

Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Philipp Beerbaum

Tel.: 0511/532-6750 • E-Mail: beerbaum.philipp@mh-hannover.de • www.kinderkardiologie.mh-hannover.de

- Keywords: Arterial hypertension, aortic pulse wave velocity, magnetic resonance imaging, ultrasound, computer-fluid-dynamics modelling, aortic stiffness, pulmonary arterial hypertension, vascular biology, sepsis, inflammation, congenital heart defects, congenital cardiovascular surgery, cardiac output, cardiac shunt, gender, developmental biology, competence network, right ventricular outflow tract, filtration, infusion, developmental biology, embryology, extra-corporal membrane oxygenation, competence network congenital heart disease

Forschungsprofil

Die Abteilung ist wissenschaftlich in mehreren Feldern aktiv, mit folgenden Hauptthemen:

KARDIOLOGIE

1. Kardiovaskuläre Bildgebung (inklusive Computer Fluid Dynamics Modelling) bei strukturellen Herzerkrankungen und angeborenen Herzfehlern (AG Prof. Beerbaum, Kooperation Dr. Horke [HTTG])
2. Aortale Stiffness bei arteriellem Hypertonus (AG Prof. Beerbaum, Kooperationen Prof. Phil Chowieczyk, Pharmacology, sowie Prof. Tobias Schaeffter, Imaging Sciences & Biomedical Engineering, King's College London)
3. Linksventrikuläre Kinetik mittels spatio-temporalen Tensor Dekomposition eines polyaffinen Bewegungsmodells zur populationspezifischen Analyse der LV-Dynamik (Kooperation Kristin McLeod, Xavier Pennec und Maxime Sermesant, INRIA-Sophia Antipolis, France)
4. Klinische genderspezifische Outcomeforschung im Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (AG Prof. Beerbaum, Kooperationen mit PD Dr. Böthig, Dr. Horke und PD Dr. Sarikouch [HTTG])
5. Outcomestudien bei chirurgisch therapierten angeborenen Herzfehlern: Funktion tissue-engineerter Homografts („mitwachsende Herzklappen“; AG PD Dr. med. Böthig, Kooperationen mit Dr. Horke und PD Dr. Sarikouch [HTTG])
6. Indikationsstellung zur und Verlaufuntersuchungen nach kardiochirurgischer Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (AG PD Dr. med. Böthig, Kooperationen mit Dr. Horke und PD Dr. Sarikouch [HTTG])
7. Qualitätssicherung in kongenitaler Herzchirurgie und Kinderintensivmedizin: Erfassungsmetrik, Analysestrategien, Methodenentwicklung (AG PD Dr. Böthig, Kooperation Dr. Horke [HTTG])
8. Biologie der pulmonalarteriellen Hypertension in Grundlagenforschung und translationaler klinisch-pädiatrischer Forschung (AG Prof. Hansmann)

PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN

1. Entwicklung neuer Methoden der extrakorporalen Membranoxigenierung bei Neugeborenen (AG Dr. Köditz und Dr. Florian Schmidt, Kooperation mit Dr. Horke [HTTG] und Dr. Optenhöfel [HTTG])
2. Wach-ECMO bei pädiatrischen Herz-/Lungenversagen (AG Dr. Schmidt und Köditz, Kooperationen Dr. Horke [HTTG], Dr. Optenhöfel [HTTG], Dr. Schwerk [PAP])
3. Entwicklung neuer Methoden des nicht-invasiven Monitorings von Herzzeitvolumina und Shunts in der pädiatrischen Intensivmedizin (AG Dr. Böhne, Kooperation mit Dr. Horke [HTTG])
4. Partikeltoxizität in der pädiatrisch-intensivistischen Infusionstherapie (AG Dr. Jack)
5. Sepsisforschung in der pädiatrischen Intensivmedizin (AG Dr. Sasse)
6. Rolle der intraabdominellen Hypertension und es intraabdominellen Kompartmentsyndroms in der pädiatrischen Intensivmedizin (AG Dr. Kaussen, Kooperation Dr. Horke [HTTG], Prof. Beerbaum, Dr. Sasse)

7. Erworbenes vWJS bei pädiatrischen Patienten an extrakorporalen Unterstützungsverfahren und angeborenen Herzfehlern (AG Dr. Jack, Kooperation Frau Dr. Wieland [PAO] und Dr. Ingvild Bürschmann [Herzzentrum NRW Bad Oeynhausen; Abteilung Hämatologie])
8. Entwicklung eines Echtzeit-Risiko-Scores basierend auf einem elektronischem PDM-System für pädiatrische Intensivpatienten (AG Dr. Jack und Köditz; Kooperationen Prof. Beerbaum und Dr. Sasse, Prof. Haux [TU Braunschweig], Prof. Marschollek [MHH und TU Braunschweig])

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Contribution of fetal but not adult pulmonary mesothelium to mesenchymal lineages in lung homeostasis and fibrosis

Introduction

Fibrosis is a common component of disease processes of many organs. Fibroblast expansion and activation to form myofibroblasts leads to increased deposition of extracellular matrix, which distorts normal organ architecture and function. In the lung, obliterative fibrosis is the hallmark of interstitial lung diseases, the most common of which is idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), a progressive, fatal lung disease that affects about 0.04% of the population. The origin of fibroblasts and myofibroblasts that secrete extracellular matrix proteins in interstitial lung diseases such as IPF is incompletely defined.

Among the proposed sources has been the mesothelial lining of the lung. The mesothelium is a polarized epithelial sheet that covers the surface of most visceral organs and is required for their normal development. During organ development, the mesothelium undergoes epithelial to mesenchymal transition (EMT) to form mesenchymal cells that contribute to organogenesis. This EMT process becomes quiescent at the completion of organogenesis, but can be reactivated by disease processes.

