untersucher A + B) / 2).

CBFV = Zerebrales Blutflussvolumen, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Die Testdifferenzen streuten mit einer 2-fachen SD von 160 ml/min um den MW von 2,6 ml/min. Im Mittel waren die Messergebnisse von Untersucher A um 2,6 ml/min höher. Die Reliabilität der Ergebnisse ist vergleichbar mit publizierten, qualitativ hochwertigen Studien [27, 33].

3.2. Neugeborene mit angeborenem Herzfehler

Untersucht wurden 38 Neugeborene mit einem PA von 33,6 - 44,4 (Median 40,4) Wochen, einem Lebensalter von 1 - 28 (8,5) Tagen und einer Schwangerschaftsdauer von 31+3 - 41+5 (38+5) Wochen. Der Anteil an Frühgeburten betrug 18 % (7 von 38 Patienten, Patientenummer 7, 11, 13, 15, 24, 33, 36 (PN)). Es gab 34 Einlings-, 3 Zwillingsgeburten und eine Drillingsgeburt

(PN 13, 16, 36 und PN 15). Gewicht und Kopfumfang am Tag der Untersuchung betragen 1,9 - 4,2 (3,2) kg und 29 - 38 (33,3) cm. 55 % der Patienten (21 von 38 Patienten) waren männlich (Tabelle 2).

3.2.1. Postmenstruelles Alter

In Abbildung 4 wird die Anzahl der Patienten in Altersgruppen gegliedert, orientiert an der Einteilung der Kontrollgruppen [26, 32].

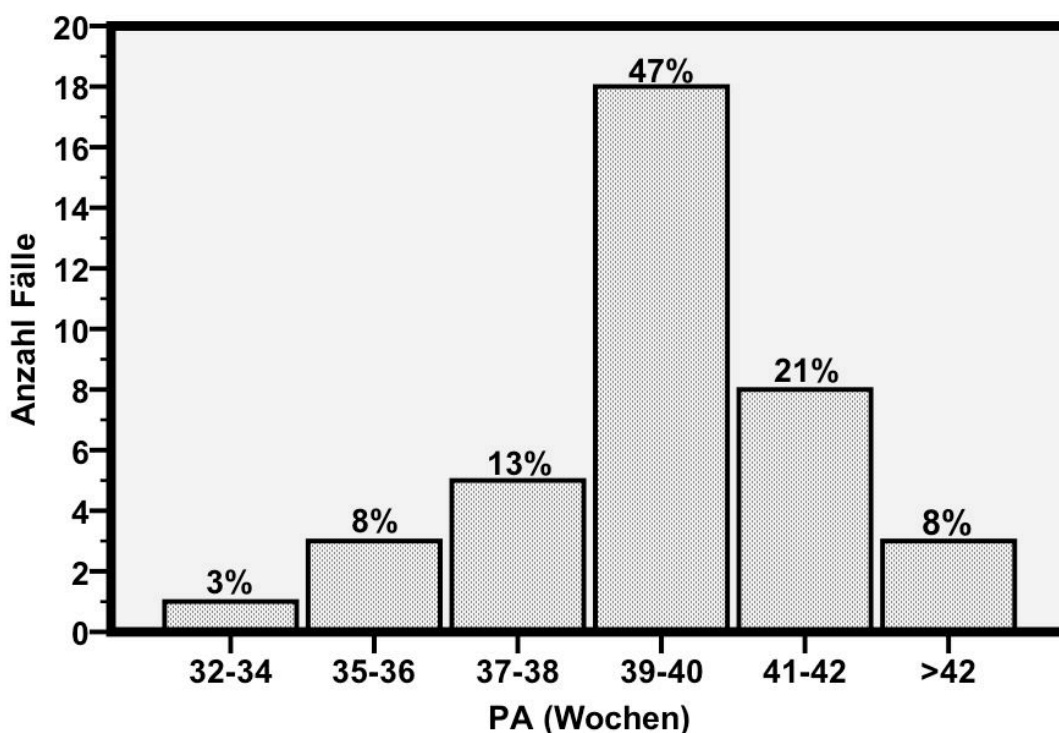


Abb. 4. Anzahl der Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler je Altersgruppe (n = 38). Oberhalb der Balken Angabe der Prozentzahl der Altersgruppe bezogen auf das Gesamtkollektiv.

PA = Postmenstruelles Alter.

Die meisten Neugeborenen (47 %, 18 von 38 Patienten) wiesen am Tag der Untersuchung ein PA von 39 - 40 Wochen auf.

3.2.2. Geburtsperzentilen der Körpermaße

Die metrischen Geburtsperzentilen werden in Abbildung 5 durch Boxplots dargestellt.

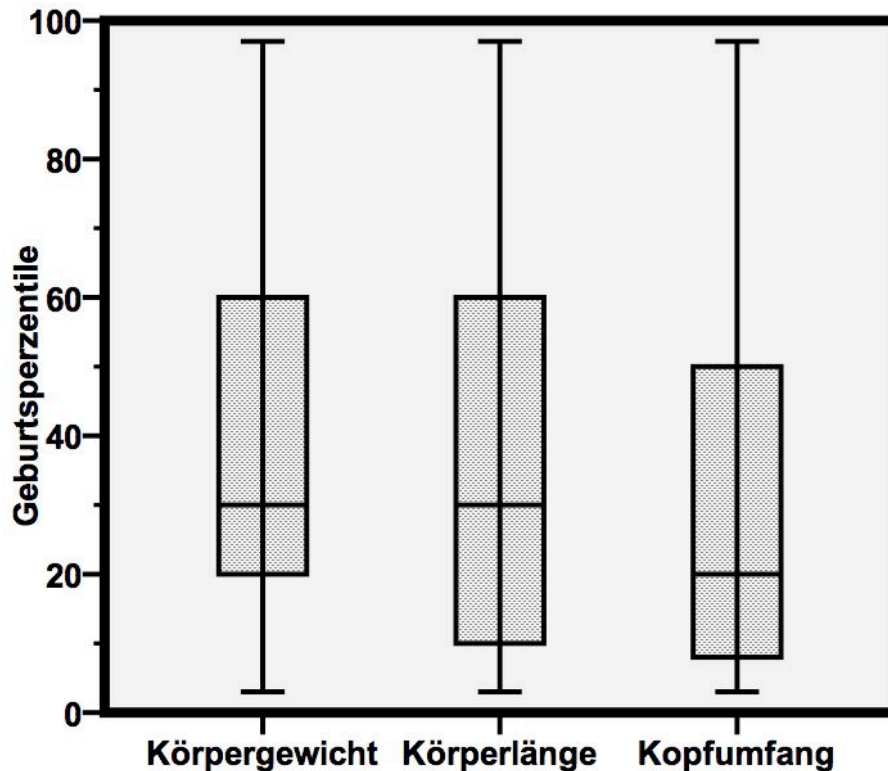


Abb. 5. Boxplots der Geburtsperzentilen der Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler (n = 38). Begrenzung der Boxplots durch oberes und unteres Quartil. Der Querstrich in der Box markiert den Median, die Antennen markieren den Minimal- und Maximalwert. Bestimmung der Perzentilen anhand der Normwerte von Voigt, Schneider et al. [92].

Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang hatten die Perzentilenmediane 30, 30 und 20. Mit einer Differenz von 30 weicht der Median des KU am stärksten vom Erwartungswert der 50. Perzentile ab. In einem Kollektiv mit gaußscher Normalverteilung sollten 50 % der Fälle im Bereich zwischen der 25. und 75. Perzentile liegen. Beim hier untersuchten Patientengut lagen die mittleren 50 % im Perzentilenintervall 20 - 60, 10 - 60 und 8 - 50. Statt der zu erwartenden Intervallbreite von 50 lagen die Werte des KG und des KU mit der Intervall-

breite 40 und 42 dichter beieinander. Die Extrembereiche <3. und >97. Perzentile kamen bei allen metrischen Größen vor.

Eine symmetrische intrauterine Wachstumsverzögerung („intrauterine growth restriction“, IUGR; hier definiert als KG, KL und KU <10. Perzentile) wiesen 13 % (5 von 38 Patienten, PN 6, 9, 13, 19, 36) der Neonaten, 60 % (3 von 5 Patienten) davon waren Zwillinge (PN 13, 36) und/oder hatten zusätzliche Fehlbildungen (PN 9, 13). Klein für ihr Alter („small for gestational age“, SGA; Körpergewicht <10. Perzentile) waren 5 % (2 von 38 Patienten, PN 5, 10) der Neugeborenen. Eine asymmetrische IUGR mit KL bzw. KL und KU unterhalb der 10. Perzentile hatten weitere 5 % (2 von 38 Patienten, PN 27 bzw. PN 35) der Neugeborenen. Mikrozephal (KU <3. Perzentile) waren 11 % (4 von 38 Patienten, PN 3, 9, 10, 36) der Neugeborenen, makrozephal (KU >97. Perzentile) war ein Neugeborenes (PN 14). Einen KU unterhalb der 10. Perzentile hatten 37 % (14 von 38 Patienten, PN 3, 4, 6, 8-10, 13, 17-20, 24, 35, 36) der Neugeborenen. Er kam gehäuft bei Neugeborenen mit konotrunkaler Fehlbildung oder Ursprungsanomalie der großen Arterien vor (79 %, 11 von 14 Patienten, PN 3, 4, 6, 8-10 und PN 13, 17-20, Tabelle 2).

3.2.3. Z-Werte der Körpermaße

Zur besseren Beurteilbarkeit möglicher Abweichungen von einer gesunden Kontrollgruppe wurden neben den Perzentilenwerten auch Z-Werte berechnet. Diese erlauben eine Differenzierung der Werte oberhalb der 3. und unterhalb der 97. Perzentile, was mit gängigen Perzentilenprogrammen nicht möglich ist. In der weiteren Ausführung sind die Angaben auf 34 von 38 Patienten (89 %) bezogen, da Normalwerte bei Mehrlingsschwangerschaften (PN 13, 15, 16, 36, Tabelle 2) nicht ermittelt werden konnten.

Für die Z-Werte der Neugeborenen bezüglich KG, KL und KU am 1. Lebenstag ergaben sich die Werte (Median (Minimal- und Maximalwert)) -0,4 (-3,0 - 2,0), -0,5 (-2,8 - 1,9) und -0,9 (-2,8 - 1,9).

In Abbildung 6 sind die Z-Werte für das KG am 1. Lebenstag dargestellt.

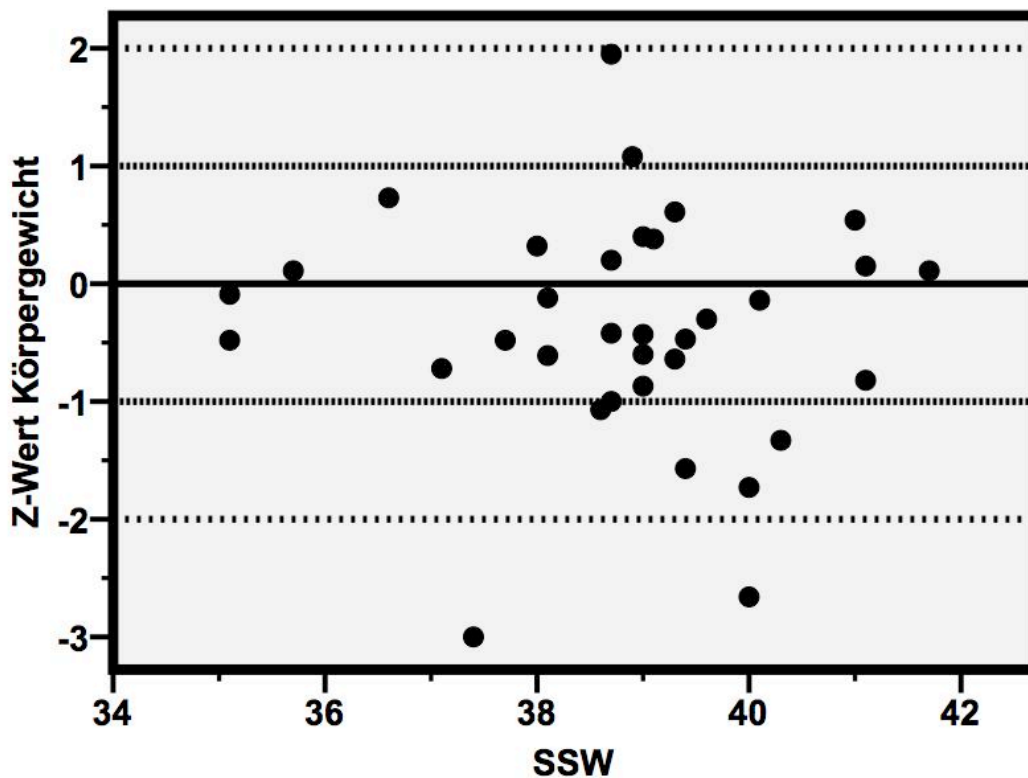


Abb. 6. Z-Werte des Geburtsgewichts der Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler (n = 34). Z-Werte berechnet anhand der Normwerte von Voigt, Schneider et al. [92].

SSW = Schwangerschaftswoche.

Innerhalb der 1-fachen SD lagen 76 % (26 von 34 Patienten) der Neugeborenen. Oberhalb der 1-fachen SD lagen 6 % (2 von 34 Patienten, PN 12, 22), unterhalb 18 % (6 von 34 Patienten, PN 5, 6, 9, 10, 19, 30). Bei einer Normalverteilung werden 68 % der Werte innerhalb der 1-fachen SD, 16 % je oberhalb und unterhalb davon erwartet.

Abbildung 7 bildet die Z-Werte der KL des 1. Lebenstages ab.

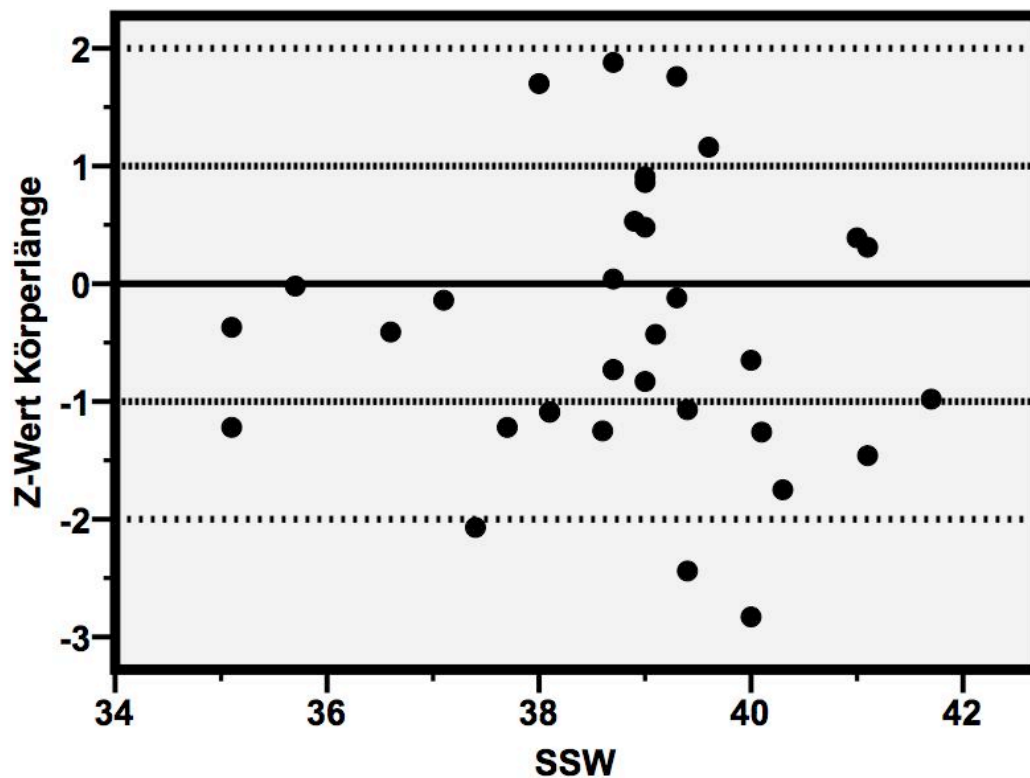


Abb. 7. Z-Werte der Körperlänge der Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler am 1. Lebenstag (n = 34). Z-Werte berechnet anhand der Normwerte von Voigt, Schneider et al. [92].

SSW = Schwangerschaftswoche.

53 % der Neugeborenen (18 von 34 Patienten, PN 2, 4, 7, 8, 10-12, 14, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 29, 34, 37, 38) befanden sich innerhalb der 1-fachen SD. Oberhalb der 1-fachen SD lagen 12 % (4 von 34 Patienten, PN 22, 23, 26, 28), unterhalb 35 % (12 von 34 Patienten, PN 1, 3, 5, 6, 9, 19, 27, 30-33, 35).

Die Z-Werte für den KU am 1. Lebenstag sind in Abbildung 8 dargestellt.

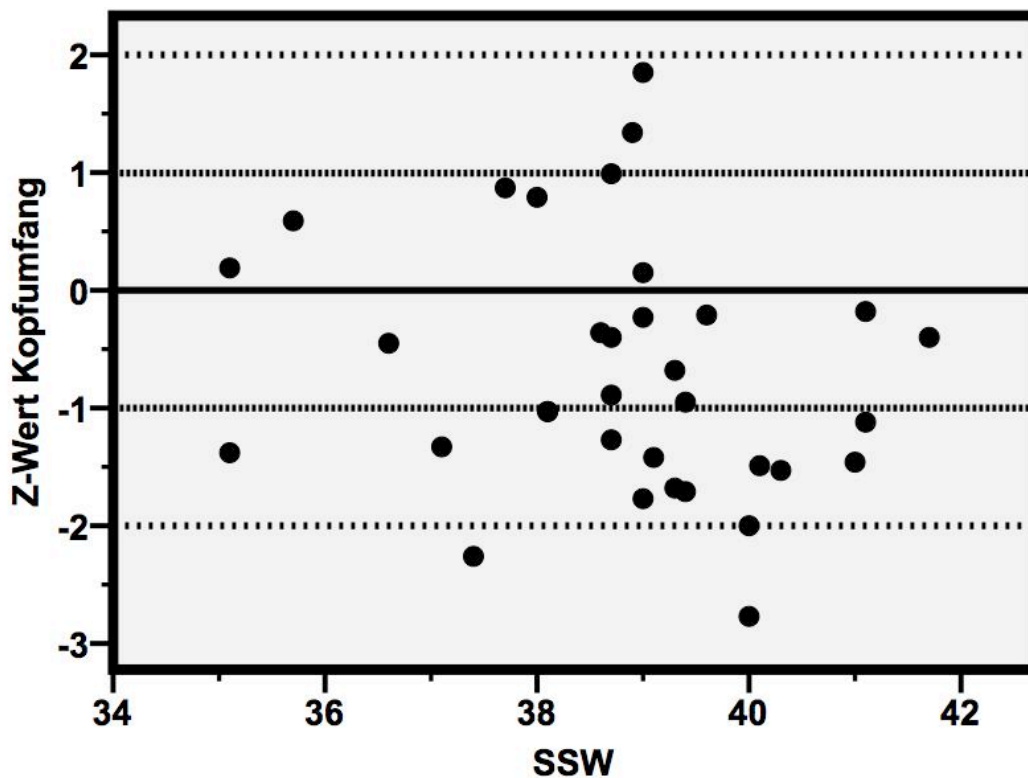


Abb. 8. Z-Werte des Kopfumfangs der Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler am 1. Lebenstag (n = 34). Z-Werte berechnet anhand der Normwerte von Voigt, Schneider et al. [92].

