

## Abteilung Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. med. Armin Wessel

### Forschungsprofil

Die Analyse der kardialen Funktion und Visualisierung der Herzentstehung im frühen embryonalen Herzen im Hinblick auf die Entwicklung von kongenitalen Herzfehlern bilden die beiden Hauptschwerpunkte in der Forschung. In Kooperation mit Ingenieuren am Mechatronik-Zentrum der Universität Hannover haben wir eine neue Klimakammer entwickelt, die unter stabilen Umweltbedingungen mittels eines integrierten Video-Mikroskop-Systems Echtzeitstudien der embryonalen Entwicklung über längere Zeitperioden erlaubt. Durch intensive Kooperation mit Softwareingenieuren und Physikern in Georgia (USA) bzw. Ontario (Kanada) haben wir eine neue Hard- und Software-Lösung (Single-Platform-System) zur quantitativen Analyse der Ventrikel- und Myokardfunktion im frühen embryonalen Herzen entwickelt, das seit Mitte 2005 angewandt wird. In Kollaboration mit dem Risø National Laboratorium, Abteilung Optics und Fluid Dynamics, Roskilde, Dänemark, arbeiten wir an der Entwicklung von neuen bildgebenden Verfahren zur 3- bzw. 4-dimensionalen Visualisierung der embryonalen Entwicklung mittels Optischer Kohärenz Tomographie (OCT). In Zusammenarbeit mit Biophysikern am Institut der Biophysik der Universität Hannover wird die Bedeutung der Gap Junctions für die Erregungsleitung im frühembryonalen Herzen untersucht. Im Weiteren werden in Kooperation mit der Abt. für Anatomie & Embryologie der Universität Göttingen Studien zur Morphogenese von komplexen Herzfehlern mit Links-Juxtaposition der Vorhöfe durchgeführt. In Kollaboration mit Kollegen aus der Abt. Päd. Hämatologie & Onkologie der MHH wurden experimentelle Untersuchungen zur Stammzellforschung begonnen, um im Hühnerembryo in schalenloser Kultur die frühe Differenzierung von Herzmuskelzellen zu studieren.

Klinische Forschungsprojekte der Abteilung konzentrieren sich derzeit auf folgende Themen:

- Evaluation der rechtsventrikulären Funktion mittels Conductance-Technik
- Biokompatibilität kardiovaskulärer Implantate
- Mitwachsende Herzklappen
- Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtraktes bei Patienten mit kongenitalen kardialen Fehlbildungen
- Prospektive, randomisierte Studie zur Wirksamkeit von inline Filtration bei kritisch kranken Kindern
- Chronische Rechtsherzinsuffizienz

- Pulmonale Hypertension
- Nachuntersuchung der Funktion boviner klappentragender Transplantate zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes
- Langzeitverlauf bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom

## Forschungsprojekte

### **Etablierung einer neuen dynamischen 4-D Bildgebung zur Darstellung der Koronargefässentwicklung im embryonalen Herzen mittels hochauflösender Optischer Kohärenz-Tomographie (OCT)**

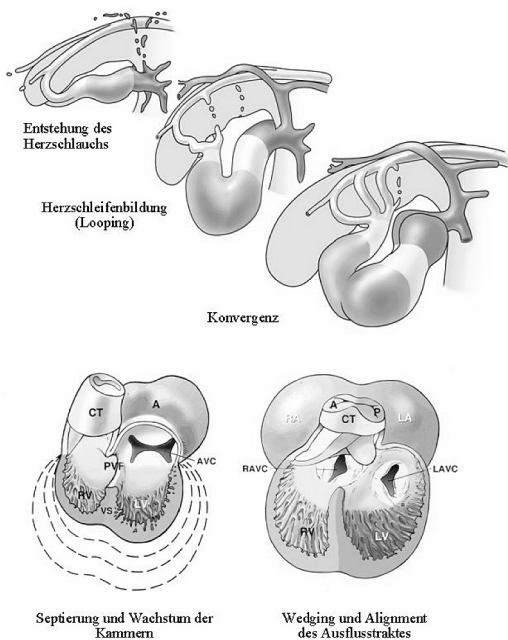
Hintergrund: Embryonale Entwicklung des Koronargefässsystems

Einer der kritischsten, zugleich auch komplexesten Prozesse während der Herzentwicklung ist die Etablierung des koronaren Gefässsystems. So gehen angeborene Herzfehler sehr oft mit Fehlbildungen des koronaren Gefässsystems einher, auch finden sich angeborene Anomalien der Koronargefäße in 0,2–1,2% der Bevölkerung und können mit erheblicher Morbidität und Mortalität assoziiert sein. Auch wenn die grundlegende Morphologie und Ausbreitung der koronaren Gefäße an der Oberfläche des Herzens in vielen Lehrbüchern gut dargestellt ist, sind die Ursachen für Anomalien und Variationen im Anordnungsmuster dieser Gefäße weitgehend unbekannt. Neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet hätten eine bedeutende Tragweite für unser Verständnis und Konsequenzen für die Behandlung von Erkrankungen und Anomalien der koronaren Gefäße des Menschen.

