

## **Positionspapier**

für die Arbeitsgemeinschaft psychosoziale Belange und Rehabilitation von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern zum Thema:

# **Risikostratifizierung für Entwicklungsstörungen und Notwendigkeit systematischer neuropsychologischer Nachuntersuchungen nach Operation angeborener Herzfehler**

## **1. Einleitung**

Kinder und Jugendliche nach Operation eines angeborenen Herzfehlers haben ein gegenüber Gesunden signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten psychomotorischer, kognitiver, sprachlicher und psychosozialer Entwicklungsstörungen. Zahlreiche Publikationen in namhaften Zeitschriften bezüglich standardisierter neuropsychologischer Nachuntersuchungen homogener Patientengruppen an verschiedenen Herzzentren in Deutschland, Europa, den USA und Kanada haben dies seit den 1990er Jahren in vielfältiger Weise dargelegt (Hövels-Gürich HH et al., *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; Bellinger DC et al., *J Dev and Behav Pediatr* 2003; Miatton M et al., *Neuropsychol Rev* 2006; Wernovsky G, *Card Young*, 2006; Van der Rijken R, *PhD thesis, Universität Nijmegen/Niederlande* 2010; Latal B et al, *BMC Pediatrics* 2009; Majnemer A et al, *Pediatr Neurol* 2009; Bjarnason-Wehrens B et al., *Cardiol Young* 2007).

## **2. Prädisponierende Faktoren**

Als Ursache hierfür wurde eine Vielzahl von Patienten-spezifischen und Verfahrensspezifischen Faktoren, die miteinander in Wechselwirkung stehen, erkannt (Wernovsky G, *Cardiol Young* 2006; Ballweg JA et al., *Pediatr Cardiol* 2007, Massaro AN et al., *Brain Dev* 2008).

Zu den Patienten-spezifischen, nicht oder nur bedingt modifizierbaren Faktoren zählen genetische Syndrome (z.B. Trisomie 21, Mikrodeletion 22q11), genetische Polymorphismen (z.B. Apolipoprotein E  $\epsilon$ 2-Allel), die Entwicklung des Zentralnervensystems im Mutterleib, niedriges Geburtsgewicht, der perinatale Verlauf

sowie soziodemographische Faktoren (z.B. Intelligenzquotient und Bildungsgrad der Eltern) (Gaynor JW et al., *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007).

Besondere Beachtung verdienen aktuelle Untersuchungen zur sogenannten „Kongenitalen Hirnerkrankung“. Fetale Gefäß-Doppler-Ultraschalluntersuchungen in der Arteria cerebri media haben ergeben, dass bei verschiedenen komplexen Herzfehlern der zerebrale Gefäßwiderstand und die Durchblutung des fetalen Gehirns reduziert (Linksherzvitien wie Aortenklappenatresie, hypoplastisches Linksherz-Syndrom) oder der Gefäßwiderstand erhöht sein kann (Rechtsherzvitien wie Fallot'sche Tetralogie) und dass dies zu einer mangelnden Ausreifung und Entwicklung des Neugeborenen-Gehirns führen kann (Donofrio MT et al., *Pediatr Cardiol* 2003; Kaltman JR et al., *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; Modena A et al., *Am J Obstet Gynecol* 2006). Serielle fetale Magnet-Resonanzuntersuchungen einschließlich MR-Spektroskopischer Stoffwechseluntersuchungen des Gehirns in Kombination mit fetaler Echokardiographie bei Feten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom (HLHS), Transposition der großen Arterien (TGA), und Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum haben kürzlich bestätigt, dass es bei Feten im 3. Trimenon zu einer progredienten Störung des Hirnvolumens, der neuroaxonalen Entwicklung und des zerebralen Metabolismus kommt. Dies geschieht beispielsweise in Abhängigkeit von der Auswurfleistung durch die Aortenklappe und dem Flussmuster im Aortenbogen beim HLHS und dem Ausmaß eines Laktatnachweises im Gehirn als Ausdruck einer zerebralen Perfusion mit erniedrigtem Sauerstoffgehalt bei der TGA (Limperopoulos C, *Circulation* 2010). Weitere Bestätigung für die Annahme einer kongenitalen Hirnerkrankung zeigt sich durch Magnet-Resonanzuntersuchungen des Neugeborenen-Gehirns unmittelbar nach der Geburt, noch vor der ersten Herzoperation in Form von Mikrozephalie (10-35%), der Unterentwicklung des Operculum insulae (20%) als Marker eine funktionelle Unreife des Neugeborenengehirns (Wernovsky G, *Card Young* 2006) oder einer periventrikulären Leukomalazie (20-30%), wie sie gehäuft bei unreifen Frühgeborenen gesehen wird (Latal B *Pediatric Neurology*, 2009), sowie zerebralen Stoffwechselstörungen (Mahle WT et al., *Circulation* 2002; Licht DJ et al.; *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; Galli KK et al., *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; Miller SP et al., *N Engl J Med* 2007; Partridge SC et al., *Ann Neurol* 2006). Bei zyanotischem Herzfehler und im Zuge einer Herzoperation im Neugeborenenalter besteht bei derart vorgeschädigtem Gehirn ein deutlich erhöhtes Risiko (>50%) für eine weitergehende

Hirnschädigung (periventrikuläre Leukomalazie, Blutung) und Entwicklungsstörung (Mc Quillen PS, *Stroke* 2007).