SSW = Schwangerschaftswoche.

Innerhalb der 1-fachen SD lagen 47 % (16 von 34 Patienten, PN 1, 2, 5, 7, 11, 22, 23, 25-28, 30, 33, 34, 37, 38) der Neugeborenen. Oberhalb der 1-fachen SD lagen 6 % (2 von 34 Patienten, PN 12, 14), unterhalb 47 % (16 von 34 Patienten, PN 3, 4, 6, 8-10, 17-21, 24, 29, 31, 32, 35).

Damit war eine deutliche Häufung der Patienten unterhalb der 1-fachen SD zu erkennen, am stärksten ausgeprägt bei den Z-Werten des KU.

3.2.4. Genetik und Fehlbildungen

Extrakardiale Fehlbildungen und/oder genetische Auffälligkeiten hatten 34 % (13 von 38 Patienten, PN 1, 3, 5, 7, 9-11, 13-15, 24, 31, 38, Tabelle 2) der Neugeborenen. Es fiel auf, dass extrakardiale Fehlbildungen und/oder genetische Auffälligkeiten gehäuft mit konotrunkalen Fehlbildungen assoziiert waren (64 %, 7 von 11 betroffenen Patienten, PN 1, 3, 5, 7, 9-11).

Vorwiegend extrakardiale Fehlbildungen wiesen 18 % (7 von 38 Patienten, PN 5, 7, 9, 13, 15, 24, 38) der Neugeborenen auf: Beidseitige Anophthalmie und Beckenniere links (PN 5), diverse Fehlbildungen ohne syndromale Zuordnung (PN 7. Im Einzelnen: Ohrmuscheldysplasie II°, Dysmyelie rechtes Bein mit Oberschenkelverkürzung und Sichelfuß, Syndaktylie 2 - 3 linker Fuß), Ösophagusatresie IIIb und heterozygote MTHFR-Mutation (PN 9), Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte (PN 15, 38), dorsale Balkenhypoplasie, Hufeisenniere und Pannus beidseits (PN 13), Verdacht auf syndromale Erkrankung mit beidseitiger Syndaktylie der Zehen 2 - 3, Maldescensus testis und Iriskolobom rechts (PN 24).

Vorwiegend genetische Auffälligkeiten hatten 16 % der Neugeborenen (6 von 38 Patienten, PN 1, 3, 10 und 11, 14, 31): Partielle Trisomie 8 und 13 mit Atresie der Gallenblase (PN 14), freie Trisomie 21 (PN 31), Monosomie 22q11.2 (PN 1, 3, 10 und 11).

3.2.5. Prävalenz der angeborenen Herzfehler

Die Herzfehler der Neugeborenen wurden wie folgt klassifiziert (Tabelle 2): 29 % der Neugeborenen (11 von 38 Patienten, PN 1-11) wiesen eine konotrunkale Fehlbildung auf: Fallot'sche Tetralogie (TOF, n = 3), Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (PA mit VSD, n = 6), Truncus arteriosus communis A1 (TAC A1, n = 2) und A2 (TAC A2, n = 1) nach van Praagh - jeweils mit großem VSD.

Eine Ursprungsanomalie der großen Gefäße hatten 26 % (10 von 38 Patienten, PN 12-21) der Neugeborenen: Rechter Doppelausstromventrikel mit VSD (DORV, n = 3) - in 2 Fällen assoziiert mit einer Pulmonalstenose (PS), Dextro-Transposition der großen Arterien (D-TGA, n = 7, 3 von 7 Patienten mit VSD).

Eine Rechtsherzobstruktion wurde bei 16 % (6 von 38 Patienten, PN 22-27) der Neugeborenen nachgewiesen: Rechtsherzhypoplasie (n = 1), kritische PS mit Hypoplasie des rechten Ventrikels (n = 1), PA mit intaktem VSD (IVS, n = 4).

Eine Linksherzobstruktion lag in 26 % (10 von 38 Patienten, PN 28-37) der Fälle vor: Aortenisthmusstenose (CoA, n = 4, 2 von 4 Patienten mit VSD, ein Patient mit komplettem Atrioventrikularseptumdefekt (cAVSD), ein Patient mit kardialer Dekompensation bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion), kritische Aortenklappenstenose (AoVS) mit grenzwertig großem linken Ventrikel (n = 1), Shone-Komplex mit hypoplastischem Aortenbogen und CoA (n = 1), hypoplastisches Linksherzsyndrom mit Aortenatresie (HLHS mit AoA, n = 3, 2 von 3 Patienten mit Mitralklappenatresie), „Borderline“-Form des HLHS mit CoA und VSD (n = 1).

Unter „andere Herzfehler“ wurde ein Neugeborenes mit kleinem VSD klassifiziert (PN 38).

3.2.6. Windkesselleck

Ein WKL wiesen 74 % (28 von 38 Patienten) der Neugeborenen auf: TAC A1 und A2 nach van Praagh (je n= 1), extrakardiale Shuntverbindungen zwischen System- und Pulmonalkreislauf in Form von großen aortopulmonalen Kollateralarterien (MAPCAs bei Pulmonalatresie Typ IV, n = 2) und einem PDA (n = 24). Der Patient mit Shone-Komplex und CoA (PN 33) hatte einen PDA mit fast ausschließlichem Rechts-Links-Shunt aufgrund eines erhöhten pulmonalvaskulären Widerstands. Daher wurde dieser PDA nicht als WKL gewertet (Tabelle 2).

Die Patienten wurden in Abhängigkeit von Vorhandensein und Schwere des WKL (Definition siehe Methodenteil) in hämodynamische Untergruppen eingeteilt. Unter den Neugeborenen mit AHF hatten 24 % (9 von 38 Patienten, PN 7, 8, 11, 15, 17, 19, 23, 26, 30) ein schweres WKL, 29 % (11 von 38 Patienten, PN1, 4, 6, 10, 16, 21, 27, 32, 34-36) ein mittelgradiges WKL und 21 % (8 von 38 Patienten, PN 5, 9, 18, 24, 25, 29, 31, 37) ein leichtes WKL. 26 % der Neugeborenen mit AHF (10 von 38 Patienten, PN 2, 3, 12-14, 20, 22, 28, 33, 38) hatten kein WKL (Tabelle 2).

Tabelle 2. Patientencharakteristika.

AoA = Aortenatresie, AoVS = Aortenklappenstenose, cAVSD = kompletter Atrioventrikularseptumdefekt, CoA = Aortenisthmusstenose, bds. = Beidseits, DORV = Rechter Doppelausstromventrikel, D-TGA = Dextro-Transposition der großen Arterien, Fkt. = Funktion, Geschl = Geschlecht, HLHS = Hypoplastisches Linksherzsyndrom, IVS = Intaktes Ventrikelseptum, KL = Körperlänge bei Geburt, KU = Kopfumfang bei Geburt, li. = Links, LKG-Spalte = Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, LV = Linker Ventrikel, m = Männlich, MAPCAs = Große aortopulmonale Kollateralarterien, MA = Mitralklappenatresie, n = Fallzahl, PA = Pulmonalatresie, PDA = Persistierender Ductus arteriosus, PN = Patientennummer, PS = Pulmonalstenose, re. = Rechts, RLS = Rechts-Links-Shunt, RV = Rechter Ventrikel, SEH = Subependymale Hämorrhagie, SGA = Geringe Geburtslänge; hier <10. Perzentile, SSW = Schwangerschaftswoche, Sym. IUGR = Symmetrische intrauterine Wachstumsverzögerung; hier Körpergewicht, -länge und Kopfumfang am 1. Lebensstag <10. Perzentile, TAC A1 vs. A2 = Truncus arteriosus communis Typ A1 vs. A2, TOF = Fallot'sche Tetralogie, u. = Und, V. a. = Verdacht auf, VSD = Ventrikelseptumdefekt, w = Weiblich, WKL = Windkesselleck.

Klassifikation	PN Herzfehler	Chromosomenanalyse, Fehlbildungen	Geschl	SSW	WKL	Sonstiges
	1 TOF, PDA	Monosomie 22q11.2	m	37 + 5	mittel	
	2 TOF, kein PDA		m	39 + 0	nein	
	3 TOF, kein PDA	Monosomie 22q11.2	w	40 + 1	nein	KU <10. Perzentile
	4 PA, VSD, MAPCAs, kein PDA		m	39 + 0	mittel	KU <10. Perzentile
	5 PA, VSD, MAPCAs, kein PDA	Anophthalmie bds., Beckeniere li.	w	39 + 3	leicht	SGA
Konotrunkus- fehlbildungen n = 11	6 PA, VSD, atypischer PDA-Abgang aus Truncus brachiocephalicus		m	40 + 0	mittel	Sym. IUGR, Mikrozephalie
	7 PA, VSD, PDA	div. Fehlbildungen ohne syndromale Zuordnung (Ohrmuscheldysplasie II°, Dysmyelie Bein re. mit Oberschenkelverkürzung u. Sichelfuß, Syndaktylie 2-3 Fuß li.)	w	36 + 4	schwer	
	8 PA, VSD, PDA		m	37 + 1	schwer	KU <10. Perzentile
	9 PA, VSD, PDA	Ösophagusatresie IIIb, heterozygote MTHFR-Mutation	w	37 + 3	leicht	Sym. IUGR, Mikrozephalie
	10 TAC A1, großer VSD	Monosomie 22q11.2	m	40 + 0	mittel	SGA, Mikrozephalie
	11 TAC A2, großer VSD	Monosomie 22q11.2	w	35 + 5	schwer	
	12 DORV mit großem Inlet-VSD		m	38 + 6	nein	
	13 DORV, PS, perimembranöser VSD	dorsale Balkenhypplasie, Hufeisenniere, Pannus bds.	w	36 + 3	nein	Zwilling, sym. IUGR
	14 DORV, valvuläre PS, subpulmonaler VSD	partielle Trisomie 8 und 13, Atresie der Gallenblase	w	39 + 0	nein	Makrozephalie
	15 D-TGA, PDA	LKG-Spalte	m	31 + 3	schwer	Drilling
	16 D-TGA, PDA		m	37 + 3	mittel	Zwilling
	17 D-TGA, PDA		m	39 + 1	schwer	KU <10. Perzentile
Ursprungsanomalie der großen Arterien, n = 10	18 D-TGA, PDA		w	39 + 2	leicht	KU <10. Perzentile

	19	D-TGA, kleiner VSD, PDA			w	40 + 2	schwer		Sym. IUGR				
	20	D-TGA, subpulmonaler kleiner VSD			m	41 + 0	nein		KU <10. Perzentile				
	21	D-TGA, VSD, PDA			m	38 + 5	mittel						
	22	Rechtsherzhypoplasie mit eingeschränkter biventrikulärer Fkt.			m	38 + 5	nein						
	23	kritische PS mit Hypoplasie des RV, PDA			m	39 + 2	schwer						
Rechtsherz-obstruktionen, n = 6	24	PA mit IVS, PDA	V. a. auf syndromale Erkrankung mit Syndaktylie Zehe 2-3 bds., Malescensus testis, Iriskolobom re., Chromosomenanalyse unauffällig		m	35+1	leicht		KU <10. Perzentile. Präoperativ SEH I° mit subependymal gelegenen Zysten bds.				
	25	PA mit IVS, PDA			w	38 + 5	leicht						
	26	PA mit IVS, PDA			w	39 + 4	schwer		Präoperativ Hirnödem, im Verlauf kein Substanzdefekt				
	27	PA mit IVS, PDA			w	41 + 1	mittel		KL <10. Perzentile				
	28	CoA, drucktrennender VSD			m	38 + 0	nein						
	29	CoA, mittelgroßer VSD, PDA			m	41 + 4	leicht						
	30	kritisch rekompensierte CoA mit eingeschränkter LV-Fkt., PDA			w	38 + 4	schwer						
	31	CoA, cAVSD, PDA	freie Trisomie 21		w	38 + 1	leicht						
Linksherz-obstruktionen, n = 10	32	kritische AoVS mit grenzwertig großem LV u. eingeschränkter LV-Fkt., PDA			w	38 + 1	mittel						
	33	Shone-Komplex mit hypoplastischem Aortenbogen, CoA, kleiner VSD, PDA mit fast ausschließlichem RLS			w	35 + 1	nein						
	34	„Borderline“-HLHS (CoA, kleiner VSD, PDA)			m	39 + 0	mittel						
	35	HLHS (AoA, PDA)			w	39 + 3	mittel		KL und KU <10. Perzentile				
	36	HLHS (AoA u. MA, PDA)			m	36 + 4	mittel		Zwilling, sym. IUGR, Mikrozephalie				
	37	HLHS (AoA u. MA, PDA)			m	38 + 5	leicht						
Andere Herzfehler, n = 1	38	kleiner VSD	LKG-Spalte		m	41 + 5	nein		azyanotischer Herzfehler				
Anzahl (%) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung					m 21 (55%)	38 ± 2	WKL 28 (74%)						

3.2.7. Hirnsonografie

Im Rahmen der Untersuchung des gesamten CBFV bei Neugeborenen mit AHF wurden die präoperativ durchgeführten Hirnsonografien retrospektiv ausgewertet. Der Fokus lag auf Hinweisen für hypoxisch-ischämische Hirnschäden (HIH). Mögliche Hinweise hatten 2 Patienten (PN 24, 26, Tabelle 2). Ein Frühgeborenes der SSW 35+1 mit PA, IVS, PGE1-manipuliertem PDA und resultierend leichtem WKL wies eine subependymale Hämorrhagie Grad I (SEH I°) mit beidseits subependymal gelegenen Zysten auf (PN 24). Die postnatale Adaptation war mit einem APGAR-Wert von 5/8/8 zögerlich verlaufen.

Bei einem Reifgeborenen mit PA, IVS, PGE1-manipuliertem PDA und resultierend schwerem WKL wurde präoperativ ein Hirnödem nachgewiesen (PN 26). Es gab keine Zeichen für Blutungen, zerebrale Raumforderungen, Infektionen, Sinusvenenthrombose oder Hydrozephalus. Die Schwangerschaftsanamnese war blande, mit einem Nabel-pH von 7,21 und einem APGAR-Wert von 9/10/10. Postnatal wurde innerhalb von 18 Stunden aufgrund einer Zyanose intubiert und stabilisiert. Im Verlauf entwickelte sich kein Substanzdefekt.

3.3. Quantitative dopplersonografische Bestimmung der Hirndurchblutung bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler

3.3.1. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) in Abhängigkeit vom postmenstruellen Alter

Die Patienten wiesen ein gesamtes CBFV von 62 ± 20 (17 - 106) ml/min auf. Der Spearman-CC zwischen gesamtem CBFV und PA war signifikant hoch ($r = 0,69$, $p \leq 0,01$). Die Versorgung des Gehirns erfolgte zu 24 ± 8 % über das hintere Stromgebiet und änderte sich mit steigendem PA nicht (Spearman-CC 0,2, $p \leq 0,23$).

Die gesamten CBFV-Werte aller Patienten sind in Abbildung 9 gegen das PA aufgetragen. In der Grafik sind der MW \pm die 2-fache SD der altersentsprechenden Kontrollgruppe [26] eingezeichnet.

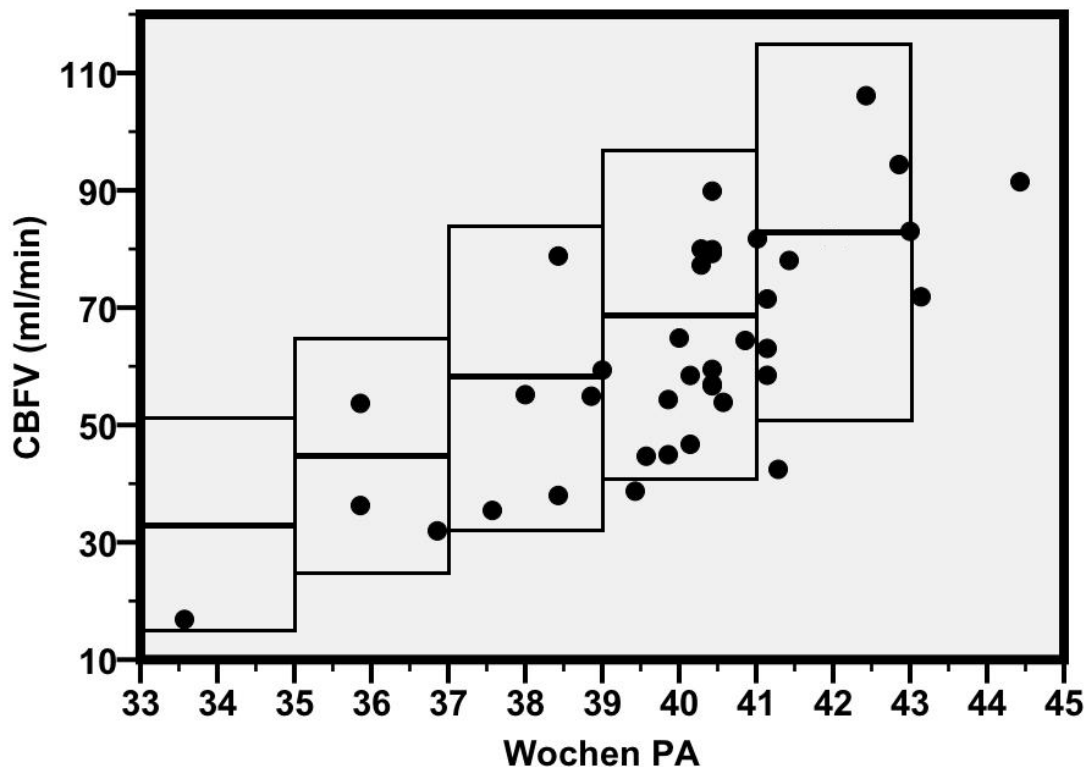


Abb. 9. Zusammenhang zwischen gesamtem zerebralem Blutflussvolumen und postmenstruellem Alter bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler präoperativ (n = 38). Mittelwert \pm 2-fache Standardabweichung sind zum besseren Vergleich entsprechend der Studie von Kehrer, Krägeloh-Mann et al. 2003 [26] in Form von Rechtecken angegeben.

CBFV = Zerebrales Blutflussvolumen, PA = Postmenstruelles Alter.

Die CBFV-Werte lagen fast ausschließlich innerhalb des Referenzbereiches, jedoch mit Häufung im Bereich unterhalb des Mittelwertes (72 %, 26 von 36 Patienten). Zwei Patienten (PN 5, 38, Tabelle 2) sind älter als die Kontrollgruppe mit dem höchsten PA [26].

3.3.2. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) in Abhängigkeit vom postmenstruellen Alter und Windkesselleck

In Abbildung 10 a - d sind die CBFV-Werte der Patienten gegen das PA aufgetragen: Abbildung 10 a zeigt alle Patienten mit schwerem WKL (n = 9), Abbildung 10 b alle Patienten mit mittelgradigem WKL (n = 11), Abbildung 10 c alle Patienten mit leichtem WKL (n = 8), Abbildung 10 d alle Patienten ohne WKL (n = 10). In den Grafiken sind der MW \pm die 2-fache SD der altersentsprechenden Kontrollgruppe [26] eingezeichnet.