Das Herz ist eines der am stärksten vaskularisierten Organe im Körper; fast alle Herzmuskelzellen stehen in Kontakt mit einem Kapillargefäß. Dies veranschaulicht die enorme Gefässdichte, die zur Eigenversorgung des Herzens erforderlich ist, aber nicht genau zu beziffern ist. Dabei ist erstaunlich, dass von allen Zellen, die das koronare Gefässsystem des Herzens ausbilden, nicht eine einzige Zelle vom Herzen selber „entspringt“. In der Tat entstammen alle Zellen, die das koronare Gefässsystem des Herzens ausmachen, ursprünglich extrakardialen Gewebsanlagen. Sie gelangen in das Herz und differenzieren sich erst dann in Blutgefäße, wenn sie im Herzen angekommen sind. Und all das passiert, ohne dass je ein Anschluss an das im Lumen des Herzschlauchs fließende Blut besteht. Das Herz pumpt bereits in frühen Stadien der Embryonalentwicklung und initiiert einen systemischen Blutfluss im Körper und Dottersack. Weil das Herz das erste Organ ist, das eine aktive Funktion im Embryo aufnimmt, geht man davon aus, dass die normale kardiale Entwicklung und Funktion für das ordnungsgemäße Wachstum anderer Strukturen unerlässlich ist. Das Herz muss also, während es sich selber entwickelt, den Embryo mit Blut versorgen und die Pumpkapazität den Erfordernissen entsprechend kontinuierlich erhöhen.

Der initial lineare Herzschlauch besteht aus zwei epithelialen Zellschichten, dem Myokard und dem Endokard, die durch die Herzgallerte voneinander getrennt sind. Während der Herzschleifenbildung bilden sich das atriale und ventrikuläre Myokard aus und beginnen, die Aussenkrümmung des Herzens zu formen (Abb. 1). In diesen frühen Stadien der embryonalen

Herzentwicklung (linearer Herzschlauch – Herzschleife) existiert aber noch keine koronare Zirkulation, so dass die Versorgung der Wand (Endo- und Myokard) über das im Lumen des Herzschlauchs fließende Blut erfolgt. Die zunehmende Grösse des schlagenden Herzens erfordert kontinuierlich mehr Sauerstoff. Weil der Austausch über Diffusion nur an der inneren myokardialen Oberfläche stattfinden kann, findet zunächst die erste Adaptation in Form einer Vergrößerung der endokardialen Oberfläche durch Aufbau einer ventrikulären Trabekulierung statt. Hierbei wird durch Ausbau eines sinusoidalen Systems die Diffusionsdistanz minimiert. Aber mit der Entwicklung des kompakten Myokards wird auch dieses sinusoidale System zunehmend insuffizient und leitet damit den nächsten Adaptationsschritt ein, welcher erst später in der Entwicklung deutlich wird: die Etablierung eines koronaren Gefässsystems, die eine ausreichende Zufuhr mit Sauerstoff und Nährstoffen aufrechtzuerhalten soll.

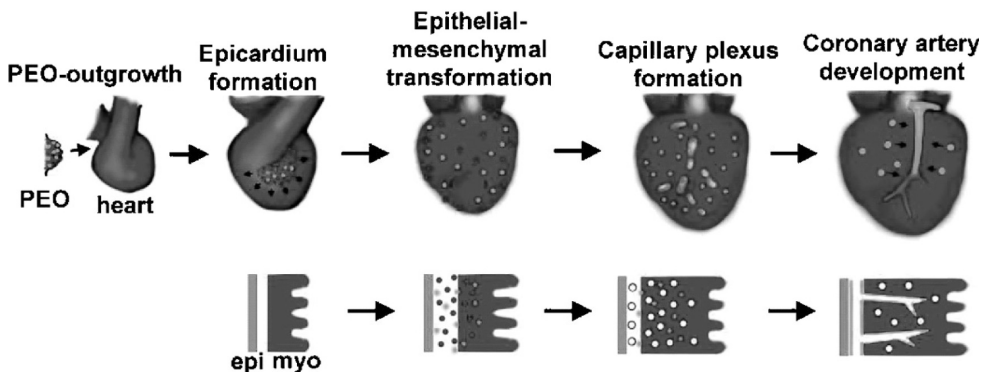


**Abb. 1:** Die wichtigsten Entwicklungsschritte des Herzens von einem singulären geraden Herzschlauch zu einem komplexen Organ. Aus: Yelbuz et al., Z Kardiologie. 2004 Aug;93(8):583-94.