Zu den Verfahrens-spezifischen Risikofaktoren zählen der prä- und perioperative Verlauf – hier insbesondere die Modalitäten der Herz-Lungen-Maschinen-Operation – sowie der postoperative Verlauf (Art und Dauer der intensivmedizinischen Behandlung) mit erhöhter Vulnerabilität des Gehirn für Schwankungen der Hämodynamik, Ventilation und Oxygenierung (Hoffman GM et al., *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; Hsia TY et al, *Ann Thorac Surg*, 2006; Mahle WT et al., *Pediatrics* 2006).

Die intraoperative Perfusion und Sauerstoff-Versorgung lebenswichtiger Organe mittels Herz-Lungen-Maschine mit oder ohne Kreislaufstillstand beinhaltet ein erhöhtes Risiko für zerebrale Krampfanfälle und eine verzögerte psychomotorische Entwicklung (u.a. Boston Circulatory Arrest Trial: Bellinger DC et al., *N Engl J Med* 1995; Bellinger DC et al., *Circulation* 1999; Bellinger DC et al., *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003). Mögliche Vorteile einer regionalen antegraden Kopfperfusion als Alternative zum Kreislaufstillstand werden in Bezug auf ihre Auswirkungen auf die spätere Entwicklung bisher uneinheitlich bewertet: positiven vorläufigen Ergebnissen (Furck AK et al., *Clin Res Cardiol* 2007; Atallah J et al., *Circulation* 2008) stehen unbeeinflusste frühe Untersuchungsergebnisse gegenüber (Visconti KJ et al., *Ann Thorac Surg* 2006; Dent CL et al., *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; Goldberg CS et al., *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007).

Neben den vorgenannten sind als mögliche zusätzliche Risikofaktoren für eine ungünstigere Entwicklung eine verminderte körperliche Aktivität bzw. Belastbarkeit sowie elterliche Ängste und Sorgen zu nennen (Samango-Sprouse C et al., *Current Opinion in Cardiology*, 1997; Sticker EJ, *Shaker-Verlag Aachen*, 2004; Latal B et al., *BMC Pediatrics* 2009, Spijkerboer AW et al., *Cardiol Young* 2007).

### **3. Muster und Auswirkungen von Entwicklungsdefiziten in verschiedenen Lebensaltern**

Gehäufte Störungen der psychomotorischen und psychosozialen Entwicklung sind bei einer Vielzahl von Herzfehler-Typen nachgewiesen, können bereits vor einer Herzoperation bestehen und wirken sich in allen Altersstufen vom Säuglings- über

das Kleinkindalter, in das Schul- und Jugendalter bis hin zum Erwachsenenalter aus (Majnemer A et al., *Pediatr Neurol* 2009; Massaro AN et al., *Brain Dev* 2008; Latal B et al., *BMC Pediatrics* 2009).

Störungsmuster: Kinder nach Operation eines angeborenen Herzfehlers im Neugeborenen- und Säuglingsalter haben ein signifikant erhöhtes Risiko für Störungen

- der kognitiven und akademischen Entwicklung
- der Fein- und Grobmotorik
- der visuomotorischen Integration und räumlichen Wahrnehmung
- der exekutiven Planung
- der Sprech- und Sprachentwicklung
- der Aufmerksamkeit und Aktivität
- des Verhaltens.

„Psychomotorische Funktionsstörungen“ beziehen sich weniger auf formales Denken oder Fühlen, sondern vielmehr auf alle Vorgänge, bei denen Bewegung und Aktion vorherrschen, d.h., wo Planung und Ausführung von Bewegung eine dominierende Rolle spielen. Die Störungsmuster betreffen also vor allem Grobmotorik und Koordination (Bjarnason-Wehrens B et al., *Cardiol Young* 2007), Fein- und Visuomotorik (Bellinger DC et al., *J Dev Behav Pediatr* 2003), expressive Sprache (Hövels-Gürich HH et al., *Eur J Paed Neurol* 2008), Aufmerksamkeit (Hövels-Gürich HH et al., *Ann Thorac Surg* 2007) und exekutive Funktionen der Motorik wie eine „motorische Langsamkeit“ (Van der Rijken R, *PhD thesis, Universität Nijmegen/Niederlande* 2010), die wiederum Schulprobleme nach sich ziehen kann.

Auswirkungen auf die Entwicklung: Es besteht das Risiko einer Störung der Lebensalter-typischen Teilhabe am Leben in der Gesellschaft:

Die vorgenannten Schädigungen können im Säuglings- und Kleinkindalter zu folgenden Auffälligkeiten führen:

- Störungen des Muskeltonus
- Fütterungsschwierigkeiten
- Verzögerung der motorischen und geistigen Entwicklungsmeilensteine
- Verzögerung der Sprachentwicklung

Die vorgenannten Schädigungen können im Schul- und Jugendalter zu folgenden Auffälligkeiten führen:

- Störungen der motorischen Aktivität und Koordination
- kognitiven und akademischen Störungen
- vermehrtem sonderpädagogischem Förderbedarf
- Störungen des Verhaltens, der sozialen Kompetenz, des Selbstwertgefühls

Die vorgenannten Schädigungen können im Erwachsenenalter zu folgenden Auffälligkeiten führen:

- Konsekutiven Problemen der Sozialisation
- konsekutiven Problemen bei Berufsfindung, Arbeitsleben, Versicherbarkeit
- konsekutiver Verminderung der Lebensqualität.