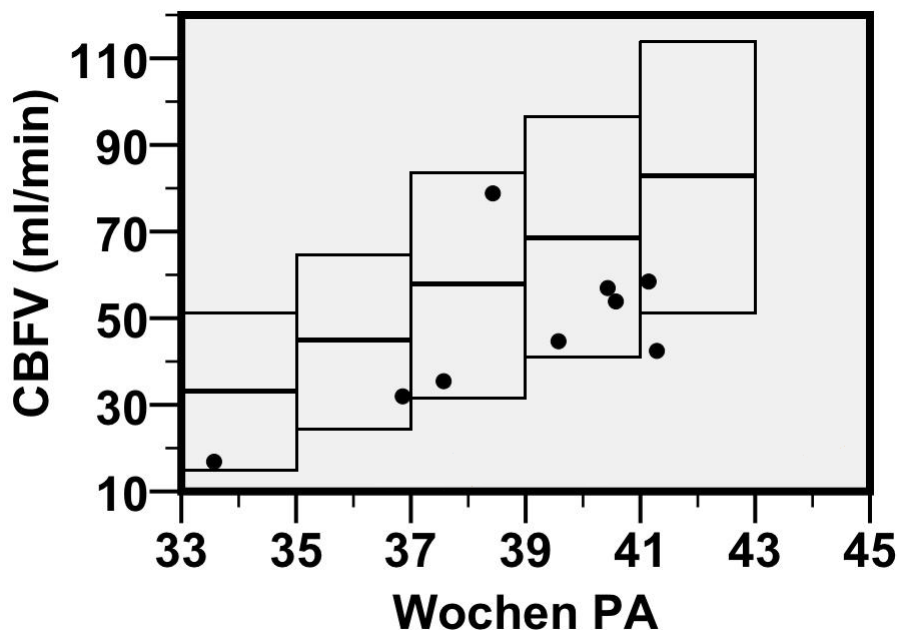


Abb. 10 a Zusammenhang zwischen gesamtem zerebralem Blutflussvolumen (CBFV) und postmenstruellem Alter (PA) für alle Patienten mit schwerem Windkesselleck (n = 9). Mittelwert \pm 2-fache Standardabweichung sind zum besseren Vergleich entsprechend der Studie von Kehrer, Krägelohmann et al. 2003 [27] in Form von Rechtecken angegeben.

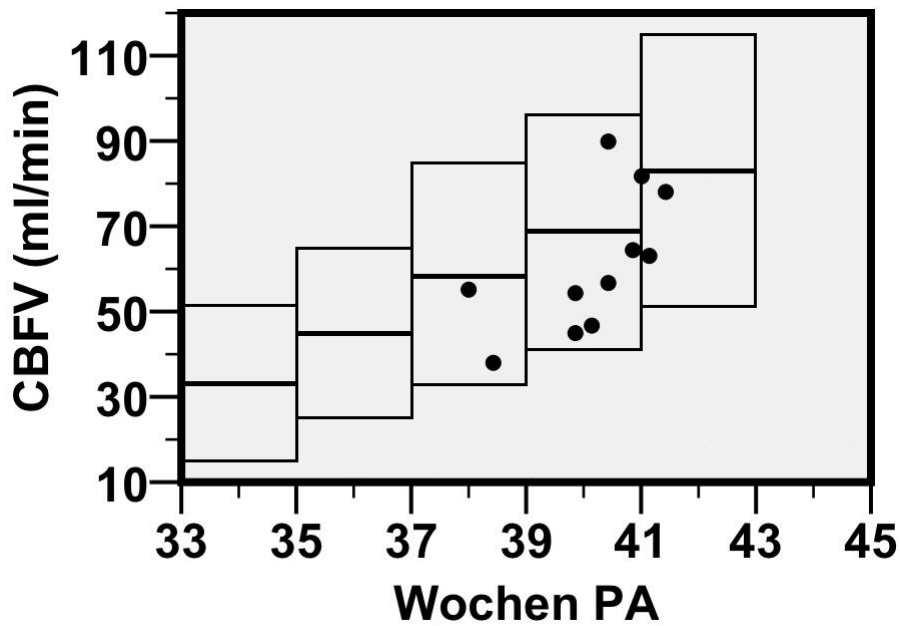


Abb. 10 b Zusammenhang zwischen gesamtem zerebralem Blutflussvolumen (CBFV) und postmenstruellem Alter (PA) für alle Patienten mit mittelgradigem Windkesselleck (n = 11). Mittelwert \pm 2-fache Standardabweichung sind zum besseren Vergleich entsprechend der Studie von Kehrer, Krägeloh-Mann et al. 2003 [27] in Form von Rechtecken angegeben.

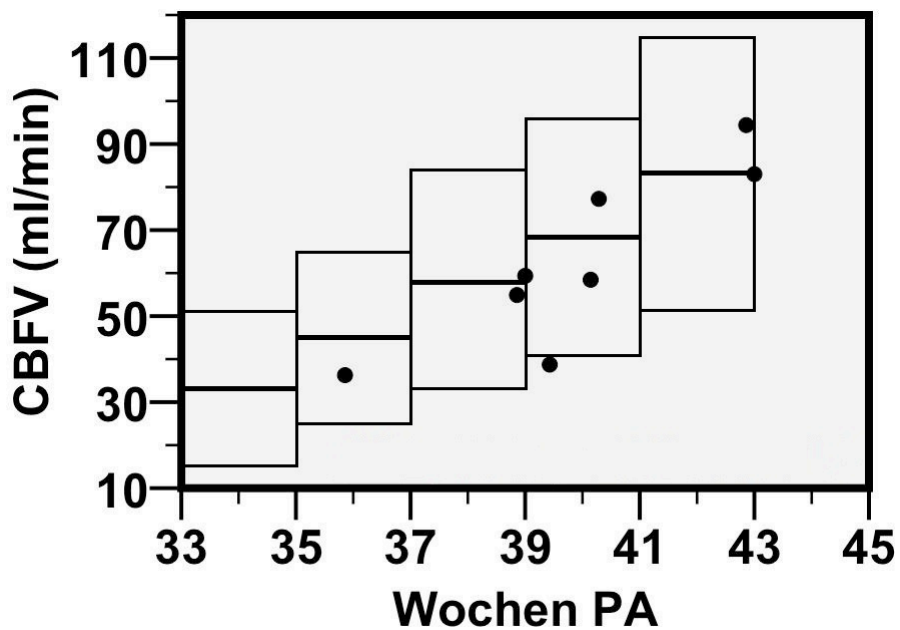


Abb. 10 c Zusammenhang zwischen gesamtem zerebralem Blutflussvolumen (CBFV) und postmenstruellem Alter (PA) für alle Patienten mit leichtem Windkesselleck (n = 8). Mittelwert \pm 2-fache Standardabweichung sind zum besseren Vergleich entsprechend der Studie von Kehrer, Krägeloh-Mann et al. 2003 [27] in Form von Rechtecken angegeben.

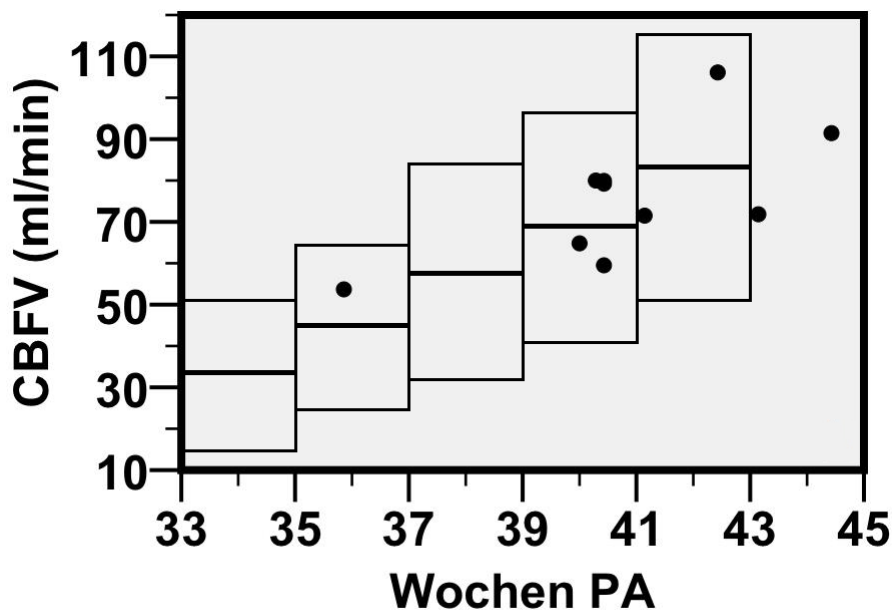


Abb. 10 d Zusammenhang zwischen gesamtem zerebralem Blutflussvolumen (CBFV) und postmenstruellem Alter (PA) für alle Patienten ohne Windkesselleck (n = 10). Mittelwert \pm 2-fache Standardabweichung sind zum besseren Vergleich entsprechend der Studie von Kehrer, Krägeloh-Mann et al. 2003 [27] in Form von Rechtecken angegeben.

Das gesamte CBFV bei Neugeborenen mit AHF war abhängig von der Schwere des WKL: Bei Patienten mit schwerem WKL (Abbildung 10 a) lag das gesamte CBFV überwiegend im Bereich der 1- bis 2-fach negativen SD. Bei Patienten mit mittelgradigem WKL streute das gesamte CBFV überwiegend zwischen MW und der 2-fach negativen SD (Abbildung 10 b). Bei Patienten mit leichtem WKL und ohne WKL lag das gesamte CBFV überwiegend im Bereich der \pm 1-fachen SD (Abbildung 10 c und d). Die Werte des gesamten CBFV bei Patienten ohne WKL lagen gegenüber Patienten mit leichtem WKL häufiger im Bereich oberhalb des MW.

3.3.3. Z-Werte des gesamten zerebralen Blutflussvolumens (CBFV) in Abhängigkeit vom Windkesselleck

In Tabelle 3 sind die Z-Werte des gesamten CBFV für das Gesamtkollektiv und für die hämodynamischen Untergruppen, eingeteilt nach Schweregrad eines WKL, aufgeführt.

Tabelle 3. Z-Werte (Median (Minimal- und Maximalwert)) des präoperativen gesamten zerebralen Blutflussvolumens (CBFV) bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler. Einteilung nach hämodynamischer Relevanz des Windkessellecks (WKL). Berechnung der Z-Werte anhand der Normwerte von Kehrer, Krägeloh-Mann et al. 2003 [26].

n = Fallzahl.

Patientengruppe	n	Z-Wert CBFV
Alle Patienten	38	-0,7 (-2,5 - 1,6)
Schweres Windkesselleck	9	-1,5 (-2,5 - 1,6)
Mittelgradiges Windkesselleck	11	-0,9 (-1,7 - 1,5)
Leichtes Windkesselleck	8	-0,5 (-2,2 - 0,7)
Kein Windkesselleck	10	0,6 (-0,7 - 1,5)

Für das Gesamtkollektiv lag der Median bei -0,7 (-2,5 - 1,6). Patienten ohne WKL hatten einen Median von 0,6 (-0,7 - 1,5). Mit Schwere des WKL sank der Median, auf minimal -1,5, (-2,5 - 1,6) bei schwerem WKL, ab.

Das gesamte CBFV der Patienten ohne WKL ($0,274 \pm 0,251$, -0,463 - 1,012; Mittelwert \pm Standardfehler, Grenzen des 98,34 % - CI) unterschied sich nicht von dem gesamten CBFV des Normkollektivs [27] (Tabelle 4). Sowohl das Gesamtkollektiv ($-0,503 \pm 0,173$, -0,938 - (-0,688); Mittelwert \pm Standardfehler, Grenzen des 98,34 % - CI) als auch die Patienten mit schwerem WKL ($-1,120 \pm 0,387$, -2,389 - (-0,051); Mittelwert \pm Standardfehler, Grenzen des 98,34 % - CI) unterschieden sich hingegen signifikant vom Normkollektiv. Die Differenz zu Null war bei Patienten mit schwerem WKL am größten.

Tabelle 4. Z-Werte (MW \pm SE; 98,34 % Konfidenzintervall) für das präoperative gesamte zerebrale Blutflussvolumen (CBFV) bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler. Einteilung nach hämodynamischer Relevanz des Windkessellecks (WKL). Z-Werte berechnet anhand der Normwerte von Kehrer, Krägeloh-Mann et al. 2003 [26].

CI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, n = Fallzahl, SE = Standardfehler, WKL = Windkesselleck.

Patientengruppe	n	Z-Wert CBFV, MW \pm SE	Z-Wert CBFV, 98,34 % CI
Alle Patienten	38	-0,503 \pm 0,173	-0,938 - (-0,688)
Schweres WKL	9	-1,120 \pm 0,387	-2,389 - (-0,051)
Kein WKL	10	0,274 \pm 0,251	-0,463 - 1,012

Die Testergebnisse stützen den vermuteten Zusammenhang zwischen gesamtem CBFV und WKL in dem Sinne, dass das WKL ein relevanter Risikofaktor für eine verminderte Hirndurchblutung darstellen könnte.

3.3.4. Z-Werte einzelner Messparameter des gesamten zerebralen Blutflussvolumens (CBFV) in Abhängigkeit vom Windkesselleck

In Tabelle 5 und Tabelle 6 werden die Z-Werte der in den ICA und VA gemessenen Flussvolumina, Gefäßdurchmesser und Flussgeschwindigkeiten (Median (Minimal- und Maximalwert)) aufgeführt. Berechnet wurden die Werte für das Gesamtkollektiv und für die hämodynamischen Untergruppen (Einteilung nach Schweregrad eines WKL).

Tabelle 5. Arteriae carotides internae: Z-Werte der Flussvolumina, Gefäßdurchmesser und Flussgeschwindigkeiten bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler präoperativ (Median (Minimal- und Maximalwert)). Einteilung nach hämodynamischer Relevanz des Windkessellecks (WKL). Berechnung der Z-Werte anhand der Normwerte von Kehrer, Goelz et al. 2004 [32].

d = Gefäßdurchmesser, FV = intravasales Blutflussvolumen, n = Fallzahl, TAMn = Mittlere Flussgeschwindigkeit, TAMx = Mittlere Maximalgeschwindigkeit, Vs = Maximale systolische Flussgeschwindigkeit, Ved = Maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit.

Patienten- gruppe	n	Z-Wert FV	Z-Wert d	Z-Wert TAMn	Z-Wert TAMx	Z-Wert Vs	Z-Wert Ved
Alle Pt.	76	-0,2 (-2,2 - 2,2)	-0,2 (-3,1 - 4,2)	-0,4 (-2,3 - 4,1)	-0,4 (-2,2 - 4,2)	0,5 (-2,1 - 5,0)	-1,1 (-4,3 - 4,0)
Schweres WKL	18	-0,8 (-2,2 - 1,1)	-0,1 (-3,1 - 4,2)	-0,8 (-2,3 - 1,2)	-0,5 (-2,2 - 1,9)	1,4 (-1,5 - 4,2)	-2,5 (-4,3-(-0,7))
Mittelgra- diges WKL	22	-0,6 (-2,1 - 2,0)	-0,4 (-1,9 - 3,8)	-0,6 (-2,0 - 0,3)	-0,4 (-1,6 - 0,8)	0,3 (-1,3 - 3,1)	-1,4 (-2,9 - 0,4)
Leichtes WKL	16	-0,1 (-1,6 - 2,1)	-0,4 (-2,6 - 4,0)	0,1 (-1,9 - 4,1)	0,0 (-2,0 - 4,2)	0,4 (-2,1 - 5,0)	-0,7 (-4,3 - 2,9)
Kein WKL	20	0,1 (-1,1 - 2,2)	0,0 (-2,1 - 3,8)	-0,2 (-2,0 - 4,0)	0,0 (-2,0 - 4,0)	0,6 (-1,5 - 2,9)	0,1 (-3,9 - 4,0)

Tabelle 6. Arteriae vertebrales: Z-Werte der Flussvolumina, Gefäßdurchmesser und Flussgeschwindigkeiten bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler präoperativ (Median (Minimal- und Maximalwert)). Einteilung nach hämodynamischer Relevanz des Windkessellecks (WKL). Berechnung der Z-Werte anhand der Normwerte von Kehrer, Goelz et al. 2004 [32].

d = Gefäßdurchmesser, FV = intravasales Blutflussvolumen, n = Fallzahl, TAMn = Mittlere Flussgeschwindigkeit, TAMx = Mittlere Maximalgeschwindigkeit, Vs = Maximale systolische Flussgeschwindigkeit, Ved = Maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit.

Patienten- gruppe	n	Z-Wert FV	Z-Wert d	Z-Wert TAMn	Z-Wert TAMx	Z-Wert Vs	Z-Wert Ved
Alle Pt.	76	-0,6 (-1,8 - 3,2)	-0,3 (-3,2 - 3,9)	-0,7 (-2,7 - 1,6)	-0,7 (-3,0 - 2,2)	0,2 (-2,6 - 3,7)	-2,0 (-2,7 - 0,8)
Schweres WKL	18	-0,9 (-1,8 - 1,4)	-0,6 (-3,2 - 3,7)	-1,0 (-2,7 - 1,6)	-1,0 (-2,9 - 2,2)	0,5 (-1,6 - 2,8)	-2,5 (-2,7-(-2,0))
Mittelgra- diges WKL	22	-0,5 (-1,7 - 1,8)	-0,1 (-1,9 - 3,6)	-0,7 (-2,6 - 1,4)	-0,5 (-3,0 - 2,0)	0,1 (-2,1 - 3,0)	-2,0 (-2,7 - 0,8)
Leichtes WKL	16	-0,8 (-1,5 - 1,0)	-0,6 (-2,7 - 1,9)	-0,6 (-2,0 - 1,5)	-0,4 (-2,4 - 1,7)	0,3 (-2,1 - 3,7)	-2,0 (-2,7 - 0,8)
Kein WKL	20	-0,3 (-1,7 - 3,2)	-0,2 (-1,8 - 3,9)	-0,6 (-2,1 - 0,9)	-0,7 (-2,3 - 1,5)	-0,2 (-2,6 - 2,5)	-0,6 (-2,7 - 0,7)

Innerhalb des Gesamtkollektivs lagen die Mediane der Z-Werte für das FV und die Flussgeschwindigkeiten TAMn, TAMx und Ved in den ICA und VA unterhalb von 0 (-2,0 - (-0,2)). Zwischen den hämodynamischen Untergruppen und den Z-Werten bestand ein inverser Zusammenhang: Je schwerer das WKL war, desto niedriger waren die Z-Werte. Für Patienten mit schwerem WKL lagen die Z-Werte für das FV, TAMn, TAMx und Ved zwischen -2,5 und -0,5, für Patienten ohne WKL zwischen -0,7 und 0,1. Am niedrigsten waren die Z-Werte der Ved.

Demgegenüber waren die Mediane der Z-Werte der Vs bis auf eine Ausnahme, die Vs bei Patienten ohne WKL in den VA, alle größer als 0. Patienten mit

schwerem WKL hatten für die Vs die höchsten Mediane der Z-Werte (1,4 in den ICA und 0,5 in den VA, sonst zwischen -0,2 und 0,6).

Ein deskriptiver Zusammenhang zwischen Gefäßdurchmesser und hämodynamischer Einteilung der Neugeborenen mit AHF zeichnete sich nicht ab: Die Mediane der Z-Werte der Gefäßdurchmesser waren im Gesamtkollektiv -0,2 bzw. -0,3 (ICA bzw. VA) und schwankten innerhalb der hämodynamischen Untergruppen zwischen -0,6 und 0.

Die Z-Werte der aufgeführten Messparameter des gesamten CBFV legten nahe, dass das WKL ein relevanter Risikofaktor für die verminderte Hirndurchblutung ist. Mit Schwere des WKL sinkt insbesondere die maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit (V_{ed}) und damit der enddiastolische Blutfluss.

3.3.5. Diastolischer Rückwärtsfluss in den extrakraniellen Zerebralarterien in Abhängigkeit vom Windkesselleck

In Tabelle 7 sind die detektierten diastolischen Rückwärtsflüsse in den extrakraniellen Zerebralarterien für das Gesamtkollektiv und die hämodynamischen Untergruppen (Einteilung nach eines WKL) aufgeführt.