The developing lung is also enveloped within a mesothelial lining, the visceral pleura, composed of pulmonary mesothelial cells (PMCs). These cells, like other mesothelial cells, express the transcription factor *Wt1*, and *Wt1*-driven expression of constitutive Cre or inducible CreERT2 alleles can be used to trace the fate of PMCs during lung development, postnatal lung homeostasis, and lung disease.

PMCs have been proposed to contribute to a subset of myofibroblasts in IPF. However, previous studies did not determine the extent to which PMC-derived fibroblasts or myofibroblasts contribute to lung fibrosis. In this study we assessed the fate of PMC-derived cells during lung development, homeostasis, and lung fibrosis in murine lung fibrosis models.

Results

Fate of PMC-derived cells in the developing lung

We used Cre-loxP lineage tracing technology to study the fate of PMC-derived cells in the developing lung (Fig. 1A). Lung *WT1* and *Wt1*-driven Cre expression was confined to the mesothelium (Fig. 1B). Pulse activation of *Wt1CreERT2* by administration of tamoxifen at E10.5 selectively and indelibly recombined Cre-activated reporter alleles, labeling lung mesothelium and its derivatives (Fig. 1C). Pulmonary mesothelium-derived cells (PMDCs) were found within the lung mesenchyme (Fig. 1C), consistent with having undergone an epithelial to mesenchymal transition. We raised embryo to adulthood and analyzed lungs using confocal microscopy (Fig. 1D). Labeled PMDCs were distributed throughout the mesenchyme of the adult lung, but not in the lung epithelia. PMDCs, marked by the mGFP lineage tracer, were quantitatively analyzed for co-expression of differentiation markers of ECs (PECAM1), SMCs (SM-MHC; SMA; Calponin), and lung epithelium (SPC; AQP5; Fig. 1D-E). Although some ECs in heart and gut derive from mesothelium, we did not observe this in the lung. A small fraction (~15%) of mGFP+ cells were intimately related to bronchial or vascular SMCs,

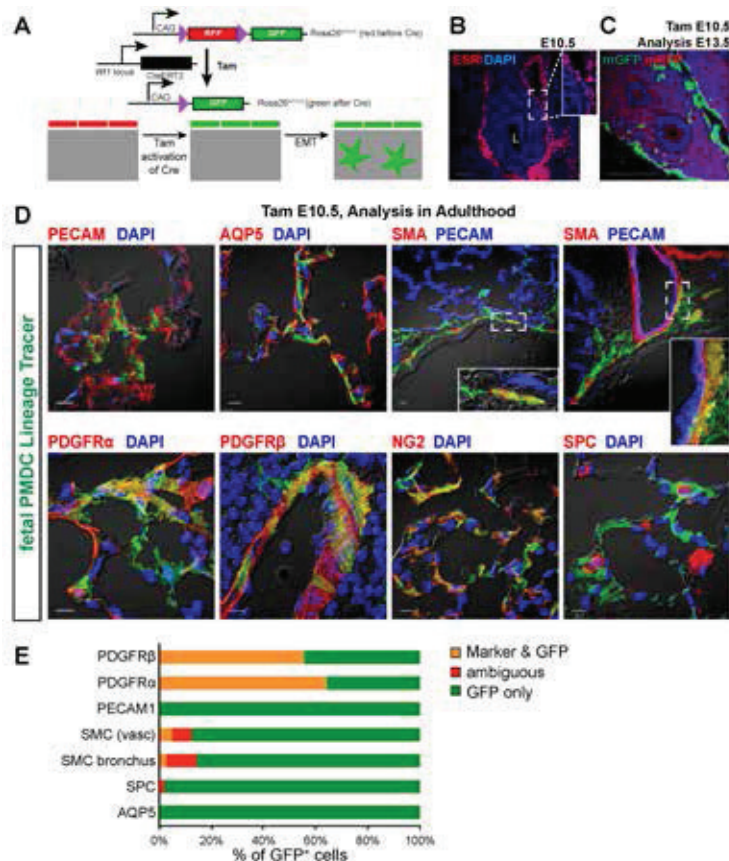


Abb. 1: Fetal PMCs in the developing lung

of which only a subset clearly expressed the SMC lineage marker. The lung epithelium practically did not express the mGFP lineage tracer. A minority of cells were classified as "ambiguous" because we could not resolve if the PMDC was expressing the marker or adjacent to the expressing cell. Thus, whereas prior studies reported that pulmonary mesothelium differentiates into subsets of lung endothelial and SMCs, our study shows that the large majority of PMDCs do not acquire these fates during normal lung development and homeostasis.

We investigated other potential PMC fates using this lineage tracing system. Most mGFP⁺ cells co-expressed PDGFR β or PDGFR α (Fig. 1D-E). PDGFR α is expressed by fibroblasts, and in the heart the fetal mesothelium (epicardium) is a major source of fibroblasts. PDGFR β is a marker of pericytes, and many mGFP⁺ cells also co-expressed the pericyte marker NG2.

Together, our data show that the majority of fetal PMDCs differentiate into mesenchymal cells that express PDGFR α or PDGFR β /NG2 in the adult lung, suggestive of their differentiation into fibroblasts and pericytes, respectively.

Postnatal PMDCs do not contribute to lung parenchyma in lung fibrosis models

To examine the contribution of adult PMDCs to pathological lung fibrosis, we used two independent models of lung injury, which recapitulate some features of IPF. First, we used chronic instillation of bleomycin. Following bleomycin treatment, we observed substantial lung injury with "honeycombing" characteristic of pulmonary fibrosis, along with cellular infiltration and collagen deposition (Fig. 2A) in histological sections.