Woher stammen die KoronargefäÙe und ihre Vorläuferzellen ?

Früher wurden die KoronargefäÙe als Aussprossungen der Wand der Aortenwurzel erachtet. Die Leidener Gruppe um A. Gittenberger de-Groot erbrachte vor nunmehr 15 Jahren den Beweis, dass die KoronargefäÙe nicht aus der Aorta entstehen. Vielmehr organisieren sich diese Vorläuferzellen der Koronarien unterhalb des Epikards selbst und bilden dann einen GefäÙplexus, der erst in späteren Stadien den Anschluss an die Aorta sucht und findet. Daten aus sowohl morphologischen Analysen als auch sog. Tracing-Experimenten mit Zelllinien stützen die Hypothese, dass das koronare GefäÙsystem durch einen Vaskulogenese-Prozess entsteht und seine Entwicklung im Wesentlichen von der epikardialen Entwicklung abhängt.

Das Epikard stammt aus einem extrakardialen Ort, dem proepikardialen Organ (PEO), einer Ausstülpung des Septum transversum (Abb. 2). Das proepikardiale Organ haftet im Stadium 16-18 nach Hamburger Hamilton (= Tag 2 ½-3) im Hühner- bzw. Wachtelembryo der dorsalen Seite des atrioventrikulären Sulcus an. Nach dieser Anhaftung beginnen epikardiale Zellen sich zu vermehren und wandern dann vom proepikardialen Organ nach kranial, um das Herz vom Sinus Venosus bis zum Ausflusstrakt einzuwickeln. Schliesslich wird das embryonale Herz von einem Netz von Epikardzellen umhüllt. Zwischen dem Epikardnetz und dem Myokard bildet sich dann ein sog. transitorisch-mesenchymales Gewebe aus. Es gilt nun als gesichert, dass diese Vorläuferzellen vom Leber Primordium über das sog. Proepikardiale Organ (PEO) in das subepikardiale Mesenchym einwandern und später das Endothel der Koronararterien bilden (Angioblasten). Die glatten Muskelzellen und Perizyten-Vorläuferzellen



**Abb. 2:** Entwicklung des koronaren Gefäßsystems. Die Zellwanderungen vom proepikardialen Organ (PEO) zum und über dem Herzen sind im oberen Teil des Bildes, die Migration der mesenchymalen Zellen vom Epikard zum Myokard im unteren Teil des Bildes gezeigt. Aus: Reese et al., Circ Res. 2002 Nov 1;91(9):761-8.

hingegen, die später die übrigen Wandschichten aufbauen, wandern direkt vom PEO zum Epikard, unterliegen dann aber hier einer sog. Epikardial-Mesenchymalen Transformation (EMT), um das subepikardiale Mesenchym zu formieren. Sobald die endothelialen Zweige des koronaren vaskulären Plexus im Bereich des Sinus venosus Anschluss an das aortale Lumen gefunden haben, kann die Versorgung des sich entwickelnden Myokards von der Diffusion vom Lumen des Herzschlauchs nun zur aktiven Versorgung des Herzens durch die Koronargefäße umgeschaltet werden.

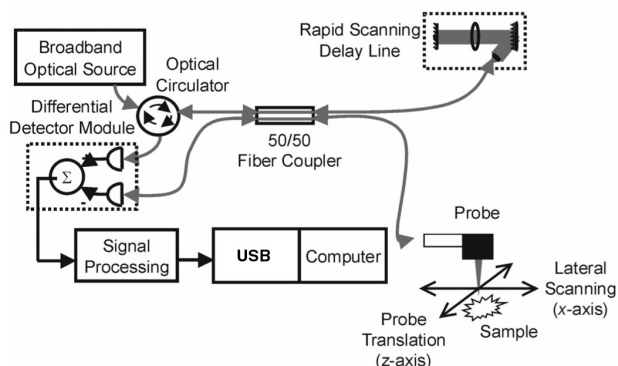
Dann ändert sich das Perfusionsmuster der Koronargefäße: Statt langsamen venösen Flusses strömt Blut aus der Aorta mit hoher Geschwindigkeit und Pulsation in das neue Gefäßgebiet. Die plötzliche Perfusion des Plexus mit pulsatilem Hochdruck führt so zu drastischen hemodynamischen Veränderungen mit nachfolgender Arterialisierung dieses Gefäßnetzes.

Gerade weil die Entstehung der Koronararterien aus einer präzise instrumentierten Serie von molekularen und morphogenetischen Ereignissen und Prozessen besteht, können kleinste

Störungen dieser Prozesse zu angeborenen Anomalien der Koronargefäße mit katastrophalem Ausgang führen.

