

Zentrum Kinder und Jugendmedizin **ABTEILUNG PÄDIATRIE III MIT SCHWERPUNKT
PÄDIATRISCHE KARDIOLOGIE UND INTENSIVMEDIZIN**

Centre for Child and Adolescent Health **DEPARTMENT OF PAEDIATRICS III WITH FOCUS ON
PAEDIATRIC CARDIOLOGY AND INTENSIVE CARE MEDICINE**

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Thomas Paul

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Paul, Thomas Prof. Dr. med. tpaul@gwdg.de 39-6203

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Jux, Christian	Dr. med.	cjux@gwdg.de	39-6101
Kriebel, Thomas	Dr. med.	tkriebe@gwdg.de	39-6262
Möller, Oliver	Dr. med.	omoelle1@gwdg.de	39-6224
Sigler, Matthias	Dr. med.	msigler@gwdg.de	39-6224
Steinmetz, Michael	Dr. med.	msteinm@gwdg.de	39-6918

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Entwicklung und prä-klinische Testung von biodegradierbaren Implantaten für die Therapie von angeborenen Herzscheidewanddefekten
- ▶ Biokompatibilitätsuntersuchungen von kardio-vaskulären Implantaten
- ▶ Therapie von Atemwegsstenosen im Kindesalter durch metallische Gefäßstents
- ▶ Metabolische Modulation und molekulare Regulation des kardialen Energiestoffwechsels bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern
- ▶ Auswirkungen der Cryoenergieapplikation auf das wachsende Myokard

Research Foci

- ▶ Development and Pre-Clinical Evaluation of Biodegradable Implants for the Treatment of Congenital Septal Defects
- ▶ Biocompatibility Screening of Cardiovascular Implants
- ▶ Therapy of Airway Stenosis with Metal Stents in Infants and Children
- ▶ Metabolic Modulation and Molecular Regulation of Cardiac Energy Metabolism in Children with Cyanotic Heart Disease
- ▶ Influence of Cryoenergy Application at Growing Myocardium

Einleitung

Die Aufgaben der Abteilung Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin liegen in Forschung, Lehre und Krankenversorgung. Die Forschung befasst sich mit fünf übergeordneten Themenschwerpunkten.

Erster Hauptschwerpunkt ist die Entwicklung und prä-klinische Testung von biodegradierbaren Implantaten für die Therapie von angeborenen Herzscheidewanddefekten. Dies beinhaltet die Entwicklung eines solchen Implantates, die biomechanische Testung, der Einsatz im Tierversuch und schließlich die Implantation des Endprodukts beim Menschen. Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellen die Biokompatibilitätsuntersuchungen von kardiovaskulären Implantaten dar. Hier hat sich das Forschungslabor der Abteilung als Referenzzentrum für den deutschsprachigen Bereich zur Einsendung von kardiovaskulären Implantaten profiliert. Hauptgegenstand der Untersuchung sind die Reaktionen der Gefäßoberfläche, hier insbesondere die Intimarreaktion sowie die inflammatorischen Reaktionen. Auf der Grundlage dieser Untersuchungen sollte es möglich sein, hier zukünftig entsprechende Implantate mit abgeschwächter Gefäßreaktion zu entwickeln. Der Arbeitsschwerpunkt Kinderintensivmedizin beschäftigt sich mit der Therapie von Atemwegsstenosen im Kindesalter. Hier hat sich aufgrund klinischer Untersuchungen gezeigt, dass die Implantation von Metallstents in die Atemwege ein Überleben der kritisch kranken Kinder ermöglicht. Langzeitfolgen sind jedoch u.a. eine Re-Stenose aufgrund der Ausbildung von Granulationsgewebe. Ziel der Untersuchungen ist z.Zt., ob die Verwendung von immunmodulatorisch beschichteten Stents mit einer geringergradigen Bindegewebsreaktion einhergeht. Der Schwerpunkt Herzinsuffizienz untersucht die metabolische Modulation und molekulare Regulation des kardialen Energiestoffwechsels bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern. Schließlich ist die Elektrophysiologie ein weiterer klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt der Abteilung. Aktuell erfolgen hier zurzeit tierexperimentelle Untersuchungen unter dem Aspekt der Auswirkung der Cryoenergieapplikation auf das wachsende Myokard. Hauptaugenmerk ist hier die Läsionsbildung unter Einbeziehung der Coronararterien.

Preface

The department of Paediatrics III with Focus on Paediatric Cardiology and Intensive Care Medicine is devoted to research, training and education, and patient care. The research encompasses five major topics.