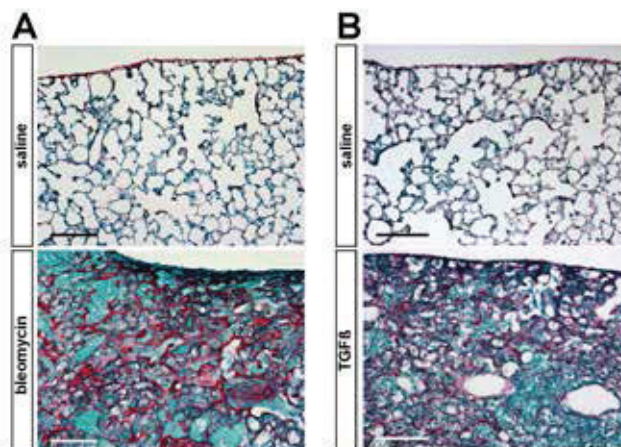


Abb. 2: Models of interstitial lung fibrosis

Second, we used intratracheal activated $TGF\beta 1$ adenovirus administration, which robustly stimulated pulmonary fibrosis, scarring, and collagen deposition in $TGF\beta 1$ adenovirus-treated lungs (Fig. 2B).

To evaluate the cellular contribution of postnatal PMCs to lung fibrosis in these models, we labeled PMCs prior to induction of lung injury by treating P4 $Wt1CreERT2/+;Rosa26mTmG$ mice with tamoxifen. When the mice reached adulthood, we established pulmonary fibrosis by bleomycin or $TGF\beta$ treatment, and examined the contribution of PMDCs to the cellular infiltrate found within the parenchyma of the fibrotic lung. Bleomycin-treated lung mesothelium had thickened foci that were multiple cell layers thick (Fig. 3A, columns 3-4). Interestingly, $TGF\beta 1$ did not induce mesothelial thickening (Fig. 3B, column 3). However, PMDCs marked by GFP expression, were not found within the lung parenchyma, even in areas with extensive infiltration by vimentin+ or SMA+ fibroblasts/myofibroblasts (Fig. 4A-B). Thus, our data indicate that postnatal PMDCs do not contribute to the cells engaged in pulmonary fibrosis in adult lung injury by bleomycin or $TGF\beta 1$.

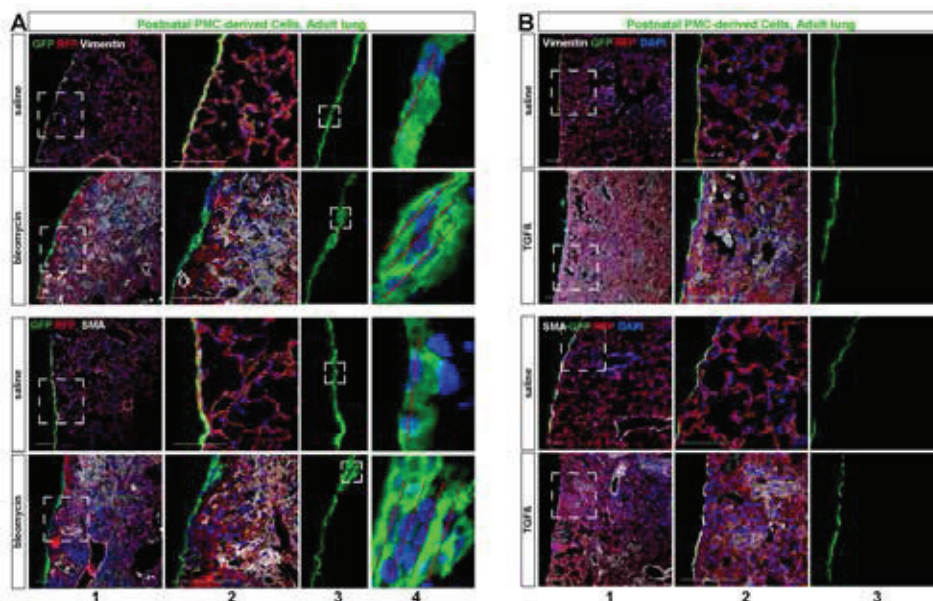


Abb. 3: Bleomycin induced infiltration with myofibroblasts but did not stimulate formation of mesenchymal cells from postnatal PMCs

Fetal PMDCs participate in adult lung fibrosis

Our data suggested that fetal PMCs differentiate into adult lung mesenchymal cells that express PDGFR α or PDGFR β . Therefore we hypothesized that fetal PMDCs contribute to adult lung fibrosis. We tested this hypothesis by generating adult mice in which fetal PMDCs were genetically labeled and then subjecting them to bleomycin- or TGF β 1-induced lung injury. We found fetal PMDCs within areas of lung fibrosis in both injury models, and these PMDCs expressed vimentin, SMA, and collagen, markers of fibroblasts and myofibroblasts (Fig. 4A-B).

Together these observations show activation and expansion of fetal PMDCs in pulmonary fibrosis in the applied models.