Tabelle 7. Präoperativer diastolischer Rückwärtsfluss in den extrakraniellen Zerebralarterien (Anzahl (Prozent/Fallzahl)) bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler. Einteilung nach hämodynamischer Relevanz des Windkessellecks (WKL).

n = Fallzahl.

Patientengruppe	n	diastolischer Rückwärtsfluss
Alle Patienten	38	8 (21%)
Schweres Windkesselleck	9	5 (56%)
Mittelgradiges Windkesselleck	11	1 (9%)
Leichtes Windkesselleck	8	1 (13%)
Kein Windkesselleck	10	1 (13%)

Es zeichnete sich ein deskriptiver Zusammenhang zwischen Schwere des WKL und Nachweis eines Rückwärtsflusses in mindestens einem der 4 extrakraniellen Zerebralarterien ab: Im Gesamtkollektiv wiesen 21 % (8 von 38 Patienten) der Neugeborenen mit AHF einen Rückwärtsfluss in mindestens einem der 4 extrakraniellen Zerebralarterien auf, darunter hatten 63 % (5 von 8 betroffenen Patienten) ein schweres WKL. Die Rückwärtsflüsse wurden jeweils in der Enddiastole detektiert. Die Daten legen nahe, dass ein Zusammenhang zwischen Schwere des WKL und verminderter Hirndurchblutung besteht.

3.3.6. Z-Werte des gesamten zerebralen Blutflussvolumens (CBFV) in Abhängigkeit von Prostaglandin E1 und einem Windkesselleck

In Tabelle 8 sind die Z-Werte des gesamten CBFV für das Gesamtkollektiv und die hämodynamischen Untergruppen (Einteilung nach Schweregrad eines WKL) sowie die verabreichten Prostaglandin E1-Infusionen aufgeführt.

Tabelle 8. Präoperative Z-Werte (Median (Minimal- und Maximalwert)) des gesamten zerebralen Blutflussvolumens (CBFV) bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler und verabreichte Prostaglandin E1-Infusionen (Anzahl (Prozent/Fallzahl)). Einteilung nach hämodynamischen Relevanz des Windkessellecks (WKL). Berechnung der Z-Werte anhand der Normwerte von Kehrer, Krägeloh-Mann et al. 2003 [26].

n = Fallzahl.

Patientengruppe	n	Z-Wert CBFV	Prostaglandin E1 - Infusion
Alle Patienten	38	-0,7 (-2,5 - 1,6)	23 (60%)
Schweres Windkesselleck	9	-1,5 (-2,5 - 1,6)	7 (78%)
Mittelgradiges Windkesselleck	11	-0,9 (-1,7 - 1,5)	8 (73%)
Leichtes Windkesselleck	8	-0,5 (-2,2 - 0,7)	7 (88%)
Kein Windkesselleck	10	0,6 (-0,7 - 1,5)	1 (10%)*

* Ductus mit überwiegendem Rechts-Links-Shunt (PN 33).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielten 60 % (23 von 38 Patienten) der Neugeborenen aufgrund eines PDA-abhängigen AHF eine Prostaglandin E1 (PGE1)-Dauerinfusion. Ein deskriptiver Zusammenhang zeigte sich weder zwischen gesamtem CBFV und PG E1-Therapie noch zwischen Schwere des WKL und PG E1-Therapie.

3.3.7. Hirngewicht in Abhängigkeit vom postmenstruellen Alter

Die Patienten hatten am Tag der Untersuchung ein berechnetes Hirngewicht von 368 ± 70 (221 - 552) g. Zwischen Hirngewicht und PA bestand eine geringe, schwach signifikante Korrelation (Spearman-CC $r = 0,33$, $p \leq 0,04$; Abbildung 11).

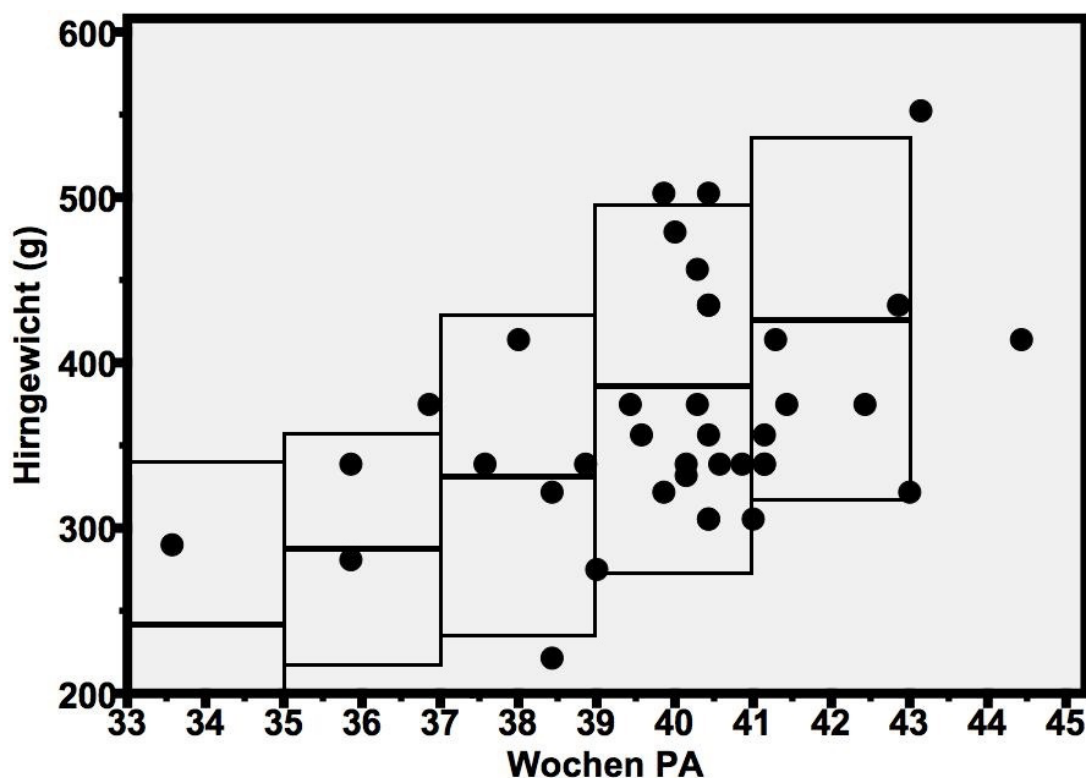


Abb. 11. Zusammenhang zwischen präoperativem Hirngewicht und postmenstruellem Alter (PA) bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler (n = 38). Mittelwert \pm 2-fache Standardabweichung sind zum besseren Vergleich entsprechend der Studie von Kehrer, Krägeloh-Mann et al. 2003 [26] in Form von Rechtecken angegeben.

Die Werte für das Hirngewicht liegen fast ausschließlich innerhalb des Referenzbereiches, jedoch mit Häufung im Bereich unterhalb des Mittelwertes (64 %, 23 von 36 Patienten). Zwei Patienten (PN 5, 38, Tabelle 2) sind älter als die Kontrollgruppe mit dem höchsten PA [26].

3.3.8. Hirngewicht in Abhängigkeit vom Windkesselleck

In Tabelle 9 sind die Z-Werte für das Hirngewicht, die Geburtsperzentilen des Kopfumfanges und eventuell vorhandene Mikrozephalien aufgelistet.

Tabelle 9. Präoperative Z-Werte des Hirngewichts, Geburtsperzentilen des Kopfumfanges (Median (Minimal- und Maximalwert)) sowie Anzahl (Prozent) vorhandener Mikrozephalien bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler. Einteilung nach hämodynamischer Relevanz des Windkessellecks (WKL). Berechnung der Z-Werte anhand der Normwerte aus Kehrer, Krägeloh-Mann et al. 2003 [26].

n = Fallzahl.

Patientengruppe	n	Z-Wert Hirngewicht	Perzentile Kopfumfang*	Mikrozephalie*
Alle Patienten	38	-0,2 (-2,3 - 2,5)	20 (3 - 97)	4 (11%)
Schweres WKL	9	-0,2 (-1,7 - 2,5)	30 (6 - 70)	0
Mittelgradiges WKL	11	-1,0 (-2,3 - 2,1)	10 (3 - 85)	3 (27%)
Leichtes WKL	8	-0,2 (-2,0 - 0,2)	15 (3 - 40)	1 (13%)
Kein WKL	10	1,1 (-1,7 - 2,4)	50 (7 - 97)	0

*bei Geburt

Es zeigte sich kein deskriptiver Zusammenhang zwischen Hirngewicht und hämodynamischer Einteilung der Neugeborenen mit AHF: Das geringste Hirngewicht wiesen Patienten mit mittelgradigem WKL auf, 27 % (3 von 8 Patienten, PN 6, 10, 36) darunter waren mikrozephal. Patienten ohne WKL hatten das

größte Hirngewicht. Die anderen hämodynamischen Untergruppen lagen hinsichtlich der Marker für das Hirngewicht in etwa im Bereich der Gesamtgruppe.

3.3.9. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) in Abhängigkeit vom Hirngewicht

In Abbildung 12 sind die Z-Werte des gesamten CBFV gegen die Z-Werten des Hirngewichts am Tage der Untersuchung aufgetragen. In einem gesunden Normkollektiv ist eine gleichmäßige Streuung der Werte um den Kreuzungspunkt 0 zu erwarten, v. a. im Bereich der $\pm 2SD$.

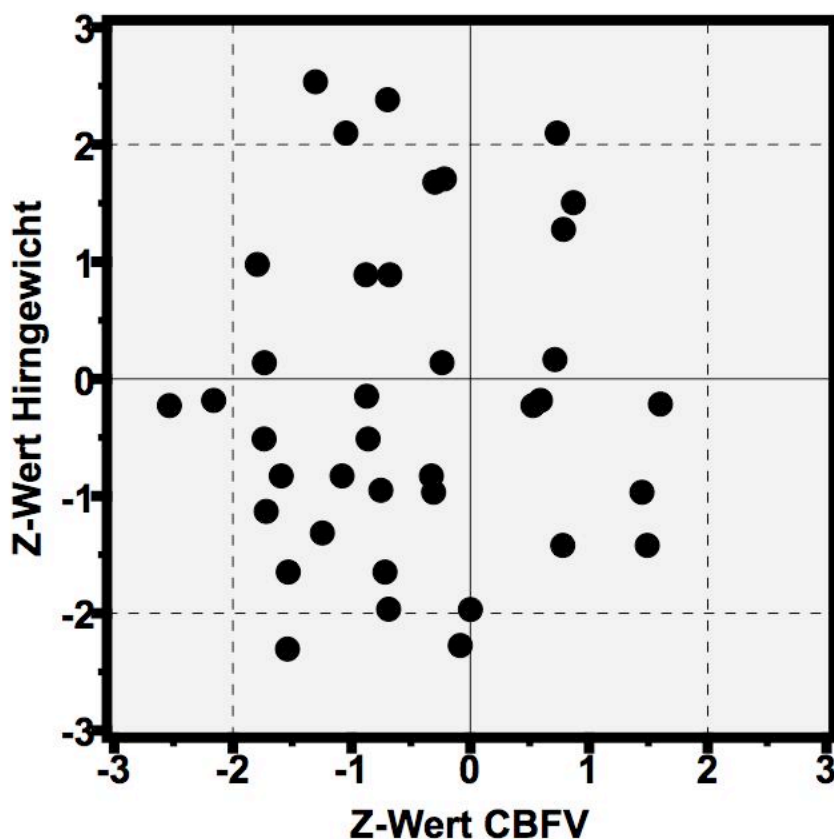


Abb. 12. Darstellung von Z-Wert des Hirngewichts versus dem Z-Wert des präoperativen gesamten zerebralen Blutflussvolumens (CBFV) bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler (n = 38). Berechnung der Z-Werte anhand der Normwerte aus Kehrer, Krägeloh-Mann et al. 2003 [27].

Neugeborene mit AHF tendierten sowohl zu einem niedrigen gesamten CBFV als auch zu einem niedrigen Hirngewicht: 74 % (18 von 38 Patienten, PN 3-5, 9, 10, 17-19, 21, 23, 24, 26, 27, 30, 32, 35-37) wiesen sowohl für das Hirngewicht als auch für das gesamte CBFV einen Z-Wert ≤ 0 auf, jedoch bestand weder zwischen den Absolutwerten noch zwischen den Z-Werten des gesamten CBFV und des Hirngewichts eine signifikante Korrelation (Spearman-CC $r = 0,2$, $p \leq 0,23$ und $r = 0,03$, $p \leq 0,84$).

3.3.10. Gesamte Hirnperfusion (CBFVH) in Abhängigkeit vom postmenstruellen Alter

Zur Berechnung der gesamten Hirnperfusion (CBFVH) wurde der Wert des gesamten CBFV durch das Hirngewicht geteilt. Dadurch wurde der Einflussfaktor Hirngewicht für die Betrachtung der Hirndurchblutung minimiert. Die Patienten hatten eine gesamte CBFVH von 17 ± 6 (6 - 29) ml/100 g Hirngewicht/min. Der Spearman-CC zwischen gesamter CBFVH und PA war signifikant ($r = 0,50$, $p \leq 0,001$; Abbildung 13).

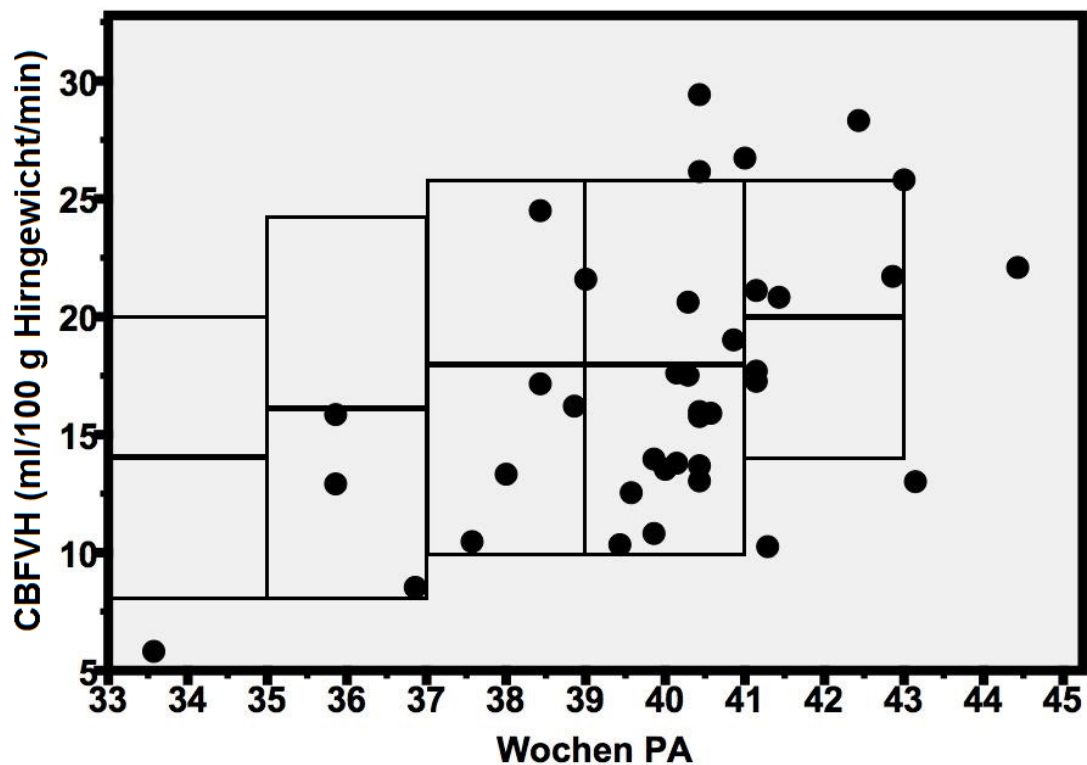


Abb. 13. Darstellung von präoperativer gesamter Hirnperfusion (CBFVH) und postmenstruellem Alter (PA) bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler (n = 38). Mittelwert \pm 2-fache Standardabweichung sind zum besseren Vergleich entsprechend der Studie von Kehrler, Krägeloh-Mann et al. 2003 [27] in Form von Rechtecken angegeben.

Die Werte für die gesamte CBFVH lagen fast ausschließlich innerhalb des Referenzbereiches, jedoch mit Häufung im Bereich unterhalb des Mittelwertes (67 %, 24 von 36 Patienten). Zwei Patienten (PN 5, 38, Tabelle 2) sind älter als die Kontrollgruppe [26]. Damit bleiben die Daten auch nach Berücksichtigung des Einflussfaktors Hirngewicht auffällig niedrig.

3.3.11. Gesamte Hirnperfusion (CBFVH) in Abhängigkeit vom Windkesselleck

In Tabelle 10 sind die Z-Werte der gesamten CBFVH für das Gesamtkollektiv und die hämodynamischen Untergruppen (Einteilung nach Schweregrad eines WKL) aufgeführt.

Tabelle 10. Präoperative Z-Werte der gesamten Hirnperfusion (CBFVH, in ml/100 g Hirngewicht/min; Median (Minimal- und Maximalwert)) bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler (n = 38). Einteilung nach hämodynamischer Relevanz des Windkessellecks (WKL). Berechnung der Z-Werte anhand der Normwerte aus Kehrer, Krägeloh-Mann et al. 2003 [27].

n = Fallzahl.

Patientengruppe	n	Z-Wert CBFVH
Alle Patienten	38	-0,5 (-3,3 - 2,9)
Schweres Windkesselleck	9	-1,4 (-3,3 - 1,6)
Mittelgradiges Windkesselleck	11	-0,8 (-1,8 - 2,9)
Leichtes Windkesselleck	8	0,2 (-1,9 - 1,9)
Kein Windkesselleck	10	-0,1 (-2,3 - 2,8)

In Abbildung 14 sind die Z-Werte der gesamten CBFVH grafisch dargestellt.