The first major project is the development and pre-clinical evaluation of biodegradable implants for the treatment of congenital septal heart defects. This includes the development of such an implant, biomechanical testing, evaluation in an animal model, and finally the implantation of the resulting device in humans. A further major topic is the biocompatibility screening of cardiovascular implants. In this respect, the research laboratory of the department has acquired the status of a reference centre for evaluation of cardiovascular ex-

plants in the German speaking countries. Major emphasis after the technical work-up is put on the reactions of the vascular surface, in particular intimal and inflammatory reactions. On the basis of these investigations it should then be possible to develop optimised cardiovascular implants in the future. The main research focus of the paediatric intensive care medicine is concerned with the therapy of airway stenoses in childhood. Clinical studies have demonstrated that a survival of critically ill children is possible after implantation of metal stents in the severely stenotic airway. However, long-term side effects occur e.g. as restenosis due to granulation tissue. The objective of the investigations at the present time is, if the implantation of stents with immune modulatory coatings results in an attenuated tissue reaction. The research project heart failure studies the metabolic modulation and the molecular regulation of the cardiac energy metabolism in children with cyanotic heart defects. Finally, electrophysiology is another principle clinical and scientific interest of the department. Presently, we are investigating in an animal model the effects of cryoenergy application at growing myocardium. The main emphasis is put on lesion formation with regard to the adjacent coronary arteries.

1. Entwicklung und prä-klinische Testung von biodegradierbaren Implantaten für die Therapie von angeborenen Herzscheidewanddefekten

Der katheter-interventionelle Verschluss („Schirmchenverschluss“) von angeborenen Vorhofseptumdefekten hat sich als klinische Routine etabliert. Eine vergleichbare Entwicklung ist für die Behandlung von Ventrikelseptumdefekten absehbar. Gegenwärtig verfügbare Schirmchensysteme zum interventionellen Septumdefektverschluss stellen permanente Implantate aus Kunststoff und Metall dar, die bei kindlichen Patienten für die zu erwartende Lebenserwartung für 7 bis 8 Jahrzehnte im Organismus verbleiben und über diesen Zeitraum das Potential für Komplikationen (wie Infektionen, Thromboembolien, Reibungsläsionen, Metallrahmenbrüche und Rhythmusstörungen) bieten. Zudem wird ein im späteren Leben eventuell notwendiger transeptaler Zugang zum linken Herzen durch das Implantat erschwert.

Im Laufe der letzten Jahre ist es der Arbeitsgruppe in Kooperation mit einem Industriepartner gelungen, die Verschlussmatrix der Schirmchensysteme durch eine biodegradierbare Kollagenmatrix zu ersetzen (BioSTAR® System). In tierexperimentellen Untersuchungen konnte nach Einsatz dieser neuartigen Verschlussysteme die Resorption von ca. 90% des Implantatmaterials über den Zeitraum von 2 Jahren nachgewiesen werden. Eine im Mai 2006 abgeschlossene erste klinische Studie belegt die Sicherheit und Effektivität des neu entwickelten Systems.

Weitere Forschungsarbeiten der Arbeitsgruppe konzentrieren sich gegenwärtig auf die Entwicklung eines vollständig resorbierbaren Schirmgerüsts mit verbesserten mechanischen Eigenschaften.

1. Development and Pre-Clinical Evaluation of Biodegradable Implants for the Treatment of Congenital Septal Defects

Interventional trans-catheter closure of congenital atrial septal defects has evolved as a routine clinical treatment. A similar trend is foreseeable for many ventricular septal defects. All currently available occluder devices are permanent implants composing of a metal frame and a synthetic scaffold. While these permanent implants shall persist in young recipients with life expectancy of some 70 to 80 years, they continue to bear the potential for complications (like infection, thromboembolism, friction lesions, metal arm fractures and rhythm disturbances). Furthermore, the implant may hamper transseptal access to the left heart, should this be required in later life.

In the recent years, the research group has succeeded to substitute the occluder matrix of conventional devices for a biodegradable collagen matrix (BioSTAR® device) in collaboration with an industrial partner. Using these innovative devices in an experimental animal model, the resorption of approx. 90% of the implanted material over a time period of 2 years was documented. The first clinical study, which was completed in May 2006, demonstrated the safety and efficacy of this new device.