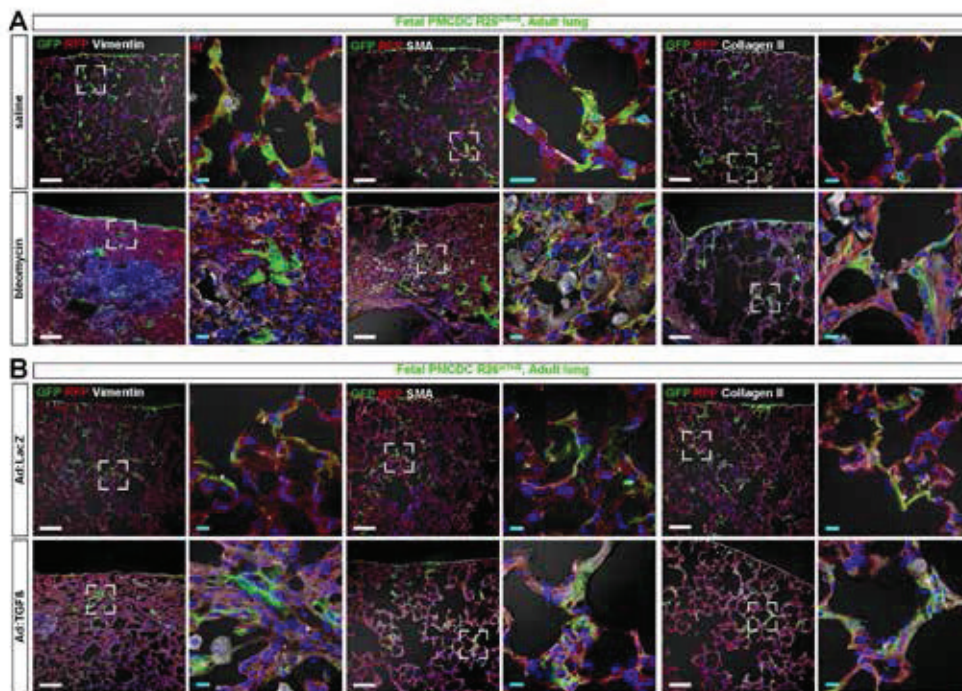


Abb. 4: Fetal PMDCs participate in adult lung fibrosis

Summary

We used fetal or postnatal genetic pulse-labeling of PMCs to assess their fate in murine development, normal lung homeostasis, and models of pulmonary fibrosis. We found that most fetal PMC-derived mesenchymal cells (PMDCs) expressed markers of pericytes and fibroblasts, only a small minority expressed smooth muscle markers, and none expressed endothelial cell markers. Postnatal PMCs did not contribute to lung mesenchyme during normal lung homeostasis or in models of lung fibrosis. However, fetal PMDCs were abundant and actively proliferating within fibrotic regions in lung fibrosis models, suggesting that they actively participate in the fibrotic process.

■ Projektleitung: Dr. Alexander von Gise; Kooperationspartner: Pu, William T. (Prof. Dr.), Department of Cardiology, Boston Children's Hospital, USA; Förderung: 123

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

BIO-TPG-Studie. Biomarkeranalysen in Blut und Geweben von Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie/Angeborenen Herzfehlern und im Tiermodell für angiooblitative PAH mit Rechts-herzversagen

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr.); Förderung: Kinderherzen-Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.

ESAC-Projekt. A novel Aldosterone-Galectin-3 axis in pulmonary vascular disease and right heart failure

■ Projektleitung: Calvier, Laurent (Dr.), Hansmann, Georg (Prof. Dr.); Förderung: European Section of the Aldosterone Council

BeHEARD (2 Projekte).I SNP discovery and target gene sequencing in a large PAH Patient cohort

■ Projektleitung: Legchenko, Ekaterina (MSc), Hansmann, Georg (Prof. Dr.); Förderung: Rare Genomics Institute

Einsatz von Wach-ECMO bei pädiatrischen Patienten im kardiopulmonalen Versagen

■ Projektleitung: Schmidt, Florian (Dr.), Köditz, Harald (Dr.); Förderung: LOM

Einflüsse extracorporaler Unterstützungssysteme auf das Gerinnungssystem bei pädiatrischen Intensivpatienten (inklusive Neugeborener)

■ Projektleitung: Jack, Thomas (Dr.), Schmidt, Florian (Dr.), Köditz, Harald (Dr.), Sasse, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Wieland, Ivonne (Dr.), Päd. Hämatologie und Onkologie, MHH; Förderung: LOM

Minimal invasiver Lungenersatz über die Nabelschnur bei neugeborenen Lämmern

■ Projektleitung: Schmidt, Florian (Dr.), Köditz, Harald (Dr.), Kübler, Jochen (Dr.); Kooperationspartner: Kinderchirurgie MHH, Tierärztl. Hochschule Hannover, Tierlabor MHH; Förderung: MEDOS AG/LIFE-Systems

Evaluation der Ultraschalldilutionsmethode zur HZV-Bestimmung bei herzkranken Kindern

■ Projektleitung: Böhne, Martin (Dr.); Kooperationspartner: Bertram, Harald (PD Dr.) PAK/PAI, Horke, Alexander (Dr.), HTTG, Sumpelmann, Robert (Prof. Dr.) MHH, Anästhesie; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Päd. Kardiologie e.V.

SIRS und Sepsis auf der pädiatrischen Intensivstation. Entwicklung eines prädiktiven Modells für Auftreten von SIRS/Sepsis auf der Intensivstation

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr.), Jack, Thomas (Dr.) Böhne, Martin (Dr.); Kooperationspartner: Helmholtz Institut für Infektionsforschung: Studienzentrum Hannover; Förderung: Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung

SIRS und Sepsis auf der pädiatrischen Intensivstation. Datawarehouseprojekt Mlife/Cobra: Automatisierte Erfassung nosokomialer Infektionen. Entwicklung neuer unterschiedlicher (real-time) Risk-Scores für päd. Intensivpatienten

■ Projektleitung: Jack, Thomas (Dr.), Köditz, Harald (Dr.), Sasse, Michael (Dr.), Beerbaum, Philipp (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Marschollek, Michael (Prof.), Haarbrandt, Birger, Kohlmann, Martin (Dr.), Reichartz, Institut für Medizininformatik MHH/TU Braunschweig; Förderung: LOM, laufende DRM-Anträge

Gerinnungsstörungen und Gerinnungsmanagement auf der pädiatrischen Intensivstation: Erworbenes vWJS bei Patienten mit congenitalen Vitien

■ Projektleitung: Jack, Thomas (Dr.), Happel, Christoph (Dr.); Kooperationspartner: Birschmann, Ingvild (Dr.), Herz- und Diabeteszentrum NW Bad Oeynhausen, Abtlg. Klinische Chemie. Wieland, Ivonne, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der MHH.; Förderung: LOM

Gerinnungsstörungen und Gerinnungsmanagement auf der pädiatrischen Intensivstation: Einflüsse extracorporaler Unterstützungssysteme auf das Gerinnungssystem bei pädiatrischen Patienten