(Wernovsky G, *Cardiol Young* 2006; Wray J, *Dev Sci* 2006).

#### **4. Inzidenz von Entwicklungsdefiziten in gemischten Patientengruppen**

Die aktuelle Datenlage in Bezug auf Entwicklungsdefizite in gemischten unselektierten Gruppen von Kindern mit operierten Herzfehlern soll anhand einiger beispielhafter Studien dargelegt werden:

In einer kanadischen Längsschnittstudie (u.a. Majnemer A et al., *Pediatr Neurol* 2009) der Jahre 1999-2008 an 131 Kindern (56 Neugeborene mit TGA, TOF, PA-IVS, CoA und 75 Säuglinge mit VSD, TOF, AVSD, DORV) zeigte sich bereits vor Herzoperation eine neurologische Störung bei 56 bzw. 38%, eine Mikrozephalie bei 36 bzw. 25%, eine motorische Störung bei 42% der Säuglinge und zerebrale Krampfanfälle bei 7% der Neonaten. Nach der HLM-Operation mit oder ohne Kreislaufstillstand waren >50% der Neugeborenen und Säuglinge neurologisch signifikant gestört mit u.a. Muskelhypotonie, Mikrozephalie, motorischer Entwicklungsverzögerung. Im mittleren Alter von 20 Monaten wiesen in der Gesamtgruppe 42% einen motorischen Entwicklungsrückstand und 41% eine Muskelhypotonie auf, 34% einen sprachlichen Rückstand, 40% eine Störung in der Alltagsaktivität und 53% eine Störung der Sozialisation. Bei 25% lag ein globaler Entwicklungsrückstand vor. Im mittleren Alter von 64 Monaten –vor Schuleintritt– waren 28% neurologisch gestört, 5% schwer. 15% waren mikrozephal, 49% wiesen einen grobmotorischen und 39% einen feinmotorischen Entwicklungsrückstand auf. 20% hatten eine kognitive Störung, 30% eine Verhaltensstörung und 50% eine Störung der Alltagsaktivität. 50% der Eltern gaben vermehrten Stress an, jedoch überwiegend eine gute Lebensqualität für ihre Kinder. Im mittleren Alter von 8 Jahren hatten 22% der Kinder schulischen Förderunterricht, 23% benötigten

Rehabilitationsmaßnahmen wie Logopädie, Ergotherapie, Krankengymnastik, psychologischen Beistand). 75% der Eltern hatten Sorge um die Entwicklung ihres Kindes, und die Verfügbarkeit und Effizienz der angebotenen Hilfsdienste wurde als unzureichend eingestuft.

In einer niederländischen Studie der Jahre 2007-2010 an 101 Schulkindern im Alter von 6-16 Jahren (*van der Rijken R, PhD thesis, Universität Nijmegen/Niederlande 2010*), die wegen einer breiten Palette leichter, mittelschwerer und schwerer Herzfehler operiert worden waren, zeigte sich neben signifikanten Defiziten im Bereich der Kognition, der Aufmerksamkeit, Fein- und Visuomotorik und motorischen Planung auch das Bildungsniveau gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe signifikant reduziert mit einem Besuch der Sonderschule von 26% (8fach erhöht) in der Primarstufe und 20% in der Sekundarstufe.

Eine dänische Populations-basierte Studie an fast 3000 Langzeit-Überlebenden mit angeborenem Herzfehler bestätigt ein gegenüber der Normalbevölkerung signifikant reduziertes Bildungsabschluss-Niveau auf allen Ebenen (*Olsen M et al., Cardiol Young, zur Publikation angenommen*).

## 5. Entwicklungs-Risikostratifizierung für verschiedene Herzfehler

Die Variationsbreite der Entwicklungsstörungen in Bezug auf Häufigkeit und Ausprägungsgrad schwankt stark in Abhängigkeit vom Schweregrad des Herzfehlers: Je komplexer der Herzfehler, umso häufiger und höher ist das Risiko für schwerwiegendere postoperative Entwicklungsstörungen in einem oder mehreren Funktionsbereichen. Diese sind häufig subtil und nur durch spezielle neuropsychologische Untersuchungsverfahren zu erkennen (*Wernovsky G, Cardiol Young 2006*):

- Vorhofseptumdefekt: ca. 10% gestört, davon schwer <1% (in der Regel keine HLM-OP im Säuglingsalter) (*Visconti KJ et al, Circulation 1999*)
- Ventrikelseptumdefekt: ca. 15% gestört, davon schwer <5% (nach HLM im Säuglingsalter) (*u.a. Hövels-Gürich HH et al., Ann Thorac Surg 2006 u. 2007, Eur J Paed Neurol 2008*).
- Fallot'sche Tetralogie: ca. 25% gestört, davon 5% schwer (nach HLM im Säuglingsalter) (*u.a. Zeltser I, J Thorac Cardiovasc Surg 2008; Miatton M et al., Neuropsychol Rev 2007; Hövels-Gürich HH et al., Ann Thorac Surg 2006 u. 2007, Eur J Paed Neurol 2008*).