Current research activities concentrate on the development of a fully bioabsorbable occluder framework with improved mechanical properties.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Christian Jux

Kooperationen | Cooperations

C. Devellian, NMT Medical Inc., Boston, USA

Prof. Dr. Dr. Michaelis, Institut für Kunststofforschung, RWTH Aachen

J. Wright, NMT Medical Inc., Boston, USA

Dr. P. Wohlsein, Institut für Pathologie (Histopathologie), Tiermedizinische Hochschule Hannover

Drittmittelförderung | Funding

BMW, AiF Programm „Otto Gericke“, seit 2005

Industrielle Drittmittel (NMT Medical Inc., Boston, USA), bis 31.12.2006

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Jux C, Wohlsein P, Bruegmann M, Zutz M, Franzbach B, Bertram H (2003) A new biological matrix for septal occlusion. J INTERV CARDIOL, 16: 149-52.

2. Biokompatibilitätsuntersuchungen von kardiovaskulären Implantaten

In der Funktion eines nationalen Referenzzentrums für die histopathologische Aufarbeitung zur Untersuchung der Biokompatibilität von kardiovaskulären Implantaten werden im Labor der pädiatrischen Kardiologie eine Vielzahl von Explantaten (human und tierexperimentell), die aus dem In- und Ausland zugesandt werden, standardisiert aufgearbeitet und ausgewertet. Schwerpunkte der Untersuchungen bilden dabei Gewebereaktionen auf:

- ▶ Gefäßstents,
- ▶ Okkluder für den Verschluss von Septumdefekten des Herzens,
- ▶ Pulmonalis-Conduits und
- ▶ Polyester-Implantate (aorto-pulmonale Shunts, Mustard-Baffles, Fontan-Tunnel).

Zur Aufarbeitung werden neben der Schleif-Schnitt-Technik nach Kunstharzeinbettung der Präparate auch die Elektronenmikroskopie sowie Materialanalyseverfahren (Elektronenstrahl-Mikrosonde, Laser-Massenspektrometrie) angewandt. Durch die Etablierung von immunhistochemischen Färbungen an Präparaten nach Kunststoffeinbettung ist neben einer histomorphometrischen auch eine qualitative Gewebeanalyse möglich.

Die Ergebnisse der standardisierten Aufarbeitung von kardiovaskulären Implantaten nach Explantation zu den Aspekten

- ▶ Endothelialisierung,
- ▶ lokalen Entzündungsreaktionen und
- ▶ Gewebeneubildung

bilden die Grundlage für die Weiterentwicklung von Implantaten in Zusammenarbeit mit werkstoffkundlichen Instituten und industriellen Partnern.

2. Biocompatibility Screening of Cardiovascular Implants

Interest in information on biocompatibility of cardiovascular implants after interventional implantation is increasing. We evaluate explants (human and experimental) that were sent for diagnostic work-up. Special attention is paid to

- ▶ vascular stents,
- ▶ occlusion devices for closure of septal defects of the heart,
- ▶ pulmonary conduits, and
- ▶ implants containing polyester (aorto-pulmonary shunts, Mustard-baffles, Fontan-tubes).

Serving as a national reference centre, explanted cardiovascular implants are worked-up using a standard protocol. Specimens are embedded in methylmethacrylate and processed by sectioning with a diamond cutter and grinding, thus leaving the implant within the tissue context and saving the tissue/implant interface for detection of local reactions. New methacrylate resins and embedding techniques allow for specific immunohistochemical staining. Furthermore, we employ scanning electron microscopy as well as special techniques for material analysis (X-ray spectroscopy and laser mass spectrometry).

With an optimal work-up of cardiovascular implants, in-growth and endothelialisation as well as inflammatory reactions in the surrounding tissue can be characterized. This information serves as valuable basis for optimisation of biocompatibility by implant modification.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Matthias Sigler

Kooperationen | Cooperations

I. Michel-Behnke, Kinderkardiologie, Justus-Liebig-Universität Gießen
 M. Schneider, Kinderkardiologie, Justus-Liebig-Universität Gießen
 N. Wilson, Pediatric Cardiology, The John Radcliffe, Oxford, UK
 P. Zartner, Deutsches Kinderherzzentrum, St. Augustin
 Dr. phil. Peter Schwartz, Abteilung Anatomie mit Schwerpunkt Embryologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
 Dr. rer. nat. Andreas Kronz, Institut für Geowissenschaften, Geowissenschaftliches Zentrum, Universität Göttingen
 Dr. rer. nat. Klaus Simon, Institut für Geowissenschaften, Geowissenschaftliches Zentrum, Universität Göttingen

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Sigler M, Bartmus D, Paul T (2005) Histology of a surgically removed stenotic modified Blalock-Taussig shunt after previous endovascular stenting. HEART, 91:1097.
 Sigler M, Paul T, Grabitz RG (2005) Biocompatibility of cardiovascular implants. Z KARDIOL, 94(6):383-91.
 Sigler M, Schneider K, Meissler M, König K, Schneider MB (2005) Breakable stent for interventions in infants and children: an animal study and histopathological findings. HEART, 92(2):245-8.