■ Projektleitung: Jack, Thomas (Dr.), Schmidt, Florian (Dr.), Köditz, Harald (Dr.), Sasse, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Wieland, Ivonne (Dr.), Päd. Hämatologie und Onkologie, MHH; Förderung: LOM

Status von Patienten mit angeborenen Herzfehlern in Deutschland- Auswertung von Versorgungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen

■ Projektleitung: Böthig, Dietmar (PD Dr.); Kooperationspartner: Kooperation: DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Köln); Förderung: LOM

Langzeitverhalten unterschiedlicher Conduits im rechtsventrikulären Ausflusstrakt

■ Projektleitung: Böthig, Dietmar (PD Dr.); Kooperationspartner: Herzzentrum NRW Bad Oeynhausen (Dr. Sandica), Sana-Klinik Stuttgart (Prof. Dr. Nicolas Doll), Universitatea de Stat de Medicina si Farmacie „Nicolae Testemitanu“, Republic of Moldova (Prof. Dr. Anatol Ciubotaru), Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Kiel (Prof. Dr. med. Krämer), Universität Heidelberg (Prof. Dr. med. Tsvetomir Loukanov), Universität Erlangen (Prof. Dr. med. Anton Cesnjevar), Chennai Lifeline Frontier Hospital, Indien (Prof. Dr. med. Kotturatu. Mammen Cherian); Förderung: LOM

ARISE (Aortic Valve Replacement using Individualised Regenerative allografts: Bridging the Therapeutic Gap)

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: PD Böthig, Dietmar; Medizinische Hochschule Hannover (Prof. Dr. med. Dr. h.c. A. Haverich); 2. Corlife, Hannover (Dr. Michael Harder); 3. Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, United Kingdom (Prof. Dr. John Pepper); 4. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer, Spain (Prof. José Luis Pomar); 5. Leiden Universitair Medisch Centrum, Netherlands (Prof. Dr. Mark Hazekamp, Prof. J. Klautz); 6. Università degli Studi di Padova, Italy (Prof. Dr. med. Giovanni Stellin); 7. Azienda Ospedaliera di Padova, Italy (Dr. Massimo Padalino); 8. Katholieke Universiteit Leuven, Belgium (Prof. Dr. med. Bart Meyns) 9. Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover (Prof. Dr. iur. Nils Hoppe); Förderung: EU

LEONARDO- Klinische Evaluation einer nahtlosen Anastomosenkupplung „corVCD“ bei einem kompletten Aortenbogensersatz

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh, (PD Dr.); Kooperationspartner: PD Böthig, Dietmar; Corlife oHG, Feodor-Lynen-Str. 23, 30625 Hannover (Dr. Harder)

Leben mit einer Herzklappenprothese im rechtsventrikulären Ausflusstrakt: Erkenntnisse unter Verwendung des Nationalen Registers für angeborene Herzfehler

■ Projektleitung: Böthig, Dietmar (PD Dr.); Kooperationspartner: Kompetenznetz Angeborene Herzfehler/ Nationales Register Angeborene Herzfehler (Dr. Bauer); Förderung: Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V. (2016 genehmigt)

Krisenintervention auf der Kinderintensivstation

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Kooperationskliniken des Pädiatrischen Intensivnetzwerks Norddeutschland; Förderung: Kleine Herzen Hannover e.V., LOM

Protein C und Purpura fulminans

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Schwörer, Guntram (Dr.), Böhne, Martin (Dr.); Förderung: Fa. Baxalta

pedAKS: Prospektive Beobachtungsstudie zur Optimierung der Diagnostik und Therapie eines pathologisch erhöhten intra-abdominellen Druckes (IAD) bei kritisch kranken Kindern und Jugendlichen

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr.), Sasse, Michael (Dr.), Horke, Alexander (Dr.); Förderung: MHH Programm Junge Akademie

pedAKS-Projekt: Intra-abdominelle Hypertonie (IAH) und Abdominelles Kompartmentsyndrom (AKS) bei kritisch kranken Kindern unter und nach extrakorporaler Zirkulation (HLM, ECMO etc.)

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Horke, Alexander (Dr.), Köditz, Harald (Dr.), Schmidt, Florian (Dr.); Förderung: MHH Programm Junge Akademie

Einfluss von IAH und AKS auf das Outcome nach Organ-Transplantationen - Entwicklung und Evaluation risiko-minimierender Diagnostik- und Interventions-Algorithmen

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Jack, Thomas (Dr.), Böhne, Martin (Dr.); Förderung: MHH Programm Junge Akademie

pedAKS-Projekt: Evaluation und Validierung eines intra-gastralen Druckmonitors zur kontinuierlichen Überwachung des intra-abdominellen Druckes bei kritisch kranken Kindern und Jugendlichen

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Dennhard, Niels (Dr.), Kübler, Joachim (Dr.), Zöllner, Christoph (Dr.); Förderung: MHH Programm Junge Akademie

pedAKS-Projekt: Evaluation und Validierung der dynamischen Gewebepfusionsmessung als non-invasives Instrument zur Abschätzung der Mikrozirkulation bei kritisch kranken Kindern

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Köditz, Harald (Dr.), Böhne, Martin (Dr.); Förderung: MHH Programm Junge Akademie

pedAKS-Projekt: Entwicklung alters-, gewichts- und geschlechtsadaptierter Perzentilen zur Beschreibung grenzwertiger abdomineller Perfusionsdrücke und renaler Filtrationsgradienten bei kritisch kranken Kindern mit erhöhtem intra-abdominellem Druck

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Sasse, Michael (Dr.), Jack, Thomas (Dr.), Horke, Alexander (Dr.); Förderung: MHH Programm Junge Akademie

pedAKS-Projekt: Evaluation und Identifikation von Biomarkern zur Früherkennung okkultter Ischämie- und/oder Reperfusionssyndrome bei kritisch kranken Kindern

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr.), Beerbaum, Philipp (Prof. Dr.), Sasse, Michael (Dr.); Förderung: MHH Programm Junge Akademie

Wertigkeit des intra-abdominellen Druckes als Prognose-Parameter des kurz- und mittelfristigen Outcomes nach operativem Verschluss angeborener Bauchwanddefekte

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Kübler, Joachim (Dr.), Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr.)