- Transposition der großen Arterien: ca. 50%, davon 10% schwer (nach neonataler arterieller Switch-Operation) (u.a. *Rappaport LA et al., Circulation 1998; Bellinger DC et al., Circulation 1999 u. J Thorac Surg 2003; Hövels-Gürich HH et al., J Thorac Cardiovasc Surg 1997 u. 2002, Arch Dis Child 2002, Clin Res Cardiol 2007, DGPK 2009; Freed DH et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2006; Neufeld RE et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2006; Vahsen N et al., Klin Päd 2009*).
- Univentrikuläres Herz: ca. 70%, davon 10% schwer (nach mehrzeitiger Fontan-Palliation) (u.a. *Wernovsky G et al., Circulation 2000; Forbess JM Circulation 2001; Uzark K, Pediatrics 1998; Sarajuuri A et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2007; Goldberg CS, J Pediatr 2000; McCrindle BW, Circulation 2006 u. 2010; Blaufox AD, J Thorac Cardiovasc Surg 2008*).
- Hypoplastisches Linksherzsyndrom: ca. 70%, davon 20% schwer (nach mehrzeitiger Norwood-Palliation) (u.a. *Mahle WT et al., Pediatrics 2000; Goldberg CS, J Pediatr 2000; Furck AK et al., Clin Res Cardiol 2007; Mahle WT et al., Pediatrics 2006; Hoffman GM et al, J Thorac Cardiovasc Surg 2005; Brosig CL et al, J Ped Health Care 2007 u. Pediatr Cardiol 2007; Shillingford AJ et al., Pediatrics 2008; Visconti KJ et al., AnnThorac Surg 2006; Tabbutt S et al., Pediatrics 2008; Atallah J et al., Circulation 2008*).

## **6. Notwendigkeit systematischer neuropsychologischer Nachuntersuchungen**

Die vorgenannten Ausführungen (2.-5.) begründen die Notwendigkeit der Einführung systematischer ausführlicher neuropsychologischer Nachuntersuchungen nach Operation eines angeborenen Herzfehlers mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine im Neugeborenen- und Säuglingsalter. Die im Rahmen der planmäßigen kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchungen durchgeführten Screeningtests sind hierfür nicht ausreichend.

Bezüglich der psychomotorischen Testergebnisse sowie der MRT-Untersuchungen des Gehirns (funktionelle Unreife) am Herzen operierter Kinder finden sich Parallelen zur Entwicklung von Frühgeborenen (*Latal B, Pediatr Neurol 2009*), für die es seit 2009 in Deutschland durch die Gesetzliche Krankenversicherung finanzierte sozialmedizinische Nachsorgekonzepte gibt, die umfassende entwicklungsdiagnostische Untersuchungen in Sozialpädiatrischen Zentren beinhalten. Im Kinderspital Zürich gibt es überdies seit 2009 gute Erfahrungen mit

einem systematischen neuropädiatrischen Nachsorgekonzept für alle an der HLM operierten Kinder (mündliche Mitteilung PD Dr. B. Latal, Abteilung Entwicklungspädiatrie, Kinderspital Zürich/Schweiz).

Ziele:

- Aufdeckung von –teilweise subtilen- psychomotorischen, mentalen, sprachlichen und sozialen Entwicklungsdefiziten und Vermittlung adäquater interventioneller / therapeutischer Maßnahmen
- Abwendung bzw. Abmilderung von sekundären Defiziten in den Bereichen Schule, Sozialisation, Ausbildung, Beruf, Familie
- Abwendung bzw. Abmilderung von Behinderung im Sinne einer für das jeweilige Lebensalter typischen Teilhabe an Aktivitäten in der Gesellschaft

Zielgruppe:

- Alle Kinder, die im Neugeborenen- und/oder Säuglingsalter eine Herzoperation erhalten

Zeitpunkt:

- Lebensalter von 2 Jahren und 5 Jahren

Ort / Durchführende:

- Sozialpädiatrische Zentren, Frühförder- und Beratungsstellen, entwicklungsneurologische Ambulanzen
- Untersuchung durch Fachpersonal (Neuropädiater, Psychologen, Logopäden, etc.)

Kostenträger / Dokumentation:

- Anerkennung als Regelleistung der Gesetzlichen Krankenversicherung
- Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (z.B. Dokumentation im Patientenpass, wissenschaftliche Auswertung)

Inhalte:

- Vorschläge in Abstimmung mit Prof. Dr. med. H. Hollmann, Bundesarbeitsgemeinschaft Sozialpädiatrie und Leiter des Kinderneurologischen Zentrums Bonn; PD Dr. med. B. Latal, Abteilung Entwicklungspädiatrie, Kinderspital Zürich; Dr. med. R. Damen, Leiterin des Sozialpädiatrischen Zentrum der Kinderklinik der RWTH Aachen
- im Alter von 2 Jahren:
  - standardisierte kinderneurologische Untersuchung
  - psychomotorische und geistige Entwicklung:



Bayley-II-Entwicklungsskalen; PDI: psychomotor developmental index;  
MDI: mental developmental index (deutsche Bearbeitung, Pearson,  
2010)