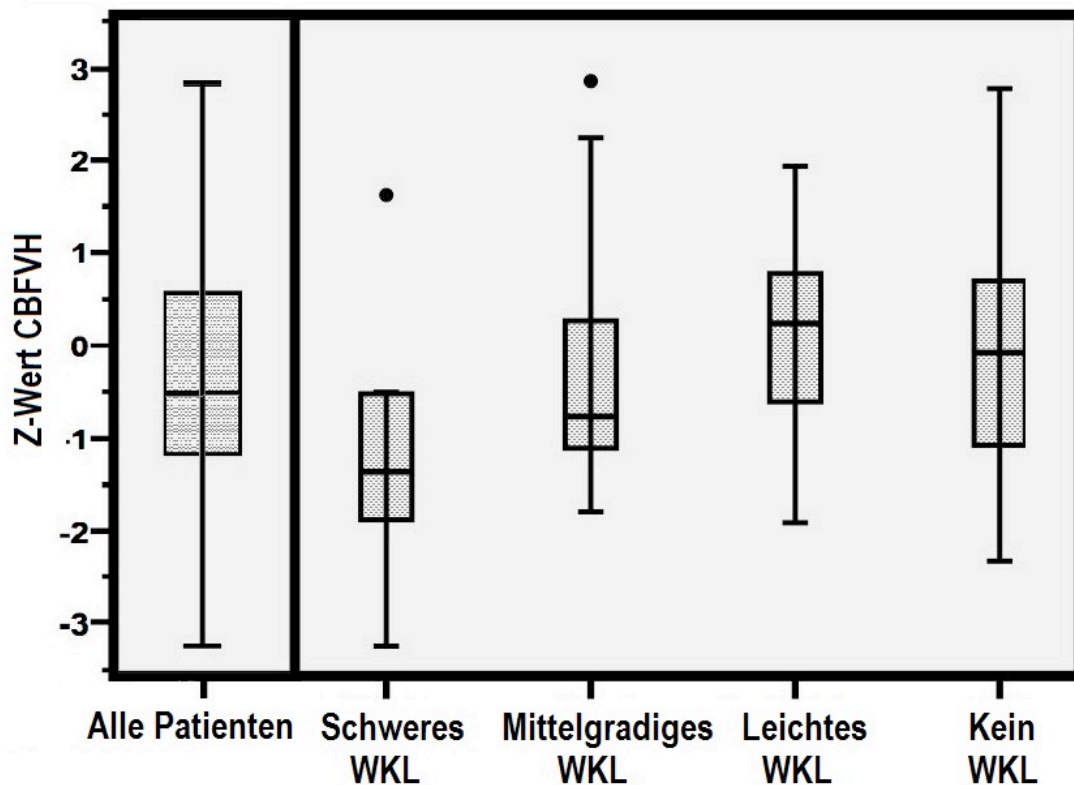


Abb. 14. Boxplot-Darstellung der präoperativen Z-Werte der gesamten Hirnperfusion (CBFVH, in ml/100 g Hirngewicht/min) bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler (n = 38). Einteilung nach hämodynamischer Relevanz des Windkessellecks (WKL): Schweres WKL (n = 9), mittelgradiges WKL (n = 11), leichtes WKL (n = 8), kein WKL (n = 10).

Begrenzung der Boxplots durch oberes und unteres Quartil. Der Querstrich in der Box markiert den Median, die Antennen markieren den Minimal- und Maximalwert. Vermutete Ausreißerwerte sind durch Punkte gekennzeichnet.

Berechnung der Z-Werte anhand der Normwerte von Kehrer, Krägelohmann et al. 2003 [27].

Durch die Berechnung der gesamten CBFVH wurde der Einflussfaktor Hirngewicht für die Betrachtung der Hirndurchblutung minimiert. Die Z-Werte der gesamten CBFVH innerhalb der hämodynamischen Untergruppen verhielten sich ähnlich wie die des gesamten CBFV: Patienten ohne WKL hatten den höchsten Median (-0,1 (-2,3 - 2,8)). In Abhängigkeit des WKL sank der Median auf minimal -1,4 (-3,3 - 1,6) bei schwerem WKL ab.

Damit weisen die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass die verminderte Hirndurchblutung bei Neugeborenen mit AHF nicht vorwiegend durch ein vermindertes Hirnvolumen bedingt ist, sondern durch die Schwere des WKL.

4. Diskussion

4.1. Interobserver-Reliabilität

Die Methodik der quantitativen Dopplersonografie zur Bestimmung des gesamten CBFV wurde von Schöning et al. zunächst bei Erwachsenen etabliert [70]. Diese Methodik wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit zunächst von der Doktorandin und einem weiteren Untersucher erlernt. Da die Qualität von dopplersonografischen Untersuchungen von der Erfahrung der Untersucher abhängig ist, wurde in einem ersten Schritt überprüft, ob die von den beiden Untersuchern erhobenen CBFV-Werte eine in den Publikationen der Arbeitsgruppe von Schöning et al. beschriebene, vergleichbare Reliabilität aufweisen. Dazu wurde eine Interobserver-Reliabilitätsstudie durchgeführt. Zur besseren Vergleichbarkeit werden hier die Ergebnisse dieser Studie den Daten der Arbeitsgruppe von Schöning et al. gegenübergestellt (Tabelle 11). In Anlehnung an die Studie von Schöning et al. [69] werden die Ergebnisse einer $H_2^{15}O$ PET-Studie mit aufgeführt [93].

Tabelle 11. Ergebnisse der Interobserver-Reliabilitäts-Studie im Vergleich mit anderen Studien.

Relativen Differenzen zwischen den Untersuchern als Mittelwert \pm Standardabweichung. Für Bland & Altman [91]: Mittelwert der relativen Differenzen \pm äußere Grenzen des 95 %-Konfidenzintervalls der Übereinstimmungsgrenzen.

* $p \leq 0.0001$.

	vorliegende Doktorarbeit	Schöning et al. 1996, Tag 1	Schöning et al. 1996, Tag 2	Matthew et. al. 1933
Patientenanzahl	n = 20	n = 32	n = 32	n = 25
Untersuchungs- methode	Extrakranielle Duplexsonografie			H ₂ ¹⁵ O PET
Variations- koeffizient (VC, %)*	10,0	10,0	10,4	8,7
Korrelations- koeffizient (CC)*	0,86	0,90	0,85	0,83
Relative Differenz (%)	0,5 \pm 9,7	2,1 \pm 9,4	2,6 \pm 10,4	2,3 \pm 8,7
Bland and Altman (%)	0,5 \pm 21,9	1,7 \pm 23,8	2,0 \pm 26,4	2,3 \pm 23,3

Der Vergleich der statistischen Parameter zeigt, dass mit der im Rahmen dieser Doktorarbeit etablierten Methodik eine gute und qualitativ gleichwertige Reliabilität erzielt wurde.

Dies ist in Übereinstimmung mit bisherigen Arbeiten, die darauf hinweisen, dass die Reliabilität der quantitativen dopplersonografischen Bestimmung des gesamten CBFV gegenüber Methoden wie der ¹³³Xe-Inhalation, PET, NIRS, oder SPECT zumindest gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen ist [61, 69]. Diese gute Reliabilität gilt vermutlich nicht nur für Erwachsene, sondern auch für Kindern und Neugeborene [61, 69].

Sowohl die gute Reliabilität als auch der nicht-invasive Untersuchungscharakter der Dopplersonografie ließen die Verwendung der Methodik bei Neugeborenen mit AHF geeignet erscheinen.

4.2. Neugeborene mit angeborenem Herzfehler

4.2.1. Frühgeburtsrate

In der vorliegenden Studie kamen 18 % (7 von 38 Patienten) der Neonaten mit AHF frühgeburtlich zur Welt und damit etwa doppelt so viel wie bei gesunden Neugeborenen in Deutschland zu erwarten ist [94]. Groß angelegte Studien von Neugeborenen mit AHF weisen ähnliche Inzidenzraten auf [95, 96]. Ergebnisse der „Baltimore-Washington Infant Study“ [97] legen nahe, dass das Risiko für eine Frühgeburt in Abhängigkeit vom Herzfehler steigt: Während die Frühgeburtsrate bei Patienten mit D-TGA oder kleinem VSD im Bereich des Normkollektivs lag, war sie bei den anderen Neugeborenen mit AHF (TOF, AVSD, HLHS, PS, AoVS, CoA, großer VSD, ASD) auf das 1,5 - 3,5-fache erhöht. Das höchste Risiko in dieser Studie hatten Neugeborene mit ASD, TOF oder PS.

Unter den Frühgeborenen der vorliegenden Studie wiesen 71 % (5 von 7 Patienten) eine extrakardiale kongenitale Auffälligkeit auf. Eine Assoziation zwischen Frühgeburtsrate und extrakardialen kongenitalen Fehlbildungen gilt als gesichert, wird allerdings als schwer quantifizierbar eingeschätzt, da Neugeborene mit Fehlbildungen häufig aus Studienpopulationen ausgeschlossen werden [98]. Es konnte nur eine Studie gefunden werden, die in der Beschreibung ihrer Studienpopulation zwischen dem Einfluss kardialer und extrakardialer kongenitaler Fehlbildungen unterscheidet. Nach Ausschluss von Neugeborenen mit extrakardialen kongenitalen Fehlbildungen sank der Anteil an Frühgeburten lediglich von 13,5 % auf 11,5 % (Kontrollgruppe 7,2 %) [99]. Dieses Ergebnis legt nahe, dass sich das Risiko einer Frühgeburt mit dem Nachweis extrakardialer kongenitaler Fehlbildungen gering erhöht [99].

4.2.2. Körpermaße

Die Geburtsperzentilen der aktuellen Studiengruppe lagen deutlich unterhalb der Erwartungswerte für gesunde Neugeborene [92]. Symmetrische und asymmetrische IUGR (intrauterine Wachstumsretardierung, „intrauterine growth restriction“) traten ebenso auf wie SGA (geringe Geburtslänge, „small for gestational age“) und betrafen insgesamt 24 % (9 von 38 Patienten) der Neugeborenen.

In der Allgemeinbevölkerung wird die Inzidenz einer IUGR unter Berücksichtigung von SGA auf bis zu 15 % geschätzt [38]. Kongenitale Fehlbildungen erhöhen die Inzidenz einer IUGR auf durchschnittlich 22,3 % [100]. Liegen multiple kongenitale Fehlbildungen vor, kann die Inzidenz der IUGR auf bis zu 60 % ansteigen [100]. Es gilt als allgemein anerkannt, dass ein Zusammenhang zwischen IUGR und AHF besteht [42, 55, 56, 59, 95-97, 101-103]. Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie liegt innerhalb des Erwartungsbereiches.

In der vorliegenden Studie hatten 37 % (14 von 38 Patienten) der Neugeborenen mit AHF einen KU unterhalb der 10. Perzentile, 11 % (4 von 38 Patienten) hatten eine Mikrozephalie.

Verschiedene Studien an Neugeborenen mit AHF weisen ebenfalls auf auffällig kleine Kopfumfänge hin: Licht et al. [51] geben an, dass der mittlere KU einer gemischten AHF-Gruppe (n = 25) eine Standardabweichung unter dem Erwartungsbereich lag. Hinton et al. [56] gaben bei AS- und HLHS-Neonaten an, dass 16 bzw. 40 % der KU unterhalb der 10. Perzentile (n = 100) lagen. Shillingford et al. [103] gaben für den KU bei HLHS-Neonaten (n = 129) einen Perzentilenmedian von 22 % an.

Über einen erhöhten Anteil an Mikrozephalien bei Neugeborenen mit AHF wird in der Literatur in mehreren Arbeiten berichtet [2, 51, 55, 56, 59, 103]. Die Angaben liegen zwischen 9 und 36 % [2, 55, 56, 103]. Ursächlich werden sowohl genetische als auch hämodynamische Besonderheiten diskutiert.

4.2.3. Genetik und Fehlbildungen

In der aktuellen Studie hatten 11 % (4 von 38 Patienten) der Neugeborenen mit AHF eine einfache Fehlbildung ohne zusätzliche genetische Anomalie. Der Verdacht auf ein Fehlbildungssyndrom wurde bei 5 % (2 von 38 Patienten) der Neugeborenen mit AHF geäußert. Chromosomenanomalien, die nicht einer Mikrodeletion 22q11.2 entsprachen, hatten 8 % (3 von 38 Patienten) der Neugeborenen mit AHF. Der Anteil an Neugeborenen mit Mikrodeletion 22q11.2 lag bei 11 % (4 von 38 Patienten). Unter den Patienten mit konotrunkaler Fehlbildung hatten 36 % (4 von 11 Patienten) eine Monosomie 22q11.2.

Die Prävalenz für angeborene Fehlbildungen liegt in Europa bei 2,4 % [104]. Im Zusammenhang mit AHF schwanken die Angaben für einfache Fehlbildungen international zwischen 7,7 und 18,3 %, für nichtchromosomale Fehlbildungssyndrome zwischen 0,1 und 4,1 % [105-110]. Die Daten der vorliegenden Studie liegen im entsprechenden Erwartungsbereich.

Die Prävalenz für Chromosomenanomalien liegt in Europa bei 0,4 %, in Anwesenheit eines AHF steigt sie auf 12 % [111]. Mikrodeletionen wurden hierbei nicht berücksichtigt [111]. Die Daten der vorliegenden Studie liegen knapp unterhalb des Erwartungswertes, in dem jedoch Totgeburten und Schwangerschaftsabbrüche berücksichtigt wurden [111].

Die Prävalenz für Mikrodeletion 22q11.2 wurde in der einer populationsbasierten Studie aus Atlanta mit 0,017 % angegeben [112]. In 81 % der Fälle war die Mikrodeletion 22q11.2 mit einem Herzfehler assoziiert. 55 % der assoziierten Herzfehler waren eine konotrunkale Fehlbildung [112]. Konotrunkale Fehlbildungen waren in 12 - 19 % mit einer Mikrodeletion 22q11.2 assoziiert [112]. Bei vorhandenem AHF wird die Prävalenz für eine Mikrodeletion 22q11.2 in Europa mit 0,0074 % angegeben [111]. Die Daten der aktuellen Studie liegen über dem Erwartungswert. Es ist zu erwarten, dass in Zukunft aufgrund zunehmender Verbesserung und Verfügbarkeit genetischer Diagnostik die Detektionsrate genetischer Anomalien bei AHF steigt [113, 114].

4.2.4. Prävalenz der angeborenen Herzfehler

Der Mehrheit der untersuchten Neugeborenen dieser Studie wurde aufgrund komplexer AHF zur zeitnahen herzchirurgischen Korrektur stationär aufgenommen. Die vorliegende Studiengruppe spiegelt daher nicht die Prävalenz der AHF in der Grundgesamtheit wider. Dies ist bei der Betrachtung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Die Prävalenz für AHF liegt in Europa aktuell bei 0,65 - 0,81 % (EUROCAT-Studie) und divergiert nicht von weltweiten Angaben, solange kleine muskuläre VSDs und andere hämodynamisch wenig bedeutsame Läsionen berücksichtigt werden [104, 111, 115, 116].

4.2.5. Hirnsonografie

Zwei Neugeborene mit AHF (5 %) hatten mögliche Hinweise auf ein stattgehabtes hypoxisch-ischämisches Ereignis. Ein Patient hatte eine subependymale Hämorrhagie Grad I (SEH I°) mit beidseits subependymal gelegenen Zysten (PN 24). Bei dem anderen Patienten wurde sonografisch ein mildes Hirnödem (PN 26) nachgewiesen, aus dem sich im Verlauf kein Substanzdefekt entwickelte.

Für gesunde Reifgeborene wird die Inzidenz einer SEH I° in sonografischen Studien zwischen 1,6 - 5,5 % angegeben [15, 117-120]. Bei Frühgeborenen steigen die Angaben auf 15 - 20 % [121, 122], teilweise sogar auf 50 % [119, 123]. Die Inzidenz an präoperativ auffälligen Hirnsonografien unter Neugeborenen mit AHF divergiert stark. In der Literatur werden Angaben zwischen 3 % und 59 % gemacht [85, 124, 125].

Die Hypothese, dass Neugeborene mit AHF präoperativ gehäuft hirnsonografisch erfassbare Auffälligkeiten im Sinne eines HIH aufweisen, kann durch unsere Ergebnisse - bei einer allerdings recht geringen Fallzahl - nicht gestützt werden.

4.3. Quantitative dopplersonografische Bestimmung der Hirndurchblutung bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler

4.3.1. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) in Abhängigkeit vom Patientenalter

Das Alter von kranken wie gesunden Früh- und Neugeborenen ist der bedeutendste und ein gut belegter, physiologischer Einflussfaktor des gesamten CBFV [26, 30, 65, 67, 68, 73-75, 78-81, 88]. Auch in der vorliegenden Patientengruppe zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen gesamtem CBFV bzw. gesamter Hirnperfusion (CBFVH) und Patientenalter.

Schöning et al. untersuchten mittels Duplexsonografie der extrakraniellen Zerebralarterien prospektiv große Kollektive gesunder Probanden zwischen 0 und 85 Jahren, um quantitative Normwerte für die Hirndurchblutung zu erheben [26, 32, 70-72, 74, 75, 87, 88, 126]. Die Dynamik im ersten Lebensjahr wurde besonders intensiv untersucht [26, 32, 74, 75, 88].

Es zeigte sich, dass das gesamte CBFV bei Geburt zunächst vom Gestationsalter (GA) abhängt [88]. Bei wiederholten Messungen innerhalb der ersten 14 Lebenstage wiesen Frühgeborenen mit einem GA von 32 - 35 Wochen gegenüber Frühgeborenen mit einem GA von 28 - 31 Wochen ein höheres gesamtes CBFV auf [88]. Die postnatale Dynamik hingegen war bei beiden Patientengruppen gleich: Der größte Anstieg des gesamten CBFV war vom 1. auf den 2. Lebenstag zu verzeichnen, danach stieg das gesamte CBFV bis zum 14. Lebenstag kontinuierlich an [88]. Bei 67 Früh- und Reifgeborenen im Alter von 1 - 83 Tagen konnte innerhalb des postmenstruellen Alters (PA) von 34 - 42 Wochen ein linearer, 2,5-facher Anstieg des gesamten CBFV nachgewiesen werden [74]. Das gesamte CBFV nahm im Mittel um 6 ml/Woche zu [74]. Bei 113 Früh- und Reifgeborenen im Alter von 1 - 88 Tagen (Median 9) wurde innerhalb des PA von 34 - 42,5 Wochen ein knapp 3-facher Anstieg des gesamten CBFV gemessen [26, 32]. In einer Longitudinalstudie von 30 Monaten ab Geburt wurde bei

2 Reifgeborenen ein 10-facher Anstieg des gesamten CBFV nachgewiesen [75]. 50 % des Anstiegs erfolgten innerhalb der ersten 6 Monate [75].

Die rapiden Veränderungen der Hirndurchblutung, die während der ersten Lebenswochen in Abhängigkeit vom postnatalen Alter und GA bzw. PA auftreten, müssen beim Vergleich mit anderen Patientengruppen berücksichtigt werden. Dem wurde in dieser Arbeit bestmöglich Rechnung getragen, indem entsprechend der Referenzarbeiten [26, 32] keine Untersuchungen am 1. Lebenstag durchgeführt und die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Studie anhand der Referenzarbeiten entsprechend des GA bzw. PA in Z-Werte überführt wurden.

In der vorliegenden Studie wurden 24 ± 8 % des gesamten CBFV über das hintere Stromgebiet (VA) gewährleistet. Eine Änderung über die beobachtete Altersspanne konnte nicht festgestellt werden. Kehrer et al. geben den Anteil des hinteren Stromgebietes mit 26 ± 8 % an [26]. Auch hier änderte sich das Verhältnis mit steigendem PA nicht [26]. Verschiedene weitere Studien mit Patienten desselben Altersbereiches liefern vergleichbare Ergebnisse [61, 62, 67, 75].

4.3.2. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) in Abhängigkeit vom postmenstruellen Alter und Windkesselleck

In der vorliegenden Patientengruppe war eine gegenüber der publizierten Kontrollgruppe verminderte Korrelation zwischen PA und des in Abhängigkeit des PA zunehmenden, gesamten CBFV nachweisbar [26]. Dies legt nahe, dass die Hämodynamik des AHF mit höherem PA zunehmende Bedeutung erlangt und weniger kompensiert werden kann. Für das untersuchte Gesamtkollektiv der Neugeborenen mit AHF wurde ein signifikant vermindertes gesamtes CBFV nachgewiesen. Für Patienten ohne extrakardialen LRS wurde kein vermindertes gesamtes CBFV nachgewiesen, vielmehr nahm mit dem Schweregrad eines WKL das gesamte CBFV signifikant ab. Dieselbe Tendenz war auch für die Hirnperfusion (CBFVH) vorhanden.

Die vor allem peripartal deutlich limitierte inotrope Reserve [22, 23, 30] könnte einen plausiblen Grund darstellen, warum ein hämodynamisch relevantes Windkesselleck, welches zu einem vermindertem gesamten CBFV führt, nicht durch eine Erhöhung des Herzzeitvolumens im Neugeborenenalter kompensiert werden kann. Der in den ersten Lebenswochen abnehmende pulmonalvaskuläre Widerstand liefert eine Erklärung für eine zunehmende hämodynamische Relevanz eines Windkessellecks, welches mit zunehmenden PA weniger adäquat durch eine limitierte kardiale Reserve kompensiert werden kann.