3. Therapie von Atemwegsstenosen im Kindesalter durch metallische Gefäßstents – Überprüfung der Gewebeverträglichkeit neuer, immunmodulatorisch beschichteter Coronarstents im Respirationstrakt am Tiermodell

Die Implantation von Stents in das Tracheobronchialsystem ist bei Kindern ein relativ neues Therapieverfahren. Indikation für die Implantation eines Atemwegsstents ist ein respiratorisches Versagen durch eine Tracheo- bzw. Bronchomalazie. Seltener Ursachen, die eine Stentimplantation erforderlich werden lassen, sind eine Kompression durch Gefäßfehlbildungen oder Raumforderungen anderer Art. Durch die Stentapplikation kann ein respiratorisches Versagen durch die Lumeneröffnung des Respirationstraktes bei gegebener Indikation akut beherrscht werden, meist zeigt sich anschließend eine deutliche Entspannung der respiratorischen Notfallsituation.

Wir behandelten bisher sieben Patienten im Alter von einem Monat bis 16 Jahren, Gewicht 0,95 bis 63 kg mit insgesamt 15 metallischen Atemwegsstents, welche unter Durchleuchtung mittels Ballondilatation implantiert wurden. Die Indikation wurde jeweils bei respiratorischem Versagen aufgrund einer Tracheo- bzw. Bronchomalazie sowie einer Raumforderung im li. Hauptbronchus bei infantiler Myofibromatose und einer Trachealkompression bei mediastinalem Lymphom gestellt. Alle Patienten haben deutlich von dieser Maßnahme profitiert, drei langzeitbeatmete Kinder konnten direkt nach der Stentimplantation extubiert werden. Bei drei unserer Patienten traten im Verlauf Granulationen im Stentlumen auf, welche mittels Elektro-Couter abgetragen werden mussten.

Als Hauptkomplikation ist bei den Metall-Stents das Einwachsen von Epithel und Granulationsgewebe (in 40-60%) in das Lumen zu nennen, wodurch es zu einer erneuten respiratorischen Verschlechterung kommen kann, welche akut interventionelle Maßnahmen wie Laserkoagulation oder Kryokoagulation erforderlich machen kann. Zusätzlich wird durch Epithel und Granulationsgewebe eine Stentexplantation

erschwert. In jüngster Zeit wurden zur Reduzierung der Häufigkeit von Restenose in Coronarstents Sirolimus freisetzende Metall-Stents entwickelt, welche in der Langzeituntersuchung eine deutlich niedrige Restenosierungsrate in den Coronargefäßen aufwiesen. Um zu prüfen, ob die Sirolimusbeschichtung auch am respiratorischen Epithel eine suprimierende Wirkung auf die Granulationstendenz ausübt, implantierten wir je einen beschichteten und einen unbeschichteten Stent baugleicher Art in die Hauptbronchien von Kaninchen. Mit ersten Ergebnissen dieser Untersuchungen ist in wenigen Monaten zu rechnen. Für die Zukunft wären biokompatiblere Stents auch für die Atemwege wünschenswert.

3. Therapy of Airway Stenosis with Metal Stents in Infants and Children – Histocompatibility of New Immune Modulatory Coated Stents in the Respiratory Tract in an Animal Model

The implantation of stents in the tracheobronchial system in children is a relatively new therapeutic method. Respiratory failure caused by tracheo- or bronchomalacia necessitates implantation of an airway stent. Rare causes, that make stent implantation necessary, are vascular malformations or tumours of different origin. Through stent implantation, respiratory failure can be inhibited by reopening the lumen of the affected airway, which usually results in immediate relief.

Up to now, we have treated seven patients with the age of one month to 16 years (body weight 0.95 to 63 kg). A total of 15 bare metal stents were placed under fluoroscopic guidance with a balloon dilation catheter. The indications for implantation were respiratory failure due to tracheo- or bronchomalacia (n=5), in one patient a tumour in the left main bronchus secondary to infantile myofibromatosis and tracheal compression due to a mediastinal lymphoma in the remaining patient, respectively. All patients have benefited from this intervention. Three young patients, who were under long term artificial respiration, could immediately be extubated following stent implantation. Three of the patients in the group developed granulation within the lumen of the stent, which required resection by electro coagulation.