International Registry of Open Abdomen (IROA) - Multizentrische Erhebung zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie des offenen Abdomen (Pädiatrische Subanalyse)

■ Projektleitung: Coccolino, Federico (Dr.); Kooperationspartner: Kaussen, Torsten (Dr.), Ansaloni, Luca (Dr.)

Characterization of YAP1, the nuclear target of Hippo signaling, as new regulator of nuclear-encoded mitochondrial gene expression and metabolism in cardiomyocytes

■ Projektleitung: von Gise, Alexander (Dr.); Kooperationspartner: Pu, William T (Prof.), Latini, Alexandra (PhD); Förderung: MHH: HiLF, LOM, private Spenden (AvG); BCH:NIH (WTP)

Assessment of mesenchymal contributions from fetal and adult pulmonary mesothelium to lung development, homeostasis, and fibrosis

■ Projektleitung: von Gise, Alexander (Dr.); Kooperationspartner: Pu, William T (Prof.); Förderung: MHH: LOM (AvG); BCH:NIH (WTP)

Epicardium is required for cardiac recruitment of yolk sac macrophages, precursors of resident macrophages of the adult heart

■ Projektleitung: von Gise, Alexander (Dr.); Kooperationspartner: Pu, William T (Prof.); Förderung: MHH: LOM (AvG); BCH:NIH (WTP)

ESPOIR - European clinical study for the application of regenerative heart valves

■ Projektleitung: Böthig, Dietmar (PD Dr.); Förderung: EU

PPARgamma-Regulation bei Pulmonalvaskulären Erkrankungen - Vorteilhaftige Wirkung auf pulmonalarterielle glatte Muskelzellen

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Originalpublikationen

Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, Hanna BD, Rosenzweig EB, Raj JU, Cornfield D, Stenmark KR, Steinhorn R, Thébaud B, Fineman JR, Kuehne T, Feinstein JA, Friedberg MK, Earing M, Barst RJ, Keller RL, Kinsella JP, Mullen M, Deterding R, Kulik T, Mallory G, Humpl T, Wessel DL, American Heart Association Council on Cardiopulmonary Critical Care Perioperative and Resuscitation, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the American Thoracic Society. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015;132(21):2037-2099

Authors/Task Force Members: Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Authors/Task Force Members. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67-119

Bertram H, Emmel M, Ewert P, Grohmann J, Haas NA, Jux C, Kehl HG, Kitzmüller E, Kretschmar O, Müller G, Wiebe W, Investigators Of The Working Group Interventional Cardiology Of The German Society Of Pediatric Cardiology. Stenting of Native Right Ventricular Outflow Tract Obstructions in Symptomatic Infants. *J Interv Cardiol* 2015;28(3):279-287

Feng X, Morandi A, Boehne M, Imvised T, Ure BM, Kuebler JF, Lacher M. 3-Dimensional (3D) laparoscopy improves operating time in small spaces without impact on hemodynamics and

psychomental stress parameters of the surgeon. *Surg Endosc* 2015;29(5):1231-1239

Feng X, Morandi A, Boehne M, Imvised T, Ure BM, Kuebler JF, Lacher M. Erratum to: 3-Dimensional (3D) laparoscopy improves operating time in small spaces without impact on hemodynamics and psychomental stress parameters of the surgeon. *Surg Endosc* 2015;29(5):1240

Gaddum NR, Keehn L, Guilcher A, Gomez A, Brett S, Beerbaum P, Schaeffter T, Chowienczyk P. Altered dependence of aortic pulse wave velocity on transmural pressure in hypertension revealing structural change in the aortic wall. *Hypertension* 2015;65(2):362-369

Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46(4):903-975

Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol* 2015;73(12):1127-1206

Haas NA, Happel CM, Blanz U, Laser KT, Kantzis M, Kecicoglu D, Sandica E. „Intraoperative hybrid stenting of recurrent coarctation and arch hypoplasia with large stents in patients with univentricular hearts“. *Int J Cardiol* 2016;204:156-163