Aktuelle Herausforderung: 3-dimensionale Visualisierung der Koronargefässentwicklung über längere Zeitperioden (3-D + Zeit → 4-D Bildgebung)

In der Vergangenheit wurden eine Reihe unterschiedlicher bildgebender Verfahren (wie z.B. Lichtmikroskopie, Ultraschall, konfokale und Raster-Elektronenmikroskopie) angewandt, um die komplexe embryonale Herzentwicklung zu visualisieren. Viele dieser Methoden haben jedoch Limitationen, die die Untersucher häufig zwingen, die kardialen Phänotypen durch postmortale histopathologische Untersuchungen zu analysieren. Das Hauptproblem mit histologischen Schnitten ist das, dass abnorme morphologische Veränderungen nicht genau und klar identifiziert und eingeschätzt werden können, weil es sehr schwer ist, z.B. eine 3-dimensionale Struktur wie das „Herz“ in 2-dimensionalen Schnitten allein abzubilden. Bedingt durch Gewebedehydratation, Schrumpfung, Dehnung und Ausstreckung während der Aufarbeitung weisen histologische Schnitte häufig technische Artefakte, die die Beurteilung von Details der korrekten Anatomie und Pathomorphologie erschweren können.



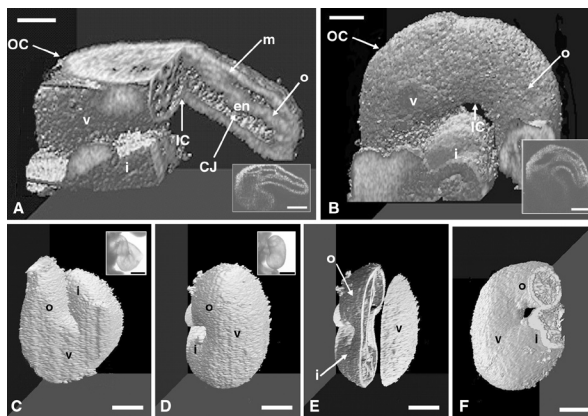
**Abb. 3:** Schema eines OCT systems, wie sie von Yelbuz et al., Circulation. 2002 Nov 26;106(22):2771-4, genutzt wurde und auch für dieses Forschungsvorhaben etabliert werden wird.

Diese Probleme der konventionellen Analyse der Herzentwicklung warfen zwangsläufig die Notwendigkeit auf, schnelle, sensitive, nicht destruirende und nicht-invasive Bildgebungsmethoden zu entwickeln, mit denen das Herz in 3 Dimensionen abgebildet werden kann, um so mehr Einblick in die komplexen Prozesse der normalen und pathologischen Herzentwicklung zu gewinnen. Aufgrund des hohen experimentellen Aufwandes und der beschränkten technischen Möglichkeiten konnte bis jetzt weder eine dynamische Visualisierung der Koronargefässentwicklung im embryonalen Herzen noch eine 3-dimensionale Rekonstruktion dieses komplexen Prozesses realisiert werden. Eine neue, hochauflösende Bildgebung, die Optische Kohärenz-Tomographie (OCT), kann für die Realisierung dieses Vorhabens neue Möglichkeiten eröffnen. Daher soll im Folgenden diese Technik, die wir an der MHH etablieren (und in Zukunft weiterentwickeln) wollen, kurz vorgestellt werden: Hochauflösende Optische Kohärenz-Tomographie (OCT)

Die Optische Kohärenz-Tomographie ist eine echo-basierte Bildgebungstechnik, die die Laufzeit von rückreflektiertem Licht misst, in dem eine sog. niedrig-kohärente Interferometrie benutzt wird (Abb. 3). Unter Anwendung von infrarotnahen Lichtquellen erreicht die OCT Bildauflösungen von 10 bis zu 30  $\mu\text{m}$  und eine Tiefenpenetration von wenigen Millimetern. Mit neueren, noch sehr teuren und in der Entwicklung befindlichen sog. ultrahochauflösenden Echtzeit OCT-Systemen sollen in Zukunft Auflösungen unter 5  $\mu\text{m}$ -Bereich möglich werden. Seit ihrer Einführung im Jahre 1991 wurde die OCT zur Bildgebung in semitransparentem (z.B. anteriores Segment und Kornea des Auges) und in hochlichtstreuendem (z.B. Retina, sublinale Strukturen des Gastrointestinaltraktes) Gewebe eingesetzt. Auch werden Katheter-basierte OCT-Systeme entwickelt, um in der klinischen Diagnostik atherosklerotische Plaques der Herzkranzgefäße abzubilden.