The main complications of metal stents are intimal proliferation and granulation tissue (with a frequency of 40 – 60%), which could lead to recurring luminal narrowing, that may again result in respiratory worsening and repeated interventions such as laser coagulation or cryocoagulation. Furthermore, growth of epithelial and granulation tissues could hamper stent explantation. Sirolimus-eluting stents have been recently developed to reduce the frequency of restenosis in coronary stents. Long-term investigations indicated that restenosis was significantly reduced in coated stents. Our objective was to evaluate whether sirolimus-coated stents may also decrease the amount of granulation tissue of the respiratory epithelium after stent implantation. Therefore, we implanted one coated and one bare metal stents, of the same construction, into the main bronchi in 10 rabbits. The first results of this

study will be available within a few months. In future, the use of biocompatible stents for relief of airway stenosis is desirable.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Oliver Möller

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. J. Freihorst, Medizinische Hochschule Hannover

Dr. med. Haid, Abteilung Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Pillai JB, Smith J, Hasan A, Spencer D (2005) Review of pediatric airway malacia and its management, with emphasis on stenting. EUR J CARDIOL THOR SURG; 27: 34-44.

4. Metabolische Modulation und molekulare Regulation des kardialen Energiestoffwechsels bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern

Kinder mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern leben mit einer reduzierten system-arteriellen Sauerstoffsättigung, welche zum Teil nur 70-80% betragen kann. Das Herz – als besonders ischämie- und hypoxiesensibles Organ – muss oftmals für viele Jahre mit diesem reduzierten Sauerstoffangebot arbeiten. Dies hat eine unphysiologische Adaptation des postnatalen kardialen Energiestoffwechsels zur Folge. Nach palliativen oder korrigierenden Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) sind die an Hypoxie adaptierten Kardiomyozyten mit einem veränderten Sauerstoffangebot konfrontiert. Dies führt akut zu einer Veränderung der enzymatischen Aktivität der Kardiomyozyten mit einer Steigerung der Fettsäureoxidation, mittel- und langfristig erfolgt eine Modifikation der myokardial-metabolischen Genexpression.

Bei Ischämie-Reperfusion-Zuständen – welche z.B. nach HLM Operationen auftreten können – ist die Fettsäureoxidation im Vergleich zur Glucoseoxidation nachteilig: Pro produziertem ATP verbraucht die β -Fettsäureoxidation mehr Sauerstoff als die Glucoseoxidation. Die Folge sind ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf auf zellulärer Ebene, eine erhöhte Protonenlast, Zellnekrosen und klinisch die akute Herzinsuffizienz bzw. der Myokardinfarkt. Eine Steigerung der Glucoseoxidation bzw. Hemmung der Fettsäureoxidation nach Ischämie-Reperfusion erscheint bei noch allerdings limitierter Studienlage vorteilhaft.

Ziel unseres Projektes ist ein genaueres Verständnis des kardialen Energiestoffwechsels in hypoxisch-ischämischen Situationen mit Augenmerk auf zwei zentrale Regulatoren, die Transkriptionsfaktoren der Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPAR) Familie und die AMP aktivierte Protein Kinase (AMPK).

Der Einfluss verschiedener Faktoren auf die PPARs, die AMPK und assoziierte Co-Regulatoren wird in kultivierten neonatalen Ratten-Kardiomyozyten untersucht. Unter anderem werden die Zellen hypoxischen Bedingungen ausgesetzt, mit chemischen AMPK Aktivatoren (z.B. Metformin) oder Inhibitoren behandelt, sowie über Gentransfer einzelne Regulatoren

verstärkt exprimiert oder inhibiert. Methodisch kommen proteinchemische und molekulargenetische Verfahren wie Western-Blot, Immunhistochemie, Polymerase Chain Reaction, Luciferase-Reportergene-Assay und adenoviraler Gentransfer zum Einsatz. Die in der Zellkultur gewonnenen Erkenntnisse werden außerdem im sog. „isolated working heart“, sowie in Myokardproben von Kindern mit angeborenen Herzfehlern überprüft.

Basierend auf den gewonnen Einsichten kann möglicherweise die Therapie von Kindern mit zyanotischen Herzfehlern in Zukunft durch gezielte kardiale Stoffwechselmodulation optimiert werden.

4. Metabolic Modulation and Molecular Regulation of Cardiac Energy Metabolism in Children with Cyanotic Heart Disease

Children with congenital cyanotic heart defects have to live with reduced systemic arterial oxygen saturation. In some patients oxygen saturations are as low as 70-80%. The heart as an organ that is very sensitive to ischemia and/or hypoxia has to work with this reduced oxygen supply for years. This entails a non-physiologic adaptation of cardiac energy metabolism after birth. Following palliative or corrective surgery with extracorporeal circulation, a change in oxygen supply can be observed. This causes acute changes on the enzymatic level leading to an increased fatty acid oxidation. The long-term effect is a modification of myocardial-metabolic gene expression patterns.