- sprachliche Entwicklung:  
ELFRA-1 und 2 Elternfragebögen zur Sprachentwicklung (H. Grimm u.  
H. Doil, 2. Auflage, Hogrefe, Göttingen); *alternativ*  
SB-2-KT Sprachbeurteilung durch Eltern (W. von Suchodoletz u.  
S. Sachse, [kjp.med.uni-muenchen.de](http://kjp.med.uni-muenchen.de), 2009)
- psychosoziale Daten:  
KIGGS Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in  
Deutschland, Elternfragebogen mit Kind im Alter bis zu 2 Jahren  
(Robert-Koch-Institut Berlin, 2003)

➤ im Alter von 5 Jahren:

- intellektuelle Fähigkeiten und erworbene Fertigkeiten incl. Sprache:  
Kaufman-Assessment Battery for Children (P. Melchers u. U. Preuß,  
PITS, Leiden /NL, 2006): *alternativ*  
HAWIVA-III, Hannover-Wechsler-Intelligenztest (G. Ricken et al.,  
Huber, Bern, 2010)
- Motorik:  
Movement Assessment Battery for Children-2 (F. Petermann,  
Pearson, 2010); *alternativ*  
KTK, Körperkoordinationstest für Kinder (E. Kiphard u. F. Schilling,  
Beltz, 1974)
- Lebensqualität:  
Kiddy-Kindl® (Kinderversion und Elternversion), Fragebogen zur  
Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ( Ravens-  
Sieberer U et al., [www.kindl.org](http://www.kindl.org), 2000);  
*alternativ (herzspezifisch)*  
PCQLI-D, Pediatric Cardiac Quality of Life Inventory: Fragebogen für  
Eltern herzkranker Kinder (Marino BS et al., Cincinatti/USA, Qual of  
Life Res 2008), wird z.Zt. in Deutschland multizentrisch validiert  
(Federführung: Prof. Dr. L. Goldbeck, Kinder- und Jugendpsychiatrie  
Universitätsklinikum Ulm)

## 7. Schlussbetrachtung

Vorstehende Ausführungen belegen eine eindeutige globale Daten- und Faktenlage bezüglich des Risikos von klinisch signifikanten Entwicklungsstörungen bei Kindern, die im Neugeborenen- und Säuglingsalter am Herzen operiert worden sind.

Um nachhaltige Schäden für die Kinder und deren Familien abzuwenden, Folgekosten zu vermindern und eine regelrechte Teilhabe an der Gesellschaft bis in das Erwachsenenalter zu ermöglichen, erscheint es dringend geboten, dass sich die Kinderkardiologen für systematische umfassende neuropsychologische Nachsorgeuntersuchungen als Regelleistung für den betroffenen Personenkreis einsetzen.

Die Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft psychosoziale Belange und Rehabilitation von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern ersuchen den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, in diesem Sinne befürwortend mitzuwirken.

## 8. Literaturverzeichnis

1	Atallah J, Dinu IA, Joffe AR, Robertson CM, Sauve RS, Dyck JD, Ross DB, Rebeyka IM; Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-Up Group. <a href="#">Two-year survival and mental and psychomotor outcomes after the Norwood procedure: an analysis of the modified Blalock-Taussig shunt and right ventricle-to-pulmonary artery shunt surgical eras.</a> Circulation. 2008 Sep 30;118(14):1410-8. Epub 2008 Sep 15
2	Ballweg JA, Wernovsky G, Gaynor JW. <a href="#">Neurodevelopmental outcomes following congenital heart surgery.</a> Pediatr Cardiol. 2007 Mar-Apr;28(2):126-33. Epub 2007 Jan 29. Review.
3	Bellinger DC, Wypij D, Kuban KC, Rappaport LA, Hickey PR, Wernovsky G, Jonas RA, Newburger JW. <a href="#">Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass.</a> Circulation. 1999 Aug 3;100(5):526-32.
4	Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, Newburger JW. <a href="#">Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial.</a> J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Nov;126(5):1385-96.
5	Bellinger DC, Jonas RA, Rappaport LA, Wypij D, Wernovsky G, Kuban KC, Barnes PD, Holmes GL, Hickey PR, Strand RD, et al. <a href="#">Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass.</a> N Engl J Med. 1995 Mar 2;332(9):549-55.
6	Bjarnason-Wehrens B, Dordel S, Schickendantz S, Krumm C, Bott D, Sreeram N, Brockmeier K. <a href="#">Motor development in children with congenital cardiac diseases compared to their healthy peers.</a> Cardiol Young. 2007 Oct;17(5):487-98. Epub 2007 Aug 1.
7	Blaufox AD, Sleeper LA, Bradley DJ, Breitbart RE, Hordof A, Kanter RJ, Stephenson EA, Stylianou M, Vetter VL, Saul JP; Pediatric Heart Network Investigators. <a href="#">Functional status, heart rate, and rhythm abnormalities in 521 Fontan patients 6 to 18 years of age.</a> J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Jul;136(1):100-7, 107.e1. Epub 2008 May 19.