- Haas NA, Happel CM, Mauti M, Sahyoun S, Tebart LZ, Kececioglu D, Laser KT. Substantial radiation reduction in pediatric and adult congenital heart disease interventions with a novel X-ray imaging technology. *IJC Heart & Vasculature* 2015;6:101-109
- Haas NA, Kock L, Happel CM, Kececioglu D, Kantzis M, Laser KT. First in man closure of a fenestrated ventricular septal defect (VSD) with a new paravalvular leak device (Occlutech PLD). *Int J Cardiol* 2015;201:137-138
- Haas NA, Laser KT, Bach S, Kantzis M, Happel CM, Fischer M. Decompressive atrioseptostomy (DAS) for the treatment of severe pulmonary hypertension secondary to restrictive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2016;203:845-847
- Koestenberger M, Burmas A, Ravekes W, Avian A, Gamillscheg A, Grangl G, Grillitsch M, Hansmann G. Echocardiographic Reference Values for Right Atrial Size in Children with and without Atrial Septal Defects or Pulmonary Hypertension. *Pediatr Cardiol* 2015;DOI: 10.1007/s00246-015-1332-0
- Lin Z, Zhou P, von Gise A, Gu F, Ma Q, Chen J, Guo H, van Gorp PR, Wang DZ, Pu WT. PI3kb links Hippo-YAP and PI3K-AKT signaling pathways to promote cardiomyocyte proliferation and survival. *Circ Res* 2015;116(1):35-45
- McLeod K, Sermesant M, Beerbaum P, Pennec X. Spatio-Temporal Tensor Decomposition of a Polyaffine Motion Model for a Better Analysis of Pathological Left Ventricular Dynamics. *IEEE Trans Med Imaging* 2015;DOI: 10.1109/TMI.2015.2405579
- Orwat S, Diller GP, Kempny A, Radke R, Peters B, Kühne T, Boethig D, Gutberlet M, Dubowy KO, Beerbaum P, Sarikouch S, Baumgartner H, German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Heart* 2016;102(3):209-215
- Sandica E, Boethig D, Blanz U, Goerg R, Haas NA, Laser KT, Kececioglu D, Bertram H, Sarikouch S, Westhoff-Bleck M, Beerbaum P, Horke A. Bovine Jugular Veins versus Homografts in the Pulmonary Position: An Analysis across Two Centers and 711 Patients- Conventional Comparisons and Time Status Graphs as a New Approach. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64(1):25-35
- Sasse M, Dziuba F, Jack T, Köditz H, Kaussen T, Bertram H, Beerbaum P, Boehne M. In-line Filtration Decreases Systemic Inflammatory Response Syndrome, Renal and Hematologic Dysfunction in Pediatric Cardiac Intensive Care Patients. *Pediatr Cardiol* 2015;36(6):1270-1278
- Schmidt F, Jack T, Sasse M, Kaussen T, Bertram H, Horke A, Seidemann K, Beerbaum P, Koeditz H. „Awake Venous-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation“ in Pediatric Cardiogenic Shock: A Single-Center Experience. *Pediatr Cardiol* 2015;36(8):1647-1656
- Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Hussain ST, Morton G, Kutty S, Bigalke B, Chiribiri A, Perera D, Nagel E, Beerbaum P. Myocardial feature tracking reduces observer-dependence in low-dose dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One* 2015;10(4):e0122858
- Schuster A, Stahnke VC, Unterberg-Buchwald C, Kowallick JT, Lamata P, Steinmetz M, Kutty S, Fasshauer M, Staab W, Sohns JM, Bigalke B, Ritter C, Hasenfuss G, Beerbaum P, Lotz J. Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clin Radiol* 2015;70(9):989-998
- Sommer W, lus F, Salman J, Avsar M, Tudorache I, Kühn C, Wiegmann B, Marsch G, Kaufeld T, Zinne N, Fuehner T, Greer M, Gottlieb J, Boethig D, Haverich A, Welte T, Warnecke G. Survival and spirometry outcomes after lung transplantation from donors aged 70 years and older. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(10):1325-1333
- Valsangiacomo Buechel ER, Grosse-Wortmann L, Fratz S, Eichhorn J, Sarikouch S, Greil GF, Beerbaum P, Bucciarelli-Ducci C, Bonello B, Sieverding L, Schwitler J, Helbing WA. Indications for cardiovascular magnetic resonance in children with congenital and acquired heart disease: an expert consensus paper of the Imaging Working Group of the AEPC and the Cardiovascular Magnetic Resonance Section of the EACVI. *Cardiol Young* 2015;25(5):819-838
- Valsangiacomo Buechel ER, Grosse-Wortmann L, Fratz S, Eichhorn J, Sarikouch S, Greil GF, Beerbaum P, Bucciarelli-Ducci C, Bonello B, Sieverding L, Schwitler J, Helbing WA, EACVI, Galderisi M, Miller O, Sicari R, Rosa J, Thaulow E, Edvardsen T, Brockmeier K, Qureshi S, Stein J. Indications for cardiovascular magnetic resonance in children with congenital and acquired heart disease: an expert consensus paper of the Imaging Working Group of the AEPC and the Cardiovascular Magnetic Resonance Section of the EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):281-297
- von Gise A, Stevens SM, Honor LB, Oh JH, Gao C, Zhou B, Pu WT. Contribution of Fetal, but Not Adult, Pulmonary Mesothelium to Mesenchymal Lineages in Lung Homeostasis and Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54(2):222-230
- Weber SC, Weiss K, Bühner C, Hansmann G, Koehne P, Sallmon H. Natural History of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants after Discharge. *J Pediatr* 2015;167(5):1149-1151
- Wilson R, Beerbaum P, Giglio S. Community and hospital acquired *Clostridium difficile* in South Australia - ribotyping of isolates and a comparison of laboratory detection methods. *Lett Appl Microbiol* 2015;60(1):33-36

Übersichtsarbeiten

- Giagnorio R, Deindl P, Brinkmann E, Ehrenberg K, Jonigk D, Hansmann G. Neonatologie. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen und chronisch progressive pulmonale Hypertonie im ersten Lebensjahr. *Kinder- und Jugendmedizin* 2015;15(5):362-373
- Giagnorio R, Deindl P, Brinkmann E, Ehrenberg K, Jonigk D, Hansmann G. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen und chronisch progressive pulmonale Hypertonie im ersten Lebensjahr. *Kinder- und Jugendmedizin* 2015;15(5):362-373

Buchbeiträge, Monografien

Bertram H, Dewald O, Lindinger A. Partielle und totale Lungenvenenfehlmündung. In: Weil J[Hrsg.]: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Kardiologie. 2. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2016. S. 409-418

Bertram H, Eicken A, Weil J, Sachweh JS. Pulmonalatriesie mit Ventrikelseptumdefekt. In: Weil J[Hrsg.]: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Kardiologie. 2. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2016. S. 141-148

Bertram H, Hofbeck M, Horke A. Pulmonalatriesie mit intaktem Ventrikelseptum. In: Reinhardt D, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin[Hrsg.]: Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. München [u.a.]: Urban & Fischer, Aktualisierungslfg. 2015. S. M18, 1-9

Bertram H, Hofbeck M, Horke A. Pulmonalatriesie mit intaktem Ventrikelseptum. In: Weil J[Hrsg.]: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Kardiologie. 2. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2016. S. 149-158