After ischemia-reperfusion – which might occur after open heart surgery – energy supply from fatty acid oxidation is detrimental: per ATP produced more oxygen is consumed in the β -oxidation pathway compared to glucose oxidation in the Krebs cycle. This results in a mismatch of oxygen supply and demand on a cellular level, an increased proton load, cell necrosis and may clinically lead to acute heart failure or even myocardial infarction. Increasing glucose oxidation or inhibiting fatty acid oxidation after ischemia-reperfusion appears to be beneficial according to existing studies.

The aim of our project is to better understand cardiac energy metabolism in hypoxic-ischemic situations with a focus on two important regulators: the transcription factor peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) and the AMP activated protein kinase (AMPK).

We study the impact of different factors on PPARs and AMPK as well as their associated co-factors in cultivated neonatal rat cardiomyocytes. Among other treatments, we employ hypoxia, chemical AMPK activators (e.g. metformin) or inhibitors and gene transfer to over-express activating or inhibiting regulators. Methods used include protein chemistry and molecular genetics such as western blot analysis, immunohistochemistry, polymerase chain reaction, luciferase reporter gene assay and adenoviral gene transfer technique. Our results are further tested in an “isolated working heart” model and in myocardial biopsies from children with heart defects.

The results of our studies could serve as the basis for an optimised therapy of children with congenital cyanotic heart disease by specific modulation of cardiac energy metabolism in the future.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Michael Steinmetz

Kooperationen | Cooperations

Dr. J.R.B. Dyck, Cardiovascular Research Group, University of Alberta, Edmonton, Kanada

Dr. Harald Kögler, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Dr. Ralf Krätzer, Abteilung Molekulare Pharmakologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. G.D. Lopaschuk, Cardiovascular Research Group, University of Alberta, Edmonton, Kanada

Dr. Tim Seidler, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderprogramm 2004: „Regulation des myokardialen Energiestoffwechsels bei angeborenen Herzfehlern“ (Steinmetz)

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Steinmetz M, Quentin T, Krause U, Poppe A, Jux C, Paul T (2006) Hypoxia increases PPAR and PGC-1 expression in neonatal rat cardiomyocytes. *CARDIOL YOUNG*, 16 (suppl. 2): 49.

Steinmetz M, Quentin T, Krause U, Poppe A (2005) Regulation der kardialen PPAR α Expression und von PPAR Zielgenen unter Einfluss von Metformin und Hypoxie. *Z KARDIOL*, 94: 644.

Steinmetz M, Quentin T, Poppe A, Paul T, Jux C (2005) Changes in expression levels of genes involved in fatty acid metabolism: upregulation of all three members of the PPAR family (alpha, gamma, delta) and the newly described adiponectin receptor 2, but not adiponectin receptor 1 during neonatal cardiac development of the rat. *BASIC RES CARDIOL*, 100: 263-9.

Steinmetz M, Quentin T, Poppe A, Paul T, Jux C (2005) Metformin, a possible approach to metabolic modulation of heart failure in children? Increase in mRNA expression of genes involved in fatty acid metabolism upon treatment with metformin. *CARDIOL YOUNG*, 15 (suppl. 2): 13.

Sambandam N, Steinmetz M, Chu A, Altarejos JY, Dyck JR, Lopaschuk GD (2004) Malonyl-CoA decarboxylase (MCD) is differentially regulated in subcellular compartments by 5'AMP-activated protein kinase (AMPK). Studies using H9c2 cells overexpressing MCD and AMPK by adenoviral gene transfer technique. *EUR J BIO-CHEM*, 271: 2831-40.

5. Auswirkungen der Cryoenergieapplikation auf das wachsende Myokard

Die Hochfrequenzstromablation des anatomischen Substrates von supraventrikulären Tachykardien bei Kindern und Jugendlichen ist inzwischen aufgrund der hohen Effektivität und der geringen Zahl von Nebenwirkungen ein etabliertes Behandlungsverfahren. Tierexperimentelle Untersuchungen unserer und anderer Arbeitsgruppen haben jedoch gezeigt, dass die Applikation von Hochfrequenzstrom am wachsenden Myokard zu Obstruktionen der Koronarien und zu einer Zunahme der Läsionsgröße mit dem Wachstum der Tiere führen kann. Die klinische Relevanz dieser tierexperimentellen Daten wird durch zahlreiche Fallberichte unterstrichen, in denen eine Stenose bzw. ein Verschluss einer Koronararterie oder eines Koronararterienastes nach Hochfrequenzstromapplikation beschrieben wurde.