Das hochauflösende OCT-System hat drei Haupteigenschaften:

1. Eine infrarotnahe Breitband-Halbleiter Lichtquelle sichert die Illumination der Probe (z.B. Gewebe/Embryo).
2. Das System nutzt einen sog. fiberoptischen Michelson-Interferometer für die zeitliche Verzögerung/Abbremsung des rückreflektierten Anteils vom Licht.
3. Für die Generierung einer sog. A-scan-Acquisitionsrate von 4 kHz wird im Rahmen der schnellen Abtast-Verzögerung eine Femto-laser-Pulstechnologie genutzt. Die sog. B-scans entstehen durch das laterale Abtasten der Probestrahls mit einem auf einem Galvanometer montierten Spiegel. Volumenabtastung erfolgt durch mechanische Translation der Probe entlang der z-Achse auf einem präzisen Mikrometerpositionierungstisch.



**Abb. 4:** 3-dimensionale OCT-Bildgebung des frühen embryonalen Hühnerherzens. Für die detaillierte Bildlegende siehe Yelbuz et al., *Circulation*. 2002 Nov 26;106(22): 2771-4. Bar = 0.100 mm (A), 0.150 mm (B), und 0.250 mm (C-F).

In der Grundlagenforschung sind ebenfalls Experimente durchgeführt worden, die die prinzipielle Anwendung der OCT für die Darstellung des AV-Knotens unter Beweis gestellt haben. Auch hat bereits die Farbdoppler-OCT (CD-OCT) Anwendung gefunden, um die Flusshämodynamik im Herzen des *Xenopus laevis* zu quantifizieren. Yelbuz et al. konnten in 2002 erstmals Bilder des sich entwickelnden Hühnerembryoherzens in frühen und späteren Stadien der Herzschleifenbildung zeigen, die mit OCT generiert wurden (Abb. 4). Die mit

OCT gewonnenen Bilder wiesen eine fast exakte Übereinstimmung mit der Histologie auf Mikrometerebene auf. Es wurde zuverlässig demonstriert, dass die OCT auch die kardiovaskuläre Anatomie in 3-D zuverlässig abbilden kann. Nicht zuletzt bietet diese Technik ferner die Möglichkeit, in vivo-Bilder des schlagenden embryonalen Herzens zu gewinnen.

Als eine kostengünstige, nicht-invasive und nicht-destruierende Bildgebungstechnik bietet die OCT viele Vorteile, die sie zu einer leistungsfähigen und zukunftssträchtigen Technik zur Visualisierung der Herzentwicklung machen. Eine Darstellung der Koronargefäße mit dieser Technik ist bis jetzt nicht erfolgt. Dabei ist die OCT zur Darstellung kleinster kardialer Strukturen hervorragend geeignet.

Bei der Darstellung von Entwicklungsphänomenen sind Zeitrasterstudien weit verbreitet und bilden eine nützliche Methode, um komplizierte Vorgänge und Prozesse besser zu verstehen, da sie bewegte Bilder produzieren, die lange Perioden der Entwicklung komprimieren. Die Arbeitsgruppe um PD Dr. med. T.M. Yelbuz (MHH) hat mit Förderung der Braukmann-Wittenberg-Stiftung und in Zusammenarbeit mit Ingenieuren des Mechatronik-Zentrums der Universität Hannover ein neues Bildgebungs- und Analysesystem, das in einer neu konstruierten Klimakammer („Environmental Chamber“) das Studium der Herzentwicklung über längere Zeitperioden bis zu 145 Stunden erlaubt, entwickelt und kürzlich etabliert (für Details siehe Forschungsbericht 2004 der Abteilung). Dieses System kann im Rahmen dieses Forschungsvorhabens voll genutzt, und - mit der hochauflösenden OCT-Technologie um eine weitere Dimension (3-D) ergänzt – speziell auch für die dynamische Visualisierung der Koronargefäßentwicklung eingesetzt werden. Ferner kann die Farbdoppler-OCT (CD-OCT) als funktionelle Erweiterung der OCT (analog zur Dopplerfluss-Bildgebung mittels Ultraschall) in diesem Forschungsvorhaben insbesondere zur Visualisierung der Hämodynamik in embryonalen Koronargefäßen eingesetzt werden.

Die primären Ziele dieses Forschungsvorhabens sind:

1. Etablierung einer neuen dynamischen 4-dimensionalen Bildgebung zur Darstellung der Koronargefäßentwicklung im embryonalen Herzen mittels hochauflösender Optischer Kohärenz-Tomographie (OCT)

Die OCT-Arbeitsgruppe am Center for Biomedical Optics des Risø National Laboratoriums, Abteilung Optics und Fluid Dynamics, in Roskilde, Dänemark, ist die führende und z.Z. einzige Institution in Europa, die ein für dieses Projekt geeignetes OCT-Gerät herstellen kann. Wir werden ein solches System von dem o.g. Labor kaufen und für unsere Bedürfnisse adaptieren und in unserem Forschungslabor aufstellen lassen. Hier wird das System zunächst an explantierten embryonalen Hühnerherzen am 9. bzw. 10. Bebrütungstag (das ist der Zeitpunkt, zu dem die Herz- und Koronargefäßentwicklung abgeschlossen ist) getestet und im Hinblick auf Bildqualität, Eindringtiefe und Auflösungsvermögen überprüft werden. Nach diesen initialen Machbarkeitsstudien soll dann zunächst vom 9. bzw. 10. Bebrütungstag (BT) beginnend die Darstellung der Koronargefäße erfolgen. Später werden jüngere Herzen bis zum 4. bzw. 5. BT untersucht. Nach Abschluss dieser experimentellen Serie an explantierten