8	Brosig CL, Mussatto KA, Kuhn EM, Tweddell JS. <a href="#">Neurodevelopmental outcome in preschool survivors of complex congenital heart disease: implications for clinical practice.</a> J Pediatr Health Care. 2007 Jan-Feb;21(1):3-12.
9	Brosig CL, Mussatto KA, Kuhn EM, Tweddell JS. <a href="#">Psychosocial outcomes for preschool children and families after surgery for complex congenital heart disease.</a> Pediatr Cardiol. 2007 Jul-Aug;28(4):255-62. Epub 2007 May 5.
10	Dent CL, Spaeth JP, Jones BV, Schwartz SM, Glauser TA, Hallinan B, Pearl JM, Khoury PR, Kurth CD. <a href="#">Brain magnetic resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion.</a> J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Dec;130(6):1523-30. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Jan;131(1):190-7.
11	Donofrio MT, Bremer YA, Schieken RM, Gennings C, Morton LD, Eidem BW, Cetta F, Falkensammer CB, Huhta JC, Kleinman CS. <a href="#">Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect.</a> Pediatr Cardiol. 2003 Sep-Oct;24(5):436-43.
12	Forbess JM, Visconti KJ, Bellinger DC, Jonas RA. <a href="#">Neurodevelopmental outcomes in children after the fontan operation.</a> Circulation. 2001 Sep 18;104(12 Suppl 1):I127-32.
13	Freed DH, Robertson CM, Sauve RS, Joffe AR, Rebeyka IM, Ross DB, Dyck JD; Western Canadian Complex Pediatric Therapies Project Follow-up Group. <a href="#">Intermediate-term outcomes of the arterial switch operation for transposition of great arteries in neonates: alive but well?</a> J Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Oct;132(4):845-52.
14	Furck AK, Schulze V, Drabkin A, Otto-Morris C, Schewe J, Kramer HH. Psychomotorische Entwicklung nach operativer Behandlung des Hypoplastischen Linksherzsyndroms – ein Vergleich mit und ohne antegrade selektive Kopfperfusion Clin Res Cardiol 2007: 667 (Abstrakt Jahrestagung DGPK 2007).
15	Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, Wernovsky G, Kuypers MK, Clancy RR, Montenegro LM, Mahle WT, Newman MF, Saunders AM, Nicolson SC, Spray TL, Gaynor JW. <a href="#">Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery.</a> J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 Mar;127(3):692-704.
16	Gaynor JW, Wernovsky G, Jarvik GP, Bernbaum J, Gerdes M, Zackai E, Nord AS, Clancy RR, Nicolson SC, Spray TL. <a href="#">Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery.</a> J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 May;133(5):1344-53, 1353.e1-3. Epub 2007 Mar 19.
17	Goldberg CS, Schwartz EM, Brunberg JA, Mosca RS, Bove EL, Schork MA, Stetz SP, Cheatham JP, Kulik TJ. <a href="#">Neurodevelopmental outcome of patients after the fontan operation: A comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions.</a> J Pediatr. 2000 Nov;137(5):646-52.
18	Goldberg CS, Bove EL, Devaney EJ, Mollen E, Schwartz E, Tindall S, Nowak C, Charpie J, Brown MB, Kulik TJ, Ohye RG. <a href="#">A randomized clinical trial of regional cerebral perfusion versus deep hypothermic circulatory arrest: outcomes for infants with functional single ventricle.</a> J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Apr;133(4):880-7. Epub 2007 Feb 22.
19	Hoffman GM, Mussatto KA, Brosig CL, Ghanayem NS, Musa N, Fedderly RT, Jaquiss RD, Tweddell JS. <a href="#">Systemic venous oxygen saturation after the Norwood procedure and childhood neurodevelopmental outcome.</a> J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Oct;130(4):1094-100.
20	Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzinski D, Nacken C, Minkenberg R, Messmer BJ, Seghaye MC. <a href="#">Long-term neurodevelopmental outcome and exercise capacity after corrective surgery for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect in infancy.</a> Ann Thorac Surg. 2006 Mar;81(3):958-66.
21	Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzinski D, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Seghaye MC. <a href="#">Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy.</a>