Die Cryoenergie-technik scheint eine sichere und effektive Alternative zur Hochfrequenzstromablation von arrhythmo-

genen Substraten bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten darzustellen. Entsprechende klinische Daten wurden bereits von unserer Arbeitsgruppe veröffentlicht.

Ziel des aktuellen Forschungsprojektes ist es, die Gewebefeffekte der Cryoenergieapplikation einschließlich eines potentiellen Größenwachstums der induzierten Läsionen und eine mögliche Beteiligung der Wandschichten der Koronararterien am wachsenden Schweinemyokard systematisch zu untersuchen.

Dazu wurden bei jungen Schweinen Cryoenergieläsionen am atrialen Ansatz des Trikuspidalklappenannulus sowie am atrialen und ventrikulären Ansatz des Mitralklappenannulus induziert. Zur Erfassung einer eventuellen Affektion der Koronararterien erfolgten wiederholte Koronarangiographien und intrakoronare Ultraschalluntersuchungen. Die Cryoenergieläsionen werden zur Zeit im histopathologischen Labor der Abteilung zur Volumetrie anhand von seriellen Schnitten und zur Erfassung der Gewebefeffekte sowie von eventuellen Veränderungen der Koronararterien aufgearbeitet. Ebenfalls werden immunhistochemische Färbungen zur Charakterisierung der Entzündungsreaktion nach Cryoenergieapplikation durchgeführt. Mit den gewonnenen Ergebnissen wird ein unmittelbarer Vergleich der Daten mit den Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe nach Hochfrequenzstromapplikation möglich sein. Basierend auf diesem Vergleich wäre unter Umständen eine Empfehlung hinsichtlich der primär zu wählenden Energiequelle zur Ablation von arrhythmogenen Substraten bei Kindern möglich.

5. Influence of Cryoenergy Application at Growing Myocardium

Radiofrequency (RF) catheter ablation of the anatomical substrate of supraventricular tachycardia in children and adolescents has become the treatment of choice due to high efficacy and due to a low complication rate. Animal studies of our group and others have demonstrated that radiofrequency current application at growing myocardium may result in coronary artery obstruction and in late lesion enlargement. The clinical relevance of these animal data is emphasised by a series of case reports in which stenosis or occlusion of a coronary artery or of a coronary artery branch has been reported after radiofrequency current application.

Cryoenergy application has proved to be a safe and effective alternative for catheter ablation of arrhythmogenic substrates in adult and paediatric patients. Our clinical results have recently been published.

Aim of the present study is the systematic investigation of tissue effects after cryoenergy application at growing porcine myocardium with special regard to potential growth of the induced lesions and to possible involvement of the coronary arteries.

In piglets cryoenergy lesions have been induced at the atrial aspect of the tricuspid valve annulus and at the atrial and ventricular aspect of the mitral valve annulus, respectively. Repeated selective coronary artery angiography and intra-

coronary ultrasound studies were performed in order to detect possible affection of the coronary arteries. At the present time, the induced cryoenergy lesions are processed at our histopathological laboratory for exact volumetry, for registration of tissue effects, and for possible coronary artery involvement. Immunohistopathological staining is performed for additional characterisation of the cryoenergy lesions. With these data a direct comparison with the results of our group after radiofrequency current application will be possible. Based on this comparison a recommendation can be made regarding the choice of the primary energy source for ablation of arrhythmogenic substrates in children.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Thomas Kriebel

Prof. Dr. med. Thomas Paul

Kooperationen | Cooperations

PD Dr. med. Hans-Peter Hermann, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. J. Philip Saul, Section of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Medical University of South Carolina, Charleston, USA

J. P. Dermarain, Vice President, Firma Cryocath Technologies Inc., Quebec, Kanada

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Aoyama H, Nakagawa H, Pitha JV (2005) Comparison of cryothermia and radiofrequency current in safety and efficacy of catheter ablation within the canine coronary sinus close to the left circumflex coronary artery. *J CARDIOVASC ELECTROPHYSIOL*, 16: 1218-26.

Kriebel T, Broistedt C, Kroll M, Sigler M, Paul T (2005) Efficacy and safety of cryoenergy in the ablation of atrioventricular reentrant tachycardia substrates in children and adolescents. *J CARDIOVASC ELECTROPHYSIOL*, 16:960-6.

Sturm M, Hausmann D, Bökenkamp R, Bertram H, Wibbelt G, Paul T (2004) Incidence and time course of intimal plaque formation in the right coronary artery after radiofrequency current application detected by intracoronary ultrasound. *Z KARDIOL*, 93 (11): 884-9.