Herzen folgt dann die Darstellung des koronaren Gefäßsystems am schlagenden Herzen. Diese Untersuchungen erfolgen noch ausserhalb der Klimakammer zu definierten Zeitpunkten, um die technischen Möglichkeiten und Grenzen des Systems zu testen.

Nachdem diese Phase abgeschlossen ist, erfolgt mit Hilfe unserer kooperierenden Ingenieure am Mechatronik-Zentrums der Universität Hannover die Integration des OCT-Systems in die von uns entwickelte und etablierte Klimakammer, um unter kontrollierten Bedingungen mit stabiler Temperatur- und Luftfeuchterege lung die Koronargefässentwicklung in frühen Stadien um den 4. BT beginnend über längere Perioden bis zum 9. bzw. 10. BT 3-dimensional darzustellen. Während dieser laufenden Experimente soll zugleich von der Farbdoppler-OCT-Technik Gebrauch gemacht und die Hämodynamik in den embryonalen Koronargefässen studiert und erstmals 3-dimensionaal visualisiert werden. Alle Experimente erfolgen in Hühnerembryonen in „schalenloser Kultur“.

2. Produktion von Koronargefässanomalien durch experimentelle Manipulationen in frühen Stadien der embryonalen Entwicklung, um mit 3-dimensionaler OCT einen genaueren Einblick in die dynamischen Entstehungsmechanismen dieser Fehlbildungen zu bekommen

Konotrunkale Anomalien des Herzens sind oft mit Fehlbildungen des koronaren Gefäßsystems vergesellschaftet. Da die Ablation der kardialen Neuralleiste im Hühnerembryo als klassisches Tiermodell, gut reproduzierbar, eine weites Spektrum von Koronaranomalien generiert, soll zur Produktion von Koronargefässanomalien durch experimentelle Manipulationen in erster Linie dieses Modell herangezogen werden. Darüber hinaus ist bekannt, dass lang anhaltender Hochdruck zu einer insuffizienten Entwicklung der Koronargefässe führt. Daher soll in einem weiteren experimentellen Model im Hühnerembryo mit Abschnürung des Ausflusstraktes in frühen Stadien der Herzentwicklung und der dadurch bedingten Produktion von Hochdruck in den herznahen Gefässen die Koronargefässentwicklung manipuliert werden. Analog zu den oben im ersten Ziel erläuterten Experimenten soll dann in dieser Gruppe die pathologische Formation und Entwicklung des koronaren Gefäßsystems mit OCT in 3-D dargestellt werden.

Kooperationspartner in diesem Forschungsvorhaben sind:

Peter Anderson, PhD, Senior Scientist Lars Thrane, MSc, PhD, Scientist und Finn Pedersen, Research Technician, Risø National Laboratorium, Optics and Fluid Dynamics Department, Roskilde, Dänemark. Prof. Dr.-Ing. Bodo Heimann (Geschäftsführender Leiter des Mechatronik-Zentrums der Universität Hannover) und seine Mitarbeiter Dipl.-Ing. O. Hornung, Dipl.-Ing. Holger Blume und Dipl.-Ing. Stephan Baron. PD. Dr. med. J. Männer, Abt. für Anatomie & Embryologie der Universität Göttingen. Beteiligte Mitarbeiter aus der Abt. Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin der MHH: Dr. med. Kambiz Norozi, Petra Wübbolt-Lehmann, und Prof. Dr. med. Armin Wessel.

■ Projektleiter: PD Dr. med. Talât Mesud Yelbuz;Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung.



## Weitere Forschungsprojekte

### Geförderte Projekte

#### **Evaluation der rechtsventrikulären Funktion mittels Conductance-Technik (Experimentelle und klinische Studie)**

■ Projektleiter: OA Dr. H. Bertram, Dr. C. Beck. Kooperation mit Prof. Kramer, Abt. Kinderkardiologie und Biomedizinische Technik Universität Kiel. Förderung: Förderverein Deutsche Kinderherzzentren St. Augustin.

#### **Biokompatibilität kardiovaskulärer Implantate (Experimentelle Studie)**

■ Projektleiter: OA Dr. H. Bertram. Kooperation mit Medimplant Hannover, Tierärztliche Hochschule Hannover, und Kinderkardiologie, Universität Göttingen. Förderung: Industrie.