	Ann Thorac Surg. 2007 Apr;83(4):1425-30.
22	Hövels-Gürich HH ; Illath J, Messmer BJ. Psychomotorische Entwicklung und Lebensqualität junger Erwachsener nach Vorhofumkehroperation nach Senning im frühen Säuglingsalter bei Transposition der großen Gefäße (TGA). Clin Res Cardiol 2007: 695 (Abstrakt Jahrestagung DGPK 2007).
23	Hövels-Gürich HH, Heinrichs M, Schulze A, Illath J, Messmer BJ. Lebensqualität junger Erwachsener nach Operation einer Transposition der großen Arterien – atriale versus arterielle Switch-Operation. Vortrags-Abstrakt Jahrestagung DGPK 2009: V 43.
24	Hövels-Gürich HH, Bauer SB, Schnitker R, Willmes-von Hinckeldey K, Messmer BJ, Seghaye MC, Huber W. <a href="#">Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy.</a> Eur J Paediatr Neurol. 2008 Sep;12(5):378-86. Epub 2008 Jan 24.
25	Hövels-Gürich HH, Seghaye MC, Däbritz S, Messmer BJ, von Bernuth G. <a href="#">Cognitive and motor development in preschool and school-aged children after neonatal arterial switch operation.</a> J Thorac Cardiovasc Surg. 1997 Oct;114(4):578-85.
26	Hövels-Gürich HH, Seghaye MC, Schnitker R, Wiesner M, Huber W, Minkenber R, Kotlarek F, Messmer BJ, Von Bernuth G. <a href="#">Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation.</a> J Thorac Cardiovasc Surg. 2002 Sep;124(3):448-58.
27	Hövels-Gürich HH, Konrad K, Wiesner M, Minkenber R, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Von Bernuth G. <a href="#">Long term behavioural outcome after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries.</a> Arch Dis Child. 2002 Dec;87(6):506-10.
28	Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzenski D, Minkenber R, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Seghaye MC. <a href="#">Long-term behavior and quality of life after corrective cardiac surgery in infancy for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect.</a> Pediatr Cardiol. 2007 Sep-Oct;28(5):346-54. Epub 2007 Jul 12.
29	Hsia TY, Gruber PJ. <a href="#">Factors influencing neurologic outcome after neonatal cardiopulmonary bypass: what we can and cannot control.</a> Ann Thorac Surg. 2006 Jun;81(6):S2381-8. Review.
30	Kaltman JR, Di H, Tian Z, Rychik J. <a href="#">Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus.</a> Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Jan;25(1):32-6.
31	Latal B, Helfricht S, Fischer JE, Bauersfeld U, Landolt MA. <a href="#">Psychological adjustment and quality of life in children and adolescents following open-heart surgery for congenital heart disease: a systematic review.</a> BMC Pediatr. 2009 Jan 22;9:6. Review.
32	Latal B. <a href="#">Prediction of neurodevelopmental outcome after preterm birth.</a> Pediatr Neurol. 2009 Jun;40(6):413-9. Review.
33	Licht DJ, Wang J, Silvestre DW, Nicolson SC, Montenegro LM, Wernovsky G, Tabbutt S, Durning SM, Shera DM, Gaynor JW, Spray TL, Clancy RR, Zimmerman RA, Detre JA. <a href="#">Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects.</a> J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 Dec;128(6):841-9.
34	Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, Newburger JW, Brown DW, Robertson RL Jr, Guizard N, McGrath E, Geva J, Annese D, Dunbar-Masterson C, Trainor B, Laussen PC, du Plessis AJ. <a href="#">Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy.</a> Circulation. 2010 Jan 5;121(1):26-33. Epub 2009 Dec 21.
35	Mahle WT, Tavani F, Zimmerman RA, Nicolson SC, Galli KK, Gaynor JW, Clancy RR, Montenegro LM, Spray TL, Chiavacci RM, Wernovsky G, Kurth CD. <a href="#">An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery.</a>

	Circulation. 2002 Sep 24;106(12 Suppl 1):1109-14.
36	Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, Gerdes M, Jobes DR, Wernovsky G. <a href="#">Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome.</a> Pediatrics. 2000 May;105(5):1082-9.
37	Mahle WT, Visconti KJ, Freier MC, Kanne SM, Hamilton WG, Sharkey AM, Chinnock RE, Jenkins KJ, Isquith PK, Burns TG, Jenkins PC. <a href="#">Relationship of surgical approach to neurodevelopmental outcomes in hypoplastic left heart syndrome.</a> Pediatrics. 2006 Jan;117(1):e90-7. Epub 2005 Dec 15.
38	Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell MI, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C. <a href="#">A new look at outcomes of infants with congenital heart disease.</a> Pediatr Neurol. 2009 Mar;40(3):197-204.
39	Massaro AN, El-Dib M, Glass P, Aly H. <a href="#">Factors associated with adverse neurodevelopmental outcomes in infants with congenital heart disease.</a> Brain Dev. 2008 Aug;30(7):437-46. Epub 2008 Feb 4. Review.
40	McCordle BW, Williams RV, Mitchell PD, Hsu DT, Paridon SM, Atz AM, Li JS, Newburger JW; Pediatric Heart Network Investigators. <a href="#">Relationship of patient and medical characteristics to health status in children and adolescents after the Fontan procedure.</a> Circulation. 2006 Feb 28;113(8):1123-9. Epub 2006 Feb 20.
41	McCordle BW, Zak V, Sleeper LA, Paridon SM, Colan SD, Geva T, Mahony L, Li JS, Breitbart RE, Margossian R, Williams RV, Gersony WM, Atz AM; Pediatric Heart Network Investigators. <a href="#">Laboratory measures of exercise capacity and ventricular characteristics and function are weakly associated with functional health status after Fontan procedure.</a> Circulation. 2010 Jan 5;121(1):34-42. Epub 2009 Dec 21.
42	McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE, Perez M, Ward P, Glidden DV, Azakie A, Karl T, Miller SP. <a href="#">Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects.</a> Stroke. 2007 Feb;38(2 Suppl):736-41.
43	Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. <a href="#">Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects: A review.</a> Neuropsychol Rev. 2006 Jun;16(2):65-85. Epub 2006 Sep 8. Review.
44	Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, Karl T, Azakie A, Ferriero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB. <a href="#">Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease.</a> N Engl J Med. 2007 Nov 8;357(19):1928-38.
45	Modena A, Horan C, Visintine J, Chanthasenanont A, Wood D, Weiner S. <a href="#">Fetuses with congenital heart disease demonstrate signs of decreased cerebral impedance.</a> Am J Obstet Gynecol. 2006 Sep;195(3):706-10.
46	<a href="#">Neufeld RE, Clark BG, Robertson CM, Moddemann DM, Dinu IA, Joffe AR, Sauve RS, Creighton DE, Zwaigenbaum L, Ross DB, Rebeyka IM; Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-up Group.</a> Five-year neurocognitive and health outcomes after the neonatal arterial switch operation. <a href="#">Thorac Cardiovasc Surg.</a> 2008 Dec;136(6):1413-21, 1421.e1-1421.e2. Epub 2008 Jul 10.
47	Olsen M et al. Educational achievement among long-term survivors of congenital heart defects: A Danish population-based follow-up study. Cardiol Young 2010, wird publiziert
48	<a href="#">Partridge SC, Vigneron DB, Charlton NN, Berman JI, Henry RG, Mukherjee P, McQuillen PS, Karl TR, Barkovich AJ, Miller SP.</a> Pyramidal tract maturation after brain injury in newborns with heart disease. <a href="#">Ann Neurol.</a> 2006 Apr;59(4):640-51.
49	<a href="#">Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, Helmers SL, Holmes GL, Barnes PD, Wernovsky G, Kuban KC, Jonas RA, Newburger JW.</a> Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group. <a href="#">Circulation.</a> 1998 Mar 3;97(8):773-9.
50	<a href="#">Samango-Sprouse C, Suddaby EC.</a> Developmental concerns in children with congenital heart disease.