Einen weiteren Beitrag zu einem verminderten gesamten CBFV könnte eine Funktionseinschränkung der Systemkammer liefern, die bei einigen der untersuchten Patienten nachgewiesen wurde (PN 22, 30 und 32). Die Z-Werte für das gesamte CBFV lag für diese Patienten bei 0,78, -1,74 und -1,59. Zur Beantwortung dieser Frage ist die Untersuchung eines größeren Patientenkollektivs notwendig.

4.3.3. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) und diastolische Messparameter des gesamten CBFV in Abhängigkeit vom Windkesselleck

Eine typische Ursache eines Windkessellecks (WKL) der Aorta stellt der persistierende Ductus arteriosus dar [24, 25, 127]. Auch in der vorliegenden Studie konnte überwiegend ein PDA als Ursache für ein WKL nachgewiesen werden. In einigen Fällen führte ein bei MAPCAs oder einem Truncus arteriosus communis vorliegender extrakardialer Links-Rechts-Shunt zu einem hämodynamisch relevanten WKL. Der Schweregrad eines WKL wurde aus dem Quotienten von systolischem und diastolischem, nicht invasiv bestimmtem, systemarteriellen Blutdruck abgeleitet. Nach aktuellem Wissensstand findet sich in der Literatur keine Studie mit dem Ziel der Etablierung von hämodynamischen Risikofaktoren für ein vermindertes gesamtes CBFV bei Neugeborenen mit AHF. Das Windkesselleck wurde in der vorliegenden Arbeit erstmalig als möglicher und gemeinsamer Hauptrisikofaktor für ein vermindertes gesamtes CBFV bei unterschiedlichen Herzfehlern postuliert und untersucht. Die Ergebnisse dieser Arbeit

liefern zahlreiche Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Schwere des WKL und Abnahme des gesamten CBFV.

Die Analyse der Flusskurvenparameter weist darauf hin, dass es in Abhängigkeit vom Schweregrad eines WKL vor allem zu einem diastolischen „Steal-Phänomen“ kommt, der möglicherweise eine ungünstige Bedeutung für die zerebrale Entwicklung von Neugeborenen mit AHF haben könnte: Die Mediane der Z-Werte für die maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit (V_{ed}) in den ICA und VA sanken von 0,1 und -0,6 bei Patienten ohne WKL auf je -2,5 bei Patienten mit schwerem WKL ab. Ein Rückwärtsfluss in den extrakraniellen Zerebralarterien wurde überwiegend bei Patienten mit schwerem WKL nachgewiesen (63 %, 5 von 8 betroffenen Patienten). Bei adäquat greifendem „brain sparing effect“ wäre ein kompensatorischer Anstieg der diastolischen Perfusion zu erwarten gewesen [18, 22, 40-42, 44].

Bisher existiert nach aktuellem Wissensstand lediglich eine Studie mit quantitativer Bestimmung des präoperativen, gesamten CBFV bei Neugeborenen mit AHF [55]. In dieser Arbeit wurde per zerebraler Magnetresonanztomografie eine verminderte Hirnperfusion (CBFVH) für das untersuchte Patientenkollektiv von 25 Neugeborenen mit AHF nachgewiesen. Eine weitergehende Analyse der hämodynamischen Risikofaktoren für eine verminderte Hirnperfusion wurde nicht durchgeführt. Alle weiteren bisherigen Publikationen untersuchten indirekte Parameter zur Beurteilung der Hirndurchblutung. Die transkraniale Dopplersonografie (TCD) stellt eine solche indirekte Nachweismethode des gesamten CBFV dar [31, 128]. Unter der Annahme, dass die intrakraniellen Zerebralarterien relativ kaliberkonstant sind, kann über die mittlere Flussgeschwindigkeit (time averaged mean velocity, TAMn) eine semiquantitative Einschätzung des gesamten CBFV vorgenommen werden [31, 128].

Die mittels TCD erhobenen Daten an Patienten mit PDA unterstützen die These, dass ein Zusammenhang zwischen zerebraler Minderperfusion und aortalem WKL besteht: Dopplersonografisch ist bei relevantem PDA in den intrakraniellen großen Hirnarterien vor allem ein Rückgang der diastolischen Flussge-

schwindigkeiten zu verzeichnen [35, 36]. Konsekutiv sinken die Flussgeschwindigkeiten TAMn und TAMx und damit das gesamte CBFV [35]. Auch diastolische Nullflüsse und retrograde Flüsse lassen sich bei einem hämodynamisch relevanten PDA bzw. WKL mittels TCD nachweisen [35, 47]. Mit Verschluss des Ductus arteriosus normalisieren sich die Flussverhältnisse wieder [36, 47].

Bezüglich der hämodynamischen Relevanz eines PDA existieren unterschiedlichste Definitionen und Diagnosekriterien, die das duktales Shuntvolumen nicht adäquat abbilden [127]. Dadurch wird die Interpretation und der Vergleich von therapeutischen Studien erheblich eingeschränkt [127]. Die in der vorliegenden Arbeit vorgenommene Einteilung der hämodynamischen Relevanz eines PDA (oder allgemein eines extrakardialen Shunt-Vitiums) anhand des nicht-invasiv bestimmten systolisch-diastolischen Blutdruck-Quotienten resultierte zum einen aus dem pragmatischen Grund von auch retrospektiv verfügbaren Blutdruckwerten, zum anderen aus der Überzeugung, dass der nicht-invasive Untersuchungscharakter bei einer Beobachtungs-Studie konsequent beizubehalten ist. Weiterhin ist erwähnenswert, dass die Quotienten für die Einteilung des Schweregrades des WKL in schwer, mittelgradig und leicht, willkürlich gewählt wurden. Angesichts dieser Gegebenheiten und der Fehleranfälligkeit von nicht-invasiven Blutdruckmessungen ist es überraschend, dass sich diese Einteilung als geeigneter Diskriminator für die hämodynamische Auswirkung des WKL auf das gesamte CBFV erwies. Es erscheint daher vielversprechend zu überprüfen, wie valide dieser im klinischen Alltag einfach zu erhebende Parameter ein extrakardiales Shuntvolumen abbildet. Dieses wäre beim katheterinterventionellen PDA-Verschluss problemlos möglich.

4.3.4. Systolische Messparameter des gesamten zerebralen Blutflussvolumens (CBFV) in Abhängigkeit vom Windkesselleck

Die Mediane der systolischen Maximalgeschwindigkeit (V_s) waren gegenüber dem Normkollektiv bis auf eine Ausnahme leicht erhöht. Patienten mit schwerem WKL hatten für die V_s die höchsten Z-Werte der Mediane (1,4 in den ICA und 0,5 in den VA). Dies kann nach Ausschluss einer Aortenstenose als Zu-

nahme von Kontraktilität und Schlagvolumen des Systemventrikels bei hämodynamisch relevantem WKL interpretiert werden [32]. Dies führt offensichtlich lediglich zu einer Teilkompensation des zerebralen Blutflussvolumens bei WKL. Diese Teilkompensation scheint bei AHF mit rechtem Systemventrikel im Vergleich zu AHF mit linkem Systemventrikel limitierter zu sein. So wiesen im Studienkollektiv die Neonaten mit HLHS die niedrigsten Z-Werte für das gesamte CBFV (-2,16 - (-1,54)).

4.3.5. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) in Abhängigkeit von einer Prostaglandin E1-Therapie

In der aktuellen Studie erhielten Patienten mit WKL in 79 % der Fälle eine Prostaglandin E1-Therapie (PG E1). Die Infusionsdosen waren entsprechend der individuellen Hämodynamik unterschiedlich. Ein nominaler Zusammenhang zwischen PG E1-Therapie und Schwere des WKL oder vermindertem gesamtem CBFV konnte nicht festgestellt werden, obwohl eine Senkung des pulmonalvaskulären und des systemarteriellen Widerstandes durch PG E1 bekannt ist.

4.3.6. Hirngewicht in Abhängigkeit vom postmenstruellen Alter

In Übereinstimmung mit der Literatur lag in der aktuellen Studiengruppe das Hirngewicht im Mittel unterhalb des Erwartungswertes, die Inzidenz der Mikrozephalien war erhöht [2, 51, 55, 56, 59, 103]. Es bestand eine schwach signifikante Korrelation zwischen Hirngewicht und PA.

Das verminderte Hirngewicht ist aufgrund des geringen Lebensalters der aktuellen Studienpatienten auf das bei einigen AHF beeinträchtigte intrauterine Hirnwachstum zurückzuführen. Ursächlich sind sowohl genetische Faktoren als auch eine alterierte Kreislaufsituation mit beeinträchtigter Versorgung mit Sauerstoff- und Nährstoffen anzunehmen [44, 51, 58, 59]. Eine intrakardiale Vermischung von sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Blut, ein singulärer Ventrikel, ein reduzierter ventrikulärer Auswurf über die Aorta und eine über PDA und

Aortenisthmus retrograd erfolgende Hirnperfusion wirken sich negativ auf die zerebrale Entwicklung aus [44, 58, 59].

4.3.7. Gesamtes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) in Abhängigkeit vom Hirngewicht und Windkesselleck

In der vorliegenden Studie war keine Korrelation zwischen Hirngewicht und gesamtem CBFV nachweisbar. Eine gewisse Abhängigkeit von gesamtem CBFV und Hirngewicht lässt sich jedoch nicht vollständig ausschließen. Die vorliegenden Daten legen jedoch nahe, dass sich die verminderten gesamten CBFV-Werte nicht allein über ein vermindertes Hirngewicht erklären lassen: Wird das gesamte CBFV durch das Hirngewicht geteilt, erhält man die Hirnperfusion CBFVH, die um den Einflussfaktor Hirngewicht bereinigt ist. Die Z-Werte der präoperativ gemessenen gesamten CBFVH verhielten sich innerhalb der hämodynamischen Untergruppen ähnlich wie die des gesamten CBFV: Patienten ohne WKL hatten den höchsten Median (-0,1 (-2,3 - 2,8)). Mit Schwere des WKL sank der Median auf minimal -1,4 (-3,3 - 1,6) bei schwerem WKL ab. Dass die Abnahme der CBFVH bei schwerem WKL statistisch nicht signifikant war, könnte dadurch zu erklären sein, dass die Berechnung des Hirngewichtes sowie die Bestimmung des Kopfumfanges fehlerbehaftet ist.

Die vorliegenden Daten sprechen daher dafür, dass sowohl für ein vermindertes gesamtes CBFV als auch für eine verminderte gesamte CBFVH die Schwere des WKLs ein entscheidender Risikofaktor ist.

Der Einfluss des WKL auf die Hirndurchblutung wird nach aktuellem Wissensstand in dieser Form erstmals bei Neonaten mit AHF beschrieben. Weitere großangelegte Studien sind notwendig, um Wirkung und Ausmaß der multiplen, teilweise interagierenden Faktoren auf das gesamte CBFV und die gesamte CBFVH genauer zu differenzieren.

4.4. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie weisen auf ein erhöhtes präoperatives Risiko für zerebrale Schädigungen bei Neugeborenen mit AHF hin, bedingt durch eine signifikant vermindertes zerebrales Blutflussvolumen (CBFV) bei hämodynamisch relevantem Windkesselleck (WKL) und die erhöhte Inzidenz an Frühgeburten. Die bei Neugeborenen mit AHF überhäufig vorhandenen kleinen Kopfumfänge lassen eine bereits intrauterin beeinträchtigte Hirnentwicklung vermuten.

Mit den vorliegenden Studienergebnissen wird die Bedeutung einer stressfreien Geburt, eines „minimal handling“, einer präoperativ guten Überwachung der Hämodynamik und eines kurzen Zeitfensters bis zur korrektiven Herzoperation bestätigt.

Die in der vorliegenden Arbeit vorgenommene Einteilung der hämodynamischen Relevanz eines PDA (oder allgemein eines extrakardialen Shunt-Vitiums) anhand des nicht-invasiv bestimmten systolisch-diastolischen Blutdruck-Quotienten erwies sich trotz der Fehleranfälligkeit von nicht-invasiv gemessenen Blutdruckmessungen als geeigneter Diskriminator. Hinsichtlich der hämodynamischen Relevanz eines PDA existieren bisher unterschiedlichste Definitionen und Diagnosekriterien, die das duktales Shuntvolumen nicht adäquat abbilden [128]. Dadurch wird die Interpretation und der Vergleich von therapeutischen Studien erheblich eingeschränkt [128]. Es erscheint daher vielversprechend zu überprüfen, wie valide der nicht-invasiv bestimmte systolisch-diastolischen Blutdruck-Quotient im klinischen Alltag ein extrakardiales Shuntvolumen abbildet. Dieses wäre beim katheterinterventionellen PDA-Verschluss problemlos möglich. Die Erhebung dieses nicht-invasiven Parameters könnte zu einer einheitlicheren Definition des hämodynamisch relevanten PDA beitragen.

Weiter zeigt sich, dass der nicht-invasiv bestimmte systolisch-diastolischen Blutdruck-Quotient ein geeigneter Diskriminator für die hämodynamische Auswirkung des Windkessellecks auf das gesamte CBFV ist. Das Windkesselleck wurde in der vorliegenden Arbeit erstmalig als möglicher und gemeinsamer

Hauptrisikofaktor für ein vermindertes gesamtes CBFV bei unterschiedlichen Herzfehlern postuliert und untersucht. Weitere großangelegte Studien sind notwendig, um Wirkung und Ausmaß der multiplen, teilweise interagierenden Faktoren auf das gesamte CBFV und die gesamte CBFVH genauer zu differenzieren. Die in dieser Studie gewählte Definition des WKL könnte dabei auch in Folgestudien Anwendung finden.

5. Zusammenfassung

Zentrale Frage dieser Arbeit war, ob die bei Neugeborenen durch einen angeborenen Herzfehler veränderte Hämodynamik zu einem verminderten zerebralen Blutflussvolumen führt. Es wurde die Hypothese untersucht, ob ein negativer Zusammenhang zwischen gesamtem zerebralem Blutflussvolumen (CBFV) und Schweregrad eines Windkessellecks (WKL), bedingt durch einen extrakardialen Links-Rechts-Shunt, besteht.

Als erster Teil der Arbeit wurde in einer prospektiven Test-Retest-Studie zwischen November 2008 und April 2009 die Reliabilität der quantitativen dopplersonografischen Bestimmung des CBFV an 20 jugendlichen Probanden untersucht und nachgewiesen (Variationskoeffizient 10,0 %, Pearson-Korrelationskoeffizient und Intraklassenkoeffizient jeweils 0,86, absolute und relative Untersucherdiffereenz $2,6 \pm 80$ ml/min bzw. $0,5 \pm 9,7$ %). Dadurch konnte gezeigt werden, dass die verwendete Methodik auch bei neu eingelernten Untersuchern reliable Ergebnisse liefert.

In einer prospektiven Pilot-Studie wurde zwischen März 2009 und März 2011 bei 38 Neugeborenen mit AHF im postmenstruellen Alter (PA) von 33,6 - 44,4 (Median 40,4) Wochen das gesamte CBFV vor dem ersten herzchirurgischen operativen Eingriff dopplersonografisch bestimmt. Die Neugeborenen mit AHF hatten ein gesamtes CBFV von 62 ± 20 (17 - 106) ml/min und eine gesamte Hirnperfusion (CBFVH) von 17 ± 6 (6 - 29) ml/100 g Hirngewicht/min bei einem berechneten Hirngewicht von 368 ± 70 (221 - 552) g. CBFV, CBFVH und Hirngewicht stiegen mit dem PA signifikant an. Ein signifikanter Zusammenhang

zwischen gesamtem CBFV und Hirngewicht war nicht nachweisbar. Die Versorgung des Gehirns erfolgte zu $24 \pm 8 \%$ über das hintere Stromgebiet und änderte sich nicht mit steigendem PA. Sowohl das Gesamtkollektiv als auch Neugeborene mit schwerem WKL wiesen ein signifikant vermindertes gesamtes CBFV auf ($98,34 \%$ - Konfidenzintervall der auf ein altersentsprechendes Normkollektiv bezogenen Z-Werte: $-0,938 - (-0,688)$ bzw. $-2,389 - (-0,051)$). Neugeborene ohne WKL hatten kein signifikant vermindertes gesamtes CBFV. Deskriptiv zeichnete sich in Abhängigkeit der Schwere des WKL ein Rückgang der diastolischen Perfusion ab, wohingegen die maximalen systolischen Flussgeschwindigkeiten (Vs) gegenüber dem Normkollektiv erhöht waren.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse dieser Studie auf ein erhöhtes präoperatives Risiko für zerebrale Schädigungen bei Neugeborenen mit AHF hin, bedingt durch ein signifikant vermindertes zerebrales Blutflussvolumen bei hämodynamisch relevantem Windkesselleck und die erhöhte Inzidenz an Frühgeburten. Die bei Neugeborenen mit AHF überhäufig vorhandenen kleinen Kopfumfänge lassen eine bereits intrauterin beeinträchtigte Hirnentwicklung vermuten.

6. Literaturverzeichnis

1. Hsia TY and Gruber PJ, Factors influencing neurologic outcome after neonatal cardiopulmonary bypass: what we can and cannot control. *Ann Thorac Surg*, 2006. 81(6): p. 2381-8.
2. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C and Tchervenkov C, Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics*, 1999. 103(2): p. 402-8.
3. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C and Tchervenkov C, Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr*, 2000. 137(5): p. 638-45.
4. Bellinger DC, Jonas RA, Rappaport LA, Wypij D, Wernovsky G, Kuban KC, Barnes PD, Holmes GL, Hickey PR, Strand RD, Walsh AZ, Helmers SL, Caounstantinou JE, Carrazana EJ, Mayer JE, Hanley FL, Castaneda

AR, Ware JH and Newburger JW, Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med*, 1995. 332(9): p. 549-55.

5. Bellinger DC, Wypij D, Kuban KC, Rappaport LA, Hickey PR, Wernovsky G, Jonas RA and Newburger JW, Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1999. 100(5): p. 526-32.
6. Bellinger DC, Wypij D, du Plessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G and Newburger JW, Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: The Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. 126(5): p. 1385-1396.
7. Bellinger DC, Wypij D, Rivkin MJ, DeMaso DR, Robertson RL, Jr., Dunbar-Masterson C, Rappaport LA, Wernovsky G, Jonas RA and Newburger JW, Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation*, 2011. 124(12): p. 1361-9.
8. Menache CC, du Plessis AJ, Wessel DL, Jonas RA and Newburger JW, Current incidence of acute neurologic complications after open-heart operations in children. *Ann Thorac Surg*, 2002. 73(6): p. 1752-8.
9. Volpe JJ, Herscovitch P, Perlman JM, Kreusser KL and Raichle ME, Positron emission tomography in the asphyxiated term newborn: parasagittal impairment of cerebral blood flow. *Ann Neurol*, 1985. 17(3): p. 287-96.
10. Inder TE and Volpe JJ, Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol*, 2000. 5(1): p. 3-16.
11. Hofmann V, Deeg K-H and Hoyer PF, *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. 3. ed. 2012, Stuttgart: Thieme Verlag. p. 116-132.
12. Berger R and Garnier Y, Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Brain Res Rev*, 1999. 30(2): p. 107-34.
13. Berger R, Garnier Y and Jensen A, Perinatale Neuroprotektion: Ist eine Senkung hypoxisch-ischämischer Hirnschäden möglich? *Dt Ärztebl*, 2001. 98(17): p. A 1124-1128
14. Goff DA, Buckley EM, Durduran T, Wang J and Licht DJ, Noninvasive cerebral perfusion imaging in high-risk neonates. *Semin Perinatol*, 2010. 34(1): p. 46-56.