#### **Mitwachsende Herzklappen (Experimentelle Studie)**

■ Verantwortlicher Mitarbeiter: OA Dr. D. Böthig. Kooperation mit Prof. A. Haverich (Projektleiter), THG der MHH und Dr. T. Breymann, Abteilung THG der MHH, Leiter des Bereichs Kinderherzchirurgie. Förderung: Förderung: Deutscher Kinderherzzentren.

#### **Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtraktes bei Patienten mit kongenitalen kardialen Fehlbildungen (Klinische/Experimentelle Studie)**

■ Verantwortlicher Mitarbeiter: OA Dr. D. Böthig. Kooperation mit Dr. T. Breymann (Projektleiter), Abteilung THG der MHH, Leiter des Bereichs Kinderherzchirurgie; Förderung: Industrie.

#### **E-Learning für Kinderherzchirurgie**

■ Verantwortlicher Mitarbeiter: OA Dr. D. Böthig. Kooperation mit Dr. T. Breymann (Projektleiter), Abteilung THG der MHH, Leiter des Bereichs Kinderherzchirurgie. Förderung: Preussag-AG.

#### **CD mit multimedialer Illustration von Contegra-Implantationstechniken.**

■ Verantwortlicher Mitarbeiter: OA Dr. D. Böthig. Kooperation mit Dr. T. Breymann (Projektleiter), Abteilung THG der MHH, Leiter des Bereichs Kinderherzchirurgie. Förderung: Fa. Medtronic, Minneapolis, USA.

#### **Prospektive, randomisierte Studie zur Wirksamkeit von inline Filtration bei kritisch kranken Kindern (Klinische Studie)**

■ Projektleiter: OA Dr. M. Sasse. Förderung: Firma PAL und B. Braun.

#### **Auswirkungen von Infusionspartikeln auf menschliche Zelllinien (Experimentelle Studie)**

■ Verantwortlicher Projektleiter: OA Dr. M. Sasse. Kooperation mit dem Fraunhofer Institut Hannover, Abt. Immunologie und Allergologie. Förderung: Firma PAL und B. Braun.

### **Laufende Projekte ohne externe Förderung**

#### **Chronische Rechtsherzinsuffizienz (Klinische Studie, multizentrisch)**

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Wessel. Kooperation mit dem Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler“ (Sprecher: Prof. Dr. med. P. Lange, Deutsches Herzzentrum Berlin).

#### **Pulmonale Hypertension (Klinische Studie, multizentrisch)**

■ Projektleiter: OA Dr. H. Bertram. Kooperation mit dem Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler“ (Sprecher: Prof. Dr. med. P. Lange, Deutsches Herzzentrum Berlin).

#### **Nachuntersuchung der Funktion boviner klappentragender Transplantate zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (Klinische Studie)**

■ Projektleiter: OÄ Frau Dr. S. Lohrmann, OA Dr. D. Böthig. Kooperation mit Dr. T. Breyermann, Abteilung THG der MHH, Leiter des Bereichs Kinderherzchirurgie.

#### **Langzeitverlauf bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom (Klinische Studie)**

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Wessel

### **Im Aufbau befindliche Projekte (noch) ohne externe Förderung**

#### **Die Bedeutung der Gap Junctions für die Erregungsleitung im frühembryonalen Hühnerherzen (Grundlagenforschung)**

■ Projektleiter: Dr. med. Kambiz Norozi. In Kooperation mit PD Dr. rer. nat. Anaclet Ngezahayo, Instituts für Biophysik der Universität Hannover sowie Dipl. -Ing. Jörg Viering, Abteilung Mechanik der Forschungswerkstätten der Medizinischen Hochschule Hannover.

#### **Stem cell research related to early cardiac muscle differentiation (Grundlagenforschung)**

■ Projektleiter: Dr. med. Kambiz Norozi. In Kooperation mit Wheng Zheng, PhD, Scientist, Abt. für Päd. Hematologie & Onkologie der MHH.

### **Originalpublikationen**

**Boethig D**, Thies WR, Hecker H, Breyermann T. Mid term course after pediatric right ventricular outflow tract reconstruction: a comparison of homografts, porcine xenografts and Contegras. Eur J Cardiothorac Surg. 2005 Jan;27(1):58-66.

Kaulitz R, Ziemer G, Rauch R, Girisch M, **Bertram H**, **Wessel A**, Hofbeck M. Prophylaxis of thromboembolic complications after the Fontan operation (total cavopulmonary anastomosis). J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Mar;129(3):569-75.

**Norozi K**, Buchhorn R, Kaiser C, Hess G, Grunewald RW, Binder L, **Wessel A**. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of right ventricular dysfunction in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2563-70.