	<a href="#">Curr Opin Cardiol</a> . 1997 Jan;12(1):91-8.
51	<a href="#">Sarajuuri A, Jokinen E, Puosi R, Eronen M, Mildh L, Mattila I, Valanne L</a> , Lönnequist T. Neurodevelopmental and neuroradiologic outcomes in patients with univentricular heart aged 5 to 7 years: related risk factor analysis. <a href="#">J Thorac Cardiovasc Surg</a> . 2006;133(6):1524-32.
52	<a href="#">Shillingford AJ, Glanzman MM, It63tenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G</a> . Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. <a href="#">Pediatrics</a> . 2008 Apr;121(4):e759-67.
53	<a href="#">Spijkerboer AW, Helbing WA, Bogers AJ, Van Domburg RT, Verhulst FC, Utens EM</a> . <a href="#">Long-term psychological distress, and styles of coping, in parents of children and adolescents who underwent invasive treatment for congenital cardiac disease</a> . <a href="#">Cardiol Young</a> . 2007 Dec;17(6):638-45. Epub 2007 Oct 22.
54	Sticker EJ. Sport macht stark - auch bei angeborenen Herzfehlern. Shaker-Verlag Aachen, 2004, ISBN 978-3-8322-2217-8
55	<a href="#">Tabbutt S, Nord AS, Jarvik GP, Bernbaum J, Wernovsky G, Gerdes M, Zackai E, Clancy RR, Nicolson SC, Spray TL, Gaynor JW</a> . <a href="#">Neurodevelopmental outcomes after staged palliation for hypoplastic left heart syndrome</a> . <a href="#">Pediatrics</a> . 2008 Mar;121(3):476-83.
56	<a href="#">Uzark K, Lincoln A, Lamberti JJ, Mainwaring RD, Spicer RL, Moore JW</a> . <a href="#">Neurodevelopmental outcomes in children with Fontan repair of functional single ventricle</a> . <a href="#">Pediatrics</a> . 1998 Apr;101(4 Pt 1):630-3.
57	<a href="#">Vahsen N, Kavsek M, Toussaint-Götz N, Schneider K, Urban AE, Schneider M</a> . <a href="#">Cognitive and motor abilities and behavioural outcome in children after neonatal operation with cardiopulmonary bypass</a> <a href="#">Klin Padiatr</a> . 2009 Jan-Feb;221(1):19-24. Epub 2008 Feb 12. German.
58	<a href="#">Van der Rijken R</a> . Neurocognitive effects of open-heart surgery. PhD Thesis Universität Nijmegen/Niederlande 2010, ISBN 978-90-9025420-3
59	<a href="#">Visconti KJ, Rimmer D, Gauvreau K, del Nido P, Mayer JE Jr, Hagino I, Pigula FA</a> . <a href="#">Regional low-flow perfusion versus circulatory arrest in neonates: one-year neurodevelopmental outcome</a> . <a href="#">Ann Thorac Surg</a> . 2006 Dec;82(6):2207-11; discussion 2211-3.
60	<a href="#">Visconti KJ, Bichell DP, Jonas RA, Newburger JW, Bellinger DC</a> . Developmental outcome after surgical versus interventional closure of secundum atrial septal defect in children. <a href="#">Circulation</a> . 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II145-50.
61	<a href="#">Wernovsky G, Stiles KM, Gauvreau K, Gentles TL, duPlessis AJ, Bellinger DC, Walsh AZ, Burnett J, Jonas RA, Mayer JE Jr, Newburger JW</a> . <a href="#">Cognitive development after the Fontan operation</a> . <a href="#">Circulation</a> . 2000 Aug 22;102(8):883-9.
62	<a href="#">Wernovsky G</a> . <a href="#">Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease</a> . <a href="#">Cardiol Young</a> . 2006 Feb;16 Suppl 1:92-104. Review.
63	<a href="#">Zeltser I, Jarvik GP, Bernbaum J, Wernovsky G, Nord AS, Gerdes M, Zackai E, Clancy R, Nicolson SC, Spray TL, Gaynor JW</a> . <a href="#">Genetic factors are important determinants of neurodevelopmental outcome after repair of tetralogy of Fallot</a> . <a href="#">J Thorac Cardiovasc Surg</a> . 2008 Jan;135(1):91-7.