Bertram H, Weil J, Sachweh JS. Double Outlet Right Ventricle (DORV). In: Reinhardt D, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin[Hrsg.]: Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. München [u.a.]: Urban & Fischer, Aktualisierungslfg. 2015. S. M16, 1-7

Bertram H, Weil J, Sachweh JS. Double Outlet Right Ventricle (DORV). In: Weil J[Hrsg.]: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Kardiologie. 2. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2016. S. 133-140

Bertram H, Weil J, Sachweh JS. Fallot-Tetralogie. In: Weil J[Hrsg.]: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Kardiologie. 2. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2016. S. 113-122

Herausgeberschaften

Hansmann G[Hrsg.]: Neugeborenen-Notfälle Erstversorgung und Intensivmedizin; mit 55 Tabellen; [Online: Refresher-Fragen]. 2, vollständig überarb. u. akt. erw. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 2016. XXXIV, 518 S. Ill., graph. Darst.

Abstracts

2015 wurden 31 Abstracts publiziert.

Stipendien

Kaussen, Torsten (Dr.): Konzept zur Erprobung non-invasiver, mikrozirkulatorischer Monitoringverfahren und neuer molekularbiologischer Marker bei an intra-abdomineller Hypertonie (IAH) und Abdominellem Kompartmentsyndrom (ACS) erkrankten Kindern sowie deren Translation in Klinik und Lehre

Legschenko, Ekaterina: Doktorandin im phd-Programm "Molecular Medicine" des Hannover Biomedical Research School (HBRS)

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Beerbaum, Philipp (Prof. Dr.): Associate Editor, Circulation-Cardiovascular Imaging. Mitglied im Lenkungs Ausschuss Kompetenznetz

Angeborene Herzfehler e.V. (Projekt im DZHK seit Januar 2015). Co-Projektleiter für Kardiovaskuläre MRT sowie multizentrische Studien zur Fallot'schen Tetralogie, Kompetenznetz Angeborene Herzfehler e.V. (Projekt im DZHK). Mitglied des "EuroCMR Congenital Examination Board", European Association for Cardiovascular Imaging Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Herzstiftung und der Stiftung Deutsche Herzforschung

Hansmann, Georg (Prof. Dr.): Editorial Board: Journal of Clinical and Experimental Cardiology, Pulmonary Circulation. Fellow, European Society of Cardiology (FESC). Sprecher der AG Pulmonale Hypertonie im Kindesalter (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V.). AHA Co-Chair, "AHA/ATS Guidelines for Pediatric Pulmonary Hypertension". Task Force Member, ESC/ERS Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Gutachter: Circulation, Circ Imaging, J Clin Invest Promotions- und Habilitationsausschuss, HBRS-Faculty Etablierung des Subzentrum B "Pulmonale Hypertonie im Kindesalter" im Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE) der MHH. Leitung des Pulmonary Vascular Research Center (PVRC) und des "Zentrum für Pulmonale Hypertonie im Kindesalter".

Sasse, Michael (Dr.): Sprecher Pädiatrie Deutsche Sepsis Gesellschaft (DSG). Mitglied wissenschaftliches Komitee des DSG-Kongresses. Vorsitzender Deutscher Rat für Wiederbelebung im Kindesalter. Vorstandsmitglied des Exekutivkomitees des German Resuscitation Council (GRC). Vorsitzender der Arbeitsgruppe Pädiatrie des GRC. Vorstandsmitglied Deutsche Interdisziplinäre Gesellschaft für Intensivmedizin (DIVI). Mitglied Fortbildungskommission. Mitglied des wissenschaftlichen Kommittees des DIVI-Kongresses. Mitglied der Delphi-Kommission der GNPI. Mitglied der Leitlinienkommission Sepsis im Kindesalter der GNPI.

Bertram, Harald (PD Dr.): Mitglied der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK). Mitglied der Arbeitsgemeinschaft „Interventionelle Kinderkardiologie“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK). Multicenter-Studie 'Kopfschmerzen und Migräne nach ASD-Verschluss' der AG Interventionelle Kardiologie der DGPK Europäische Multicenter-Studie 'VSD-Verschluss' mit Nit-Occclud-Spiralen'.

Böthig, Dietmar (PD Dr.): Mitglied der Arbeitsgruppe für die Chirurgie bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern innerhalb der DGTHG (Deutsche Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie) und der DGPK (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V.). Co-Editor und Reviewer: The Thoracic and Cardiovascular Surgeon. Reviewer: European Journal of Cardiothoracic Surgery. Invited key lectures, Japanese Society for the Promotion of Sciences (JSPS), Osaka, Japan.

Seidemann, Kathrin (PD Dr.): Zertifizierte Ausbilderin EPLS und EPILS des European Resuscitation Council. Mitglied der EPILS-Steuerungsgruppe. Mitglied der nationalen Arbeitsgruppe "Arbeitskreis Kinder-Intensivmedizin (AKKI)". Studienbeauftragte für AKKI-Studien an der MHH. Leiterin des Kooperationsprojektes der MHH mit dem Karapitiya-Krankenhaus in Galle/Sri Lanka zum Aufbau der pädiatrischen Intensivmedizin in Sri Lanka.

KINDERHEILKUNDE UND JUGENDMEDIZIN

Kausen, Torsten (Dr.): Reviewer für PLOS one Ambassador der World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) für den deutschsprachigen Raum Mitglied des pädiatrischen Guidelines Sub-Komitees der WSACS Editorial board member der Zeitschrift "Journal of Peritoneum" Mitglied in den Fachgesellschaften: DGKJ, DGPK, DGAI, DEGUM

Schmidt, Florian (Dr.): Studienkoordinator an der MHH der deutschlandweiten Registerstudie "MYKKE - Myokarditis im Kindesalter" des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler e.V.