Paul T, Kakavand B, Blafox AD, Saul JP (2003) Complete occlusion of the left circumflex coronary artery after radiofrequency catheter ablation in an infant. *J CARDIOVASC ELECTROPHYSIOL*, 14: 1004-6.

Anhang | Appendix

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Behrndt M, Dr. med., Analyse des Behandlungsverlaufs bei Patienten mit funktionell singulärem Ventrikel mittels der Methode der Qualitätssicherung. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Block C, Dr. med., Atemgasklimatisierung in der Neonatologie – Untersuchungen zur Leistungsfähigkeit aktiver und passiver Klimatisierungssysteme an einem künstlichen Lungenmodell. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Rizouli V, Dr. med., Die Wirkung von Enoximon im Verlauf der myokardialen Ontogenese – Eine Untersuchung am isolierten antegrad perfundierten Kaninchen-Herzen. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Schinkhof C, Dr. med., Alkylglycerine zur Steigerung des Transports von Methotrexat an der Blut-Hirn-Schranke von Ratten: Struktur-Wirkungs-Beziehungen, Pharmakokinetik und Biodistribution der Alkylglycerine. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Steinmetz M, Dr. med., Overexpression of both malonyl-CoA decarboxylase and 5'-AMP activated protein kinase 1 mutant result in activation of malonyl-Coa decarboxylase in a myocardial cell line (H9c2). Dissertation Universität Göttingen 2004.

Dann G, Dr. med., Klinische Symptomatik bei kindlichen Patienten mit Multipler Sklerose und die Anwendbarkeit der Kurtzke-Skala (EDSS). Dissertation Universität Göttingen 2003.

Hütsch C, Dr. med., Beschreibung der vegetativen Imbalance bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom durch die Analyse der Herzfrequenzvariabilität. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Röhrich H, Dr. med., Untersuchungen zur rechtsventrikulären Funktion und Herzrhythmusstörung nach Korrekturoperation der Fallot'schen Tetralogie – Eine retrospektive Analyse bei 60 Patienten. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Schellhorn T, Dr. med., Determinanten der rechtsventrikulären Größe und Auswurf-fraktion nach Korrekturoperation der Fallot-Tetralogie – Eine retrospektive, angiokardiographische Studie. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

11.-13.05.2003, Second Charleston Symposium on „Interventional Pediatric Electrophysiology“, Prof. Thomas Paul und J. Philip Saul, MD, Kiawah Island, South Carolina, USA

01.-03.05.2005, Third Charleston Symposium on „Interventional Pediatric Electrophysiology“, Prof. Thomas Paul und J. Philip Saul, MD, Kiawah Island, South Carolina, USA

Preise und Auszeichnungen | Prizes and Awards

Dr. C. Jux

„Sonderpreis Innovation“ verliehen von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, 2005

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Prof. Dr. med. Thomas Paul

Mitglied der „European Society of Cardiology task force for the interpretation of the neonatal electrocardiogram“

Mitglied der Kommission für Arzneimittelsicherheit der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Fachgutachtertätigkeit | Function as Expert Consultant

Prof. Dr. med. Thomas Paul

Deutsche Forschungsgemeinschaft

Herausgebertätigkeit | Editorial Work

Prof. Dr. med. Thomas Paul

Mitherausgeber der Zeitschrift Klinische Pädiatrie

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Dr. J.R.B. Dyck, Cardiovascular Research Group, University of Alberta, Edmonton, Kanada

Prof. Dr. G.D. Lopaschuk, Cardiovascular Research Group, University of Alberta, Edmonton, Kanada

Prof. J. Philip Saul, Section of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Medical University of South Carolina, Charleston, USA

N. Wilson, Pediatric Cardiology, The John Radcliffe, Oxford, UK

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderprogramm 2004: „Regulation des myokardialen Energiestoffwechsels bei angeborenen Herzfehlern“ (Steinmetz)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderprogramm 2005: „Expression und Regulation spannungsabhängiger Ionenkanäle im sich entwickelnden und im hypoxischen Myokard (Krause)“

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

NMT Medical Inc., Boston, Massachusetts, USA (FSP 1)

Firma Cryocath Technologies Inc., Quebec, Kanada (FSP 5)

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte

Specialised Research Equipment

BicorPlus / T.O.P. (Fa. Siemens), Anlage für Cardioangiographie und Intervention mit Hicor Bildverarbeitungssystem und Cathcor Messplatz

CardioLab (Prucka Engineering, Inc), Elektrophysiologischer Messplatz

Localisa (Medtronic), Intrakardiales Navigations System

EnSite EC3000 (Endocardial Solutions), Elektrophysiologischer Messplatz mit 3D-Darstellung