15. Jäger M, Das Hirnblutungsrisiko bei Neugeborenen. Medizinische Dissertationsschrift, Justus-Liebig-Universität Gießen. 2000.
16. Dykes FD, Lazzara A, Ahmann P, Blumenstein B, Schwartz J and Brann AW, Intraventricular hemorrhage: a prospective evaluation of etiopathogenesis. *Pediatrics*, 1980. 66(1): p. 42-9.
17. Rezaie P and Dean A, Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology*, 2002. 22(3): p. 106-32.
18. McQuillen PS, Goff DA and Licht DJ, Effects of congenital heart disease on brain development. *Prog Pediatr Cardiol*, 2010. 29(2): p. 79-85.
19. Miller SP and McQuillen PS, Neurology of congenital heart disease: insight from brain imaging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2007. 92(6): p. F435-7.
20. Huppi PS, Warfield S, Kikinis R, Barnes PD, Zientara GP, Jolesz FA, Tsuji MK and Volpe JJ, Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann Neurol*, 1998. 43(2): p. 224-35.
21. Friedman AH and Fahey JT, The transition from fetal to neonatal circulation: normal responses and implications for infants with heart disease. *Semin Perinatol*, 1993. 17(2): p. 106-21.
22. Teitel D and Rudolph AM, Perinatal oxygen delivery and cardiac function. *Adv Pediatr*, 1985. 32: p. 321-47.
23. Heymann MA and Rudolph AM, Effects of congenital heart disease on fetal and neonatal circulations. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 1972. 15: p. 115-143.
24. Weichert J, Hartge DR and Axt-Flidner R, The fetal ductus arteriosus and its abnormalities--a review. *Congenit Heart Dis*, 2010. 5(5): p. 398-408.
25. Gournay V, The ductus arteriosus: physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011. 104(11): p. 578-85.
26. Kehrer M, Krageloh-Mann I, Goelz R and Schoening M, The development of cerebral perfusion in healthy preterm and term neonates. *Neuropediatrics*, 2003. 34(6): p. 281-6.
27. Mandelbaum VH, Alverson DC, Kirchgessner A and Linderkamp O, Postnatal changes in cardiac output and haemorrheology in normal neonates born at full term. *Arch Dis Child*, 1991. 66(4 Spec No): p. 391-4.

28. Evans N and Kluckow M, Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1996. 74(2): p. F88-94.
29. Alverson DC, Aldrich M, Angelus P, Backstrom C and Werner S, Longitudinal trends in left ventricular cardiac output in healthy infants in the first year of life. *J Ultrasound Med*, 1987. 6(9): p. 519-24.
30. Meek JH, Tyszczuk L, Elwell CE and Wyatt JS, Cerebral blood flow increases over the first three days of life in extremely preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1998. 78(1): p. F33-7.
31. Rupprecht T, Deeg KH and Zeilinger G, Age-dependent blood flow velocity in the cerebral arteries of newborn infants and infants measured by Doppler sonography. *Ultraschall Med*, 1988. 9(2): p. 76-83.
32. Kehrer M, Goelz R and Schoening M, The development of haemodynamics in the extracranial cerebral arteries of healthy preterm and term neonates. *Ultrasound Med Biol*, 2004. 30(3): p. 283-7.
33. Eldridge MW, Berman W, Jr. and Greene ER, Serial echo-Doppler measurements of human fetal abdominal aortic blood flow. *J Ultrasound Med*, 1985. 4(9): p. 453-8.
34. Deeg KH and Rupprecht T, Pulsed Dopplersonographic Measurement of Normal Values for the Flow Velocities in the Anterior Cerebral-Arteries of Healthy Infants. *Klin Padiatr*, 1988. 200(4): p. 307-315.
35. Deeg KH, Gerstner R, Brandl U, Bundscherer F, Zeilinger G, Harai G, Singer H and Gutheil H, Dopplersonographic Flow Patterns in the Anterior Cerebral-Arteries in Patent Ductus-Arteriosus of Premature Babies in Comparison to a Healthy Control-Group. *Klin Padiatr*, 1986. 198(6): p. 463-470.
36. Perlman JM, Hill A and Volpe JJ, The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arteries: ductal steal in the premature newborn infant. *J Pediatr*, 1981. 99(5): p. 767-71.
37. Degani S, Fetal cerebrovascular circulation: a review of prenatal ultrasound assessment. *Gynecol Obstet Invest*, 2008. 66(3): p. 184-96.
38. Brodsky D and Christou H, Current concepts in intrauterine growth restriction. *J Intensive Care Med*, 2004. 19(6): p. 307-19.
39. Berger R, Garnier Y and Jensen A, Perinatal brain damage: underlying mechanisms and neuroprotective strategies. *J Soc Gynecol Investig*, 2002. 9(6): p. 319-28.

40. Kaltman JR, Di H, Tian Z and Rychik J, Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. 25(1): p. 32-6.
41. Azpurua H, Alvarado A, Mayobre F, Salom T, Copel JA and Guevara-Zuloaga F, Metabolic assessment of the brain using proton magnetic resonance spectroscopy in a growth-restricted human fetus: case report. *Am J Perinatol*, 2008. 25(5): p. 305-9.
42. Donofrio MT and Massaro AN, Impact of congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome. *Int J Pediatr*, 2010. 2010: p. 1-13.
43. Berg C, Gembruch O, Gembruch U and Geipel A, Doppler indices of the middle cerebral artery in fetuses with cardiac defects theoretically associated with impaired cerebral oxygen delivery in utero: is there a brain-sparing effect? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. 34(6): p. 666-72.
44. Donofrio MT, Bremer YA, Schieken RM, Gennings C, Morton LD, Eidem BW, Cetta F, Falkensammer CB, Huhta JC and Kleinman CS, Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: The brain sparing effect. *Pediatric Cardiology*, 2003. 24(5): p. 436-443.
45. McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, Pereira GR, Stafford PW, Gaynor JW, Spray TL and Wernovsky G, Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics*, 2000. 106(5): p. 1080-7.
46. Stieh J, Fischer G, Scheewe J, Uebing A, Dutschke P, Jung O, Grabitz R, Trampisch HJ and Kramer HH, Impact of preoperative treatment strategies on the early perioperative outcome in neonates with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006. 131(5): p. 1122-1129 e2.
47. Martin CG, Snider AR, Katz SM, Peabody JL and Brady JP, Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr*, 1982. 101(4): p. 587-93.
48. Takahashi Y, Harada K, Ishida A, Tamura M, Tanaka T and Takada G, Changes in left ventricular volume and systolic function before and after the closure of ductus arteriosus in full-term infants. *Early Hum Dev*, 1996. 44(1): p. 77-85.
49. Petit CJ, Rome JJ, Wernovsky G, Mason SE, Shera DM, Nicolson SC, Montenegro LM, Tabbutt S, Zimmerman RA and Licht DJ, Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy. *Circulation*, 2009. 119(5): p. 709-16.

50. Ballweg JA, Wernovsky G and Gaynor JW, Neurodevelopmental outcomes following congenital heart surgery. *Pediatr Cardiol*, 2007. 28(2): p. 126-33.
51. Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, Wernovsky G, Montenegro LM, Nicolson SC, Zimmerman RA, Spray TL, Gaynor JW and Vossough A, Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. 137(3): p. 529-36; discussion 536-7.
52. Andropoulos DB, Hunter JV, Nelson DP, Stayer SA, Stark AR, McKenzie ED, Heinle JS, Graves DE and Fraser CD, Jr., Brain immaturity is associated with brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010. 139(3): p. 543-56.
53. Mahle WT, Tavani F, Zimmerman RA, Nicolson SC, Galli KK, Gaynor JW, Clancy RR, Montenegro LM, Spray TL, Chiavacci RM, Wernovsky G and Kurth CD, An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation*, 2002. 106(12 Suppl 1): p. I109-14.
54. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, Karl T, Azakie A, Ferriero DM, Barkovich AJ and Vigneron DB, Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med*, 2007. 357(19): p. 1928-38.
55. Licht DJ, Wang JJ, Silvestre DW, Nicolson SC, Montenegro LM, Wernovsky G, Tabbutt S, Durning SM, Shera DM, Gaynor JW, Spray TL, Clancy RR, Zimmerman RA and Detre JA, Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004. 128(6): p. 841-849.
56. Hinton RB, Andelfinger G, Sekar P, Hinton AC, Gendron RL, Michelfelder EC, Robitaille Y and Benson DW, Prenatal head growth and white matter injury in hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Res*, 2008. 64(4): p. 364-9.
57. Ortinau C, Beca J, Lambeth J, Ferdman B, Alexopoulos D, Shimony JS, Wallendorf M, Neil J and Inder T, Regional alterations in cerebral growth exist preoperatively in infants with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012. 143(6): p. 1264-70.
58. 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 and 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): p. 26-33.

59. Rosenthal GL, Patterns of prenatal growth among infants with cardiovascular malformations: possible fetal hemodynamic effects. *Am J Epidemiol*, 1996. 143(5): p. 505-13.
60. Boudes E, Gilbert G, Leppert IR, Tan X, Pike GB, Saint-Martin C and Wintermark P, Measurement of brain perfusion in newborns: pulsed arterial spin labeling (PASL) versus pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL). *Neuroimage Clin*, 2014. 6: p. 126-33.
61. Eehalt S, Kehrer M, Goelz R, Poets C and Schoening M, Cerebral blood flow volume measurements with ultrasound: Interobserver reproducibility in preterm and term neonates. *Ultrasound Med Biol*, 2005. 31(2): p. 191-6.
62. van Kooij BJ, Hendrikse J, Benders MJ, de Vries LS and Groenendaal F, Anatomy of the circle of Willis and blood flow in the brain-feeding vasculature in prematurely born infants. *Neonatology*, 2010. 97(3): p. 235-41.
63. Greisen G, Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life. *Acta Paediatr Scand*, 1986. 75(1): p. 43-51.
64. Greisen G and Trojaborg W, Cerebral blood flow, PaCO₂ changes, and visual evoked potentials in mechanically ventilated, preterm infants. *Acta Paediatr Scand*, 1987. 76(3): p. 394-400.
65. Pryds O and Greisen G, Effect of PaCO₂ and haemoglobin concentration on day to day variation of CBF in preterm neonates. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1989. 360: p. 33-6.
66. Borch K and Greisen G, Blood flow distribution in the normal human preterm brain. *Pediatr Res*, 1998. 43(1): p. 28-33.
67. Varela M, Groves AM, Arichi T and Hajnal JV, Mean cerebral blood flow measurements using phase contrast MRI in the first year of life. *NMR Biomed*, 2012. 25(9): p. 1063-72.
68. Miranda MJ, Olofsson K and Sidaros K, Noninvasive measurements of regional cerebral perfusion in preterm and term neonates by magnetic resonance arterial spin labeling. *Pediatr Res*, 2006. 60(3): p. 359-63.
69. Schöning M and Scheel P, Color duplex measurement of cerebral blood flow volume: intra- and interobserver reproducibility and habituation to serial measurements in normal subjects. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996. 16(3): p. 523-31.
70. Schöning M, Walter J and Scheel P, Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke*, 1994. 25(1): p. 17-22.

71. Schöning M and Hartig B, Age dependence of total cerebral blood flow volume from childhood to adulthood. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996. 16(5): p. 827-33.
72. Schöning M and Hartig B, The development of hemodynamics in the extracranial carotid and vertebral arteries. *Ultrasound Med Biol*, 1998. 24(5): p. 655-62.
73. Benders MJ, Hendrikse J, De Vries LS, Van Bel F and Groenendaal F, Phase-contrast magnetic resonance angiography measurements of global cerebral blood flow in the neonate. *Pediatr Res*, 2011. 69(6): p. 544-7.
74. Kehrer M, Goelz R, Krageloh-Mann I and Schoening M, Measurement of volume of cerebral blood flow in healthy preterm and term neonates with ultrasound. *Lancet*, 2002. 360(9347): p. 1749-50.
75. Kehrer M and Schoening M, A longitudinal study of cerebral blood flow over the first 30 months. *Pediatr Res*, 2009. 66(5): p. 560-4.
76. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Delpy DT, Cope M and Reynolds EO, Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy. *Lancet*, 1988. 2(8614): p. 770-1.
77. Wintermark P, Hansen A, Warfield SK, Dukhovny D and Soul JS, Near-infrared spectroscopy versus magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neuroimage*, 2014. 85 Pt 1: p. 287-93.
78. De Vis JB, Petersen ET, de Vries LS, Groenendaal F, Kersbergen KJ, Alderliesten T, Hendrikse J and Benders MJ, Regional changes in brain perfusion during brain maturation measured non-invasively with Arterial Spin Labeling MRI in neonates. *Eur J Radiol*, 2013. 82(3): p. 538-43.
79. Altman DI, Powers WJ, Perlman JM, Herscovitch P, Volpe SL and Volpe JJ, Cerebral blood flow requirement for brain viability in newborn infants is lower than in adults. *Ann Neurol*, 1988. 24(2): p. 218-26.
80. Chiron C, Raynaud C, Maziere B, Zilbovicius M, Laflamme L, Masure MC, Dulac O, Bourguignon M and Syrota A, Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *J Nucl Med*, 1992. 33(5): p. 696-703.
81. Baenziger O, Jaggi JL, Mueller AC, Morales CG, Lipp HP, Lipp AE, Duc G and Bucher HU, Cerebral blood flow in preterm infants affected by sex, mechanical ventilation, and intrauterine growth. *Pediatr Neurol*, 1994. 11(4): p. 319-24.

82. Lou HC, Skov H and Pedersen H, Low cerebral blood flow: a risk factor in the neonate. *J Pediatr*, 1979. 95(4): p. 606-9.
83. Wintermark P, Hansen A, Gregas MC, Soul J, Labrecque M, Robertson RL and Warfield SK, Brain perfusion in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011. 32(11): p. 2023-9.
84. Fukuda S, Kato T, Kakita H, Yamada Y, Hussein MH, Kato I, Suzuki S and Togari H, Hemodynamics of the cerebral arteries of infants with periventricular leukomalacia. *Pediatrics*, 2006. 117(1): p. 1-8.
85. Te Pas AB, van Wezel-Meijler G, Bokenkamp-Gramann R and Walther FJ, Preoperative cranial ultrasound findings in infants with major congenital heart disease. *Acta Paediatr*, 2005. 94(11): p. 1597-603.
86. McConnell JR, Fleming WH, Chu WK, Hahn FJ, Sarafian LB, Hofschire PJ and Kugler JD, Magnetic resonance imaging of the brain in infants and children before and after cardiac surgery. A prospective study. *Am J Dis Child*, 1990. 144(3): p. 374-8.
87. Scheel P, Ruge C, Petruch UR and Schoening M, Color duplex measurement of cerebral blood flow volume in healthy adults. *Stroke*, 2000. 31(1): p. 147-50.
88. Kehrer M, Blumenstock G, Eehalt S, Goelz R, Poets C and Schoening M, Development of cerebral blood flow volume in preterm neonates during the first two weeks of life. *Pediatr Res*, 2005. 58(5): p. 927-30.
89. Dallman PR, Blood and blood forming tissues, in *Pediatrics*, Rudolph, A., Editor. 1977, Appleton-Century-Crofts: New York. p. 1111.
90. Jordaan HV, Sattar FA, Shah P and Makarachi A, Simplified method of determining fetal brain weight in utero. *Obstet Gynecol*, 1980. 55(6): p. 673-7.
91. Bland JM and Altman DG, Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1986. 1(8476): p. 307-10.
92. Voigt M, Schneider KT and Jahrig K, Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1996. 56(10): p. 550-8.
93. Matthew E, Andreason P, Carson RE, Herscovitch P, Pettigrew K, Cohen R, King C, Johanson CE and Paul SM, Reproducibility of resting cerebral blood flow measurements with H₂(¹⁵O) positron emission tomography in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993. 13(5): p. 748-54.

94. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, Lackritz EM, Lee SK, Mason E, Serazin AC, Walani S, Simpson JL and Lawn JE, Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*, 2013. 381(9862): p. 223-34.
95. Williams RV, Ravishankar C, Zak V, Evans F, Atz AM, Border WL, Levine J, Li JS, Mahony L, Mital S, Pearson GD, Prakash A, Hsu DT and Investigators PHN, Birth Weight and Prematurity in Infants with Single Ventricle Physiology: Pediatric Heart Network Infant Single Ventricle Trial Screened Population. *Congenit Heart Dis*, 2010. 5(2): p. 96-103.
96. Malik S, Cleves MA, Zhao W, Correa A and Hobbs CA, Association between congenital heart defects and small for gestational age. *Pediatrics*, 2007. 119(4): p. e976-82.
97. Rosenthal GL, Wilson PD, Permutt T, Boughman JA and Ferencz C, Birth-Weight and Cardiovascular Malformations - a Population-Based Study - the Baltimore-Washington Infant Study. *American Journal of Epidemiology*, 1991. 133(12): p. 1273-1281.
98. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde SS, Say L and Lawn JE. Preterm Births per 100 Births 2010 [online]. URL: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/2010_pretermbirthsper100births.pdf [Zugriff 09.08.2012].
99. Laas E, Lelong N, Thieulin AC, Houyel L, Bonnet D, Ancel PY, Kayem G, Goffinet F and Khoshnood B, Preterm birth and congenital heart defects: a population-based study. *Pediatrics*, 2012. 130(4): p. e829-37.
100. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF and McCarthy BJ, Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*, 1988. 82(1): p. 83-90.
101. Dees E, Lin H, Cotton RB, Graham TP and Dodd DA, Outcome of preterm infants with congenital heart disease. *J Pediatr*, 2000. 137(5): p. 653-9.
102. Spiers PS, Does growth retardation predispose the fetus to congenital malformations? *Lancet*, 1982. 1: p. 312-314.
103. Shillingford AJ, Ittenbach RF, Marino BS, Rychik J, Clancy RR, Spray TL, Gaynor JW and Wernovsky G, Aortic morphometry and microcephaly in hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young*, 2007. 17(2): p. 189-95.
104. Dolk H, Loane M and Garne E, The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol*, 2010. 686: p. 349-64.

105. Boesen I, Melchior JC, Terslev E and Vendel S, Extracardiac Congenital Malformations in Children with Congenital Heart Diseases. *Acta Paediatr Suppl*, 1963. SUPPL 146: p. 28-33.
106. Emerit I, Vernant P, Corone P and de Grouchy J, Extracardiac malformations associated with congenital cardiopathies (statistical study of 1000 cases). *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 1967. 16(1): p. 27-51.
107. Greenwood RD, Rosenthal A, Parisi L, Fyler DC and Nadas AS, Extracardiac abnormalities in infants with congenital heart disease. *Pediatrics*, 1975. 55(4): p. 485-92.
108. Lamy M, De Grouchy J and Schweisguth O, Genetic and non-genetic factors in the etiology of congenital heart disease: a study of 1188 cases. *Am J Hum Genet*, 1957. 9(1): p. 17-41.
109. Macmahon B, McKeown T and Record RG, The incidence and life expectation of children with congenital heart disease. *Br Heart J*, 1953. 15(2): p. 121-9.
110. Kramer HH, Majewski F, Trampisch HJ, Rammos S and Bourgeois M, Malformation patterns in children with congenital heart disease. *Am J Dis Child*, 1987. 141(7): p. 789-95.
111. Dolk H, Loane M and Garne E, Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*, 2011. 123(8): p. 841-9.
112. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, O'Leary LA, Wong LY, Elixson EM, Mahle WT and Campbell RM, A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*, 2003. 112(1 Pt 1): p. 101-7.
113. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW, Jr., Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, McGee G, Sable CA, Srivastava D and Webb CL, Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 2007. 115(23): p. 3015-38.
114. Wells D and Delhanty JD, Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization. *Mol Hum Reprod*, 2000. 6(11): p. 1055-62.