**Norozi K**, Gravenhorst V, Hobbiebrunken E, **Wessel A**. Normality of cardiopulmonary capacity in children operated on to correct congenital heart defects. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 Nov;159(11):1063-8.

**Norozi K**, Buchhorn R, Alpers V, Arnhold JO, **Schoof S**, Zoega M, Geyer S, **Wessel A**. Relation of systemic ventricular function quantified by myocardial performance index (Tei) to cardiopulmonary exercise capacity in adults after Mustard procedure for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. 2005 Dec 15;96(12):1721-5.

Partsch CJ, Siebert R, Caliebe A, Gosch A, **Wessel A**, Pankau R. Sigmoid diverticulitis in patients with Williams-Beuren syndrome: relatively high prevalence and high complication rate in young adults with the syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005 Aug 15;137(1):52-4.

Schnakenberg E, Mehles A, Cario G, Rehe K, **Seidemann K**, Schlegelberger B, Elsner HA, Welte KH, Schrappe M, Stanulla M. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and susceptibility to pediatric acute lymphoblastic leukemia in a German study population. *BMC Med Genet*. 2005 May 27;6:23.

**Seidemann K**, Zimmermann M, Book M, Meyer U, Burkhardt B, Welte K, Reiter A, Stanulla M. Tumor necrosis factor and

lymphotoxin alfa genetic polymorphisms and outcome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma: results from Berlin-Frankfurt-Munster Trial NHL-BFM 95. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8414-21.

Stanulla M, **Seidemann K**, Schnakenberg E, Book M, Mehles A, Welte K, Schrappe M, Reiter A. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and risk of pediatric non-Hodgkin lymphoma in a German study population. *Blood*. 2005 Jan 15;105(2):906-7.

**Tutarel O**, **Norozi K**, Hornung O, **Orhan G**, **Wubbolt-Lehmann P**, **Wessel A**, **Yelbuz TM**. Images in cardiovascular medicine. Cardiac failure in the chick embryo resembles heart failure in humans. *Circulation*. 2005 Dec 13;112(24):e352-3.

**Wermter BJ**, **Sasse M**, **Wessel A**. Inhalte und Ausbildung nach den Internationalen Leitlinien 2000 mit dem »European Paediatric Life Support-Kurs (EPLS)«. *Kinder- und Jugendmedizin* 2005; 5: 16-20.

Woessmann W, **Seidemann K**, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I, Ludwig WD, Klingebiel T, Graf N, Gruhn B, Juergens H, Niggli F, Parwaresch R, Gadner H, Riehm H, Schrappe M, Reiter A; BFM Group. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*. 2005 Feb 1;105(3):948-58.

**Buchbeiträge, Monographien, Herausgeberschaft von Büchern**

**A. Wessel**. Mitherausgeber des Buches „Arzneimitteltherapie und Ernährung im

Kindesalter. Hinweise und Tips für Klinik und Praxis. Von Tobias Ankermann, Rainer Pankau, Armin Wessel. 276 Seiten - Wissenschaftliche Verlagsges. 2. Auflage, 2005. ISBN: 3804715575.

**TM Yelbuz.** Analyse der kardialen Funktion und Visualisierung der Herzentstehung im frühen embryonalen Herzen im Hinblick auf die Entwicklung von kongenitalen Herzfehlern. In: Lebendige Wissenschaft - Spitzenforschung Herz-Kreislaufmedizin. Auszeichnungen, Fördermöglichkeiten und Innovationen in der Medizin. Hrsg. ALPHA Informations GmbH, Lambertheim, September 2005, ISBN: 1861-4620; pp 102-109.

### Abstracts

2005 wurden insgesamt 7 Abstracts publiziert.

### Wissenschaftspreise

Dr. med. H. Bertram, OA und Leiter des Herzkatheterlabors der Abt. Pädiatrische Kardiologie & Intensivmedizin der MHH, zusammen mit C. Jux, P. Wohlsein, M. Brüggemann und T. Paul: Sonderpreis Innovation 2005 der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, dotiert mit 3000 Euro, für die Arbeit „Interventional ASD closure using a totally bioresorbable occluder matrix – Development and pre-clinical evaluation of the BioSTAR device“, vergeben im Oktober 2005 auf der 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Prof. Dr. A. Wessel: im Oktober 2005 in Weimar zum Vizepräsidenten der Deutschen

Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie gewählt; - im März 2005 in den Wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Herzstiftung e. V. berufen; Gutachter für die Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung eV. (DGK); Gutachter der Fachjournale Genetics in Medicine, Wiener Medizinische Wochenschrift, European Journal of Neurology und American Journal of Cardiology.

PD Dr. med. T.M. Yelbuz: Gutachter des Fachjournals Optic Express.

Dr. med. K. Norozi: Gutachter des Fachjournals American Journal of Cardiology.

Dr. med. D. Böthig: Gutachter des Fachjournals European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.