115. Hoffman JI and Kaplan S, The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.*, 2002. 39(12): p. 1890-900.
116. EUROCAT. European Surveillance of Congenital Anomalies - EUROCAT Prevalence Data Tables 2013. Last update date 12.12.2013. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>. [Zugriff 18.03.2014].
117. Rempfen A, Feige A and Fiedler K, Incidence of conspicuous ultrasound findings in the brain in clinically asymptomatic newborn infants. *Z Geburtshilfe Perinatol*, 1986. 190(5): p. 190-5.
118. Jensen A, Künzel W, Schumacher R, Ringel M and Reither M, Analyse hirnschallgraphischer Befunde bei klinisch unauffälligen Neugeborenen unter Berücksichtigung von Geburtsmodus, Kardiotokographie, Säure-Basenstatus und klinisch-neurologischer Untersuchung, in *Perinatale Medizin*, Dudenhausen, J.W. and Saling, E., Editors. 1984, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 320-321.
119. Heibel M, Heber R, Bechinger D and Kornhuber HH, Early diagnosis of perinatal cerebral lesions in apparently normal full-term newborns by ultrasound of the brain. *Neuroradiology*, 1993. 35(2): p. 85-91.
120. Leonhardi A and Reither M, Ultrasound screening of newborn infants. Uses and role in routine diagnosis. *Klin Padiatr*, 1993. 205(6): p. 383-8.
121. Partridge JC, Babcock DS, Steichen JJ and Han BK, Optimal timing for diagnostic cranial ultrasound in low-birth-weight infants: detection of intracranial hemorrhage and ventricular dilation. *J Pediatr*, 1983. 102(2): p. 281-7.
122. Dolfin T, Skidmore MB, Fong KW, Hoskins EM and Shennan AT, Incidence, severity, and timing of subependymal and intraventricular hemorrhages in preterm infants born in a perinatal unit as detected by serial real-time ultrasound. *Pediatrics*, 1983. 71(4): p. 541-6.
123. Levene MI, Fawer CL and Lamont RF, Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child*, 1982. 57(6): p. 410-7.
124. Rios DR, Welty SE, Gunn JK, Beca J, Minard CG, Goldsworthy M, Coleman L, Hunter JV, Andropoulos DB and Shekerdemian LS, Usefulness of routine head ultrasound scans before surgery for congenital heart disease. *Pediatrics*, 2013. 131(6): p. e1765-70.

125. van Houten JP, Rothman A and Bejar R, High incidence of cranial ultrasound abnormalities in full-term infants with congenital heart disease. *Am J Perinatol*, 1996. 13(1): p. 47-53.
126. Scheel P, Ruge C and Schoening M, Flow velocity and flow volume measurements in the extracranial carotid and vertebral arteries in healthy adults: reference data and the effects of age. *Ultrasound Med Biol*, 2000. 26(8): p. 1261-6.
127. Zonnenberg I and de Waal K, The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr*, 2012. 101(3): p. 247-51.
128. Deeg KH and Rupprecht T, Pulsed Doppler Sonographic Measurement of Normal Values for the Flow Velocities in the Intracranial-Arteries of Healthy Newborns. *Pediatr Radiol*, 1989. 19(2): p. 71-78.
129. Deeg KH, Staudt F and von Rohden L, Classification of intracranial hemorrhage in premature infants. *Ultraschall Med*, 1999. 20(4): p. 165-70.

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. G. Kerst durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. G. Kerst.

Die Untersuchungsmethode der quantitativen dopplersonografischen Bestimmung der Hirndurchblutung wurde nach Rücksprache mit Prof. Dr. M. Schöning unter Supervision von Prof. Dr. G. Kerst und Prof. Dr. P. Haber vor Erhebung der Studiendaten selbständig erlernt.

Im Anschluss wurden für die Test-Retest-Studie 20 Kinder und Jugendliche sowohl von Prof. Dr. G. Kerst als auch von mir selbständig untersucht. Alle so erhobenen Daten wurden durch mich selbständig ausgewertet.

24 Neugeborene mit angeborenem Herzfehler wurden von mir selbständig dopplersonografisch untersucht. Weitere 14 Neugeborene mit angeborenem Herzfehler wurden von Dr. W. Binder dopplersonografisch untersucht. Dr. W. Binder hatte die Methode der dopplersonografischen Bestimmung der Hirndurchblutung zuvor durch meine Anleitung und Supervision erlernt. Alle Untersuchungsauswertungen erfolgten durch mich. Alle zusätzlich erhobenen Daten wurden durch mich erhoben und ausgewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Beratung durch A. Naumann, Institut für Biometrie, Universitätsklinik Tübingen, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Dußlingen, den 6. Januar 2020.

[Unterschrift Daniela Vollmer]

8. Tabellarischer Anhang

Übersicht über Studienergebnisse zur Hirndurchblutung bei Neugeborenen (Mittelwert \pm Standardabweichung, ggf. Median (Minimal- und Maximalwert)).
 AHF = Angeborener Herzfehler, BPD = Bronchopulmonale Dysplasie, CBFV = Zerebrales Blutflussvolumen, CBFVH = Zerebrales Blutflussvolumen in ml/min je 100 g Hirngewicht, CCT = Kraniale Computertomografie, CPAP = Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck, ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung, EEG = Elektroenzephalografie, FG = Frühgeborenen, GA = Gestationsalter, HIH = Hypoxisch ischämischer Hirnschaden, IVH = Intraventrikuläre Hämorrhagie, K. A. = Keine Angabe, n = Fallzahl, PA = Postmenstruelles Alter, PDA = Persistierender Ductus arteriosus, PVH = Periventrikuläre Hämorrhagie, PVL = Periventrikuläre Leukomalazie, Pt = Patienten, RG = Reifgeborenen, SEH = Subependymale Hämorrhagie, St. n. = Status nach, US = Untersuchungen.

Studie	Patientencharakteristika	Pt (n)	US (n)	CBFV (ml/min)	CBFVH (ml/100g/min)	PA (Wochen)	GA (Wochen)	Lebenstag
Extrakranielle Duplexsonografie								
Aktuelle Studie	Kranke FG und RG mit AHF	38	38	62 \pm 20 (17 - 106)	17 \pm 6 (6 - 29)	Median 40 (34 - 44)	Median 39 (31 - 42)	Median 10 (2 - 29)
Kehrer et al. 2009 [76]	Gesunde RG	2	10	67 - 137	18 - 30	K. A.	K. A.	3 - 38
Ehehalt et al. 2005 [62]	Gesunde, klinisch stabile FG und RG	32	32	K. A.	62 \pm 21	Median 38 (32 - 42)	K. A.	Median 5 (2 - 22)
Kehrer et al. 2003 [27]	Gesunde, klinisch stabile FG und RG	113	113	56 \pm 21	17 \pm 4	Median 37 (32 - 43)	Median 34 (24 - 42)	Median 10 (2 - 89)
Kehrer et al. 2002 [75]	Gesunde FG und RG	67	67	23 - 104	ca. 20	Median 38 (34 - 42)	Median 37 (24 - 42)	Median 10 (2 - 84)

NIRS (Nahinfrarotspektroskopie)									
Meek et al. 1998 [31]	Kranke FG	<ul style="list-style-type: none"> - NIRS mit Oxyhämoglobin als Indikator - Alle mit Membransyndrom - Alle mechanisch ventiliert, alle unter Sauerstofftherapie - 3/11 IVH, 1/11 milde Ventrikeldilatation - Im Alter von 12-18 Monaten 5/11 neurologisch unauffällig, 3/11 mit leicht auffälligem Muskeltonus, 2/11 verstorben, 1/11 nicht zur Untersuchung erschienen 	11	11	K. A.	6 - 15	K. A.	Median 26 (24 - 31)	1 - 3
Edwards et al. 1988 [77]	Kranke FG (7/9) und RG (2/9)	<ul style="list-style-type: none"> - NIRS mit Sauerstoff als Indikator - 8/9 mit Membransyndrom, 1/9 St. n. perinataler Asphyxie. - 7/9 mechanisch ventiliert, alle unter Sauerstofftherapie - 5/9 mit unauffälliger, 4/9 mit auffälliger Hirnsonografie (2/4 IVH, 1/4 PVH, 1/4 fragile PVL, 1/4 Blutung der gerinalen Matrix, 1/4 Hirnödem und erhöhte Echogenitäten) 	9	29	K. A.	10 - 36	Median 28 (26 - 44)	Median 28 (25 - 44)	2 - 11
ASL-MRT (Arterielle Spinmarkierungs-Magnetresonanztomografie)									
Wintermark et al. 2014 [78]	Kranke RG	<ul style="list-style-type: none"> - ASL-MRT Frontalhirn - Alle St. n. Asphyxie - Alle unter Hypothermieherapie - Keine zusätzliche Sedation - 3/7 moderate, 4/7 schwere Enzephalopathie - 5/7 entwickelten einen HIH 	7	12	K. A.	20 - 39	K. A.	≥ 36	1 - 3
De Vis et al. 2013 [79]	Klinisch auffällige FG	<ul style="list-style-type: none"> - Alle sediert - Indikation MRT bei 5/6 klinisch (keine näheren Angaben), bei 1/6 aufgrund schmalen HIH im rechten Putamen 	6	6	K. A.	7 ± 2	31 (30 - 33)	27 (24 - 32)	K. A.
	Klinisch auffällige FG	<ul style="list-style-type: none"> - Alle sediert - Indikation MRT bei allen klinisch (keine näheren Angaben) 	19	19	K. A.	12 ± 3	41 (40 - 43)	27 (25 - 32)	K. A.
	RG mit auffälliger neurologischer Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> - Alle sediert - Indikation MRT aufgrund angeborener venöser Anomalie (1/4), St. n. posthämorrhagischer Ventrikeldilatation (1/4), St. n. Blutung im rechten Temporallappen (1/4), St. n. Verschluss mittlere Zerebralarterie rechts ohne Nachweis von HIH (1/4) 	4	4	K. A.	29 ± 8	52 (52, 53)	39 (37 - 41)	K. A.
Miranda et al. 2006 [69]	Gesunde, klinisch stabile FG	<ul style="list-style-type: none"> - Hirnsonografisch kein Nachweis größerer HIH 	23	23	K. A.	21 ± 5	Median 40 (38 - 42)	Median 31 (28 - 34)	Median 64
	gesunde RG		6	6	K. A.	17 ± 6	Median 39 (38 - 40)	Median 39 (37 - 42)	Median 3

Licht et al. 2004 [56]	Kranke RG mit AHF	<ul style="list-style-type: none"> - Alle mit AHF. Bei allen präoperative Datenerhebung - Keine Asphyxie, kein Herzstillstand in der Anamnese - Alle mechanisch ventiliert - Zum Untersuchungszeitpunkt keine Katecholamintherapie - 13/23 mit zerebralen Auffälligkeiten (6/25 mikrozephal, 7/25 PVL, 4/25 inkompletter Verschluss des Operkulum. Daneben andere ischämiezeichen) 	25	25	K. A.	20 ± 9 (8 - 42)	K. A.	39 ± 1 (36 - 40)	5 ± 5 (1 - 26)
------------------------	-------------------	---	----	----	-------	--------------------	-------	---------------------	-------------------

MC-MRA (Phasenkontrast-Magnetsonanangiografie)

Varela et al. 2012 [68]	Überwiegend kranke FG und RG im 1. Lebensjahr	<ul style="list-style-type: none"> - Alle unter Spontanatmung - Natürlich schlafend oder sediert - 9/21 keine HH, 3/21 milde Ventrikulomegalie, 9/21 schwere Hirnschädigungen wie PVL, Hirninfarkt, Atrophie der Basalganglien und/oder der weißen Hirnsubstanz 	21	21	45 - 470	K. A.	32 - 97	27 - 43	K. A.
Benders et al. 2011 [74]	Kranke FG (4/30) und RG (17/30)	<ul style="list-style-type: none"> - Alle sediert, 15/30 mechanisch ventiliert - 6/30 PVH und/oder IVH, 5/30 BPD, 2/30 St. n. pernatale Asphyxie, 1/30 SEH 	30	30	Median 91 (27 - 186)	ca. 20	Median 41 (32 - 53)	Median 35 (26 - 42)	Median 24 (8 - 134)
Van Kooij et al. 2010 [63]	Relativ gesunde, klinisch stabile FG	<ul style="list-style-type: none"> - Alle sediert - Schädel-MRT normal oder mit milden HH wie St. n. milder IVH oder diffus erhöhter Signalintensität der weißen Hirnsubstanz 	74	74	104	K. A.	42 (40 - 46)	29 (25 - 31)	K. A.

PASL versus pCASL (Gepulstes arterielles Spinnmarkierungs-MRT versus Pseudo-kontinuierliches ASL-MRT)

Boudes et al. 2014 [61]	Kranke RG (19/23) und gesunde RG (4/23)	<ul style="list-style-type: none"> - 19/23 asphyxierte RG unter Standard-Hypothenietherapie. - Keine zusätzliche Sedation 	23	46	K. A.	30 ± 12 vs. 28 ± 12	K. A.	≥ 36	1 - 38
	8/23 asphyxierten RG	<ul style="list-style-type: none"> - HIE-Entwicklung. 	8	18	K. A.	34 ± 17 vs. 32 ± 14	K. A.	≥ 36	K. A.
	11/23 asphyxierten RG	<ul style="list-style-type: none"> - Keine HIE-Entwicklung. 	11	19	K. A.	28 ± 8 vs. 25 ± 9	K. A.	≥ 36	K. A.
	Gesunde RG	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Sedation 	4	9	K. A.	27 ± 8 vs. 24 ± 6	K. A.	≥ 36	K. A.

PET (Positronen-Emissions-Tomografie)

Altman et al. 1988 [80]	Kranke FG (16/30) und RG (14/30)	<ul style="list-style-type: none"> - 7/30 St. n. ECMO, 10/30 HIE, 11/30 IVH, 2/30 PDA, 6/30 PVH. - 14/30 mit 6-24 Monaten unauffällige neurologische Verlaufskontrolle. 	30	30	K. A.	20 ± 16 (5 - 73)	K. A.	K. A.	Median 9 (2 - 39)
	Kranke FG	<ul style="list-style-type: none"> - 1/16 St. n. ECMO, 2/16 HIE, 11/16 IVH, 2/16 PDA, 6/30 PVH - 7/16 mit 6-24 Monaten unauffällige neurologische Verlaufskontrolle 	16	16	K. A.	12 ± 5 (5 - 23)	Median 31 (26 - 44)	Median 30 (26 - 36)	K. A.
	Kranke RG	<ul style="list-style-type: none"> - 6/14 St. n. ECMO, 8/14 HIE - 7/14 mit 6-24 Monaten unauffällige neurologische Verlaufskontrolle 	14	14	K. A.	29 ± 18 (9 - 73)	K. A.	K. A.	Median 9 (2 - 39)

Xenon-133-Clearance-Technik									
Baenziger et al. 1994 [82]	Kranke FG	<ul style="list-style-type: none"> - Geburtsgewicht <1500 g - 71/126 Untersuchungen an mechanisch ventilierten FG, 55/126 an FG mit Spontanatmung - 6/68 ventilierten FG sind relaxiert - Zum Untersuchungszeitpunkt keine Katecholamintherapie 	68	126	K. A.	12 - 16	K. A.	29 ± 2	1 - 10
Chiron et al. 1992 [81]	Neurologisch transient auffällige Neugeborene	<ul style="list-style-type: none"> - Alle sediert - Untersuchung aufgrund neurologischer Auffälligkeiten, retrospektiv als transient erwiesen. - Neurologische Untersuchung, EEG und CCT am Untersuchungstag unauffällig - Psychomotorische Entwicklung im Verlauf über ≥2 Jahre unauffällig 	7	7	K. A.	50 ± 3 (45 - 56)	K. A.	K. A.	3 - 45
Pryds et al. 1989 [66]	Kranke FG	<ul style="list-style-type: none"> - Alle mit Atemnotsyndrom - alle mechanisch ventilert - Alle paralytisiert und sediert 	22	62		10 - 12		30 ± 2	1 - 3
Greisen et al. 1987 [65]	Kranke FG	<ul style="list-style-type: none"> - Alle mit Atemnotsyndrom. - Alle mechanisch ventilert, 21/25 mit Sauerstofftherapie - 4/25 SEH, 4/25 IVH 	25	25	K. A.	12 (4-19)	K. A.	27 - 32	1 - 11
Greisen et al. 1986 [64]	Kranke FG	<ul style="list-style-type: none"> - 31/42 mit, 11/42 ohne Atemnotsyndrom - 31/42 beatmet (7/42 CPAP-beatmet, 24/42 mechanisch ventilert) - 5/42 SEH 4/42 IVH 	42	42	K. A.	16 ± 7 (6 - 37)	K. A.	31 ± 1 (28 - 33)	1 - 6
	Kranke FG	11/42 ohne Atemnotsyndrom, K. A. zum Status der Hirnsonografie	11	11	K. A.	20 ± 5	K. A.	K. A.	K. A.
	Kranke FG	7/42 CPAP-beatmet	7	7	K. A.	21 ± 12	K. A.	K. A.	K. A.
	Kranke FG	24/42 mechanisch ventilerte FG. 14/24 mit Rate <20/min, 10/24 mit Rate >20/min.	24	24	K. A.	12 ± 3	K. A.	K. A.	K. A.
	Kranke FG	14/24 mit Rate <20/min	14	14	K. A.	12 ± 4	K. A.	K. A.	K. A.
	Kranke FG	10/24 mit Rate >20/min	10	10	K. A.	11 ± 2	K. A.	K. A.	K. A.
Lou et al. 1979 [83]	Kranke FG (14/19) und RG (5/19)	<ul style="list-style-type: none"> - Alle mit Atemnotsyndrom, 10/19 St. n. Asphyxie - Alle unter Sauerstofftherapie, teilweise CPAP-beatmet oder mechanisch ventilert - Im Verlauf entwickelten 6/19 eine zerebrale Atrophie, 4/19 starben an IVH, 9/19 sind neurologisch auffällig 	19	19	K. A.	3 - 55	29 - 40	29 - 40	1

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Michael Hofbeck danke ich für die Überlassung des Themas und das entgegengebrachte Vertrauen.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Gunter Kerst danke ich für die wissenschaftliche Anleitung und Betreuung sowie die fachliche Unterstützung.

Herrn Dr. Wolfhard Binder danke ich für die Untersuchung einiger Neugeborener mit angeborenem Herzfehler.

Frau Naumann danke ich für die statistische Beratung.

Allen teilnehmenden Kindern und ihren Familien bzw. Erziehungsberechtigten danke ich herzlich. Ebenfalls danke ich den Ärzten, Krankenpflegern und -pflegerinnen der Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Tübingen, insbesondere der Abteilungen für pädiatrische Intensivmedizin und Kinderkardiologie. Ohne ihre Mitarbeit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinen Eltern danke ich für den Glauben an mich und für die finanzielle Unterstützung während meines Studiums.

Meinem Mann und meinen Freunden danke ich für alle Unterstützung, insbesondere Dr. Rebekka Völlm und Daniel Henes für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinem himmlischen Vater danke ich für seine Fürsorge.