



# 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie

4. bis 7. Oktober 2008, Edwin-Scharff-Haus, Neu Ulm



ABSTRACTS

Eingeladener Guest 2008  
Società Italiana di Cardiologia Pediatrica



**vom Wissen zum Handeln**

**Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphism (Glu298Asp) and pulmonary hypertension in children with congenital heart disease**
**P29**

T. Loukanov (1), K. Hoß (2), Ch. Sebening (1), H. Klimpel (2),  
R. Arnold (3), M. Tabatbeifar (2), M. Karck (1), M. Gorenflo (2)  
Department of Cardiac Surgery, Univ.-Med. Ctr. Heidelberg,  
Germany (1), Department of Paediatric Cardiology and Congenital  
Heart Disease, Univ.-Med. Ctr. Heidelberg (2), Dept. Paed. Cardiol.  
Univ.-Med. Ctr. Freiburg (3)

**Introduction:** Dysfunction of endogenous endothelial NO synthase (eNOS) has been associated with the Aspartate (Asp) allelic frequency of eNOS. We asked whether the eNOS gene polymorphism Glu298Asp would differ in children with perioperative PH after intracardiac repair compared to patients without perioperative PH.

**Methods:** Our study included 80 children ( $m=41$ ;  $f=39$ ) aged 3.8 years [0.1–36.2] (median [range]) with congenital heart defects (ASD:  $n=22$ ; VSD:  $n=35$ ; AVSD:  $n=16$  including 12 children with Down syndrome; miscellaneous defects:  $n=7$ ) and 179 controls. We studied the Glu298Asp polymorphism in blood specimens, using a polymerase chain reaction followed by a restriction fragment length polymorphism analysis.

**Results:** In children with congenital heart defects, the Asp allelic frequency of the Glu298Asp variant did not differ from controls (25.6% versus 30.4%;  $p=0.311$  Chi-square).

The Asp allelic frequency was significantly higher in patients with persistent PH as measured by continuous pulmonary artery pressure recording on the intensive care unit compared to patients without persistence of PH after intracardiac repair (31.3% versus 12.5%;  $p=0.006$ , Fisher exact test).

**Conclusions:** We found no difference between the eNOS Glu298Asp polymorphism in patients with congenital heart disease compared to controls. As observed in other diseases with endothelial dysfunction, our data suggest that presence of the Glu298Asp variant of the eNOS gene in patients with PH after intracardiac repair may render the patient more susceptible to pulmonary hypertension.

**Eine Mutation im CCN1-Gen ist assoziiert mit Vorhofseptumdefekt**
**P30**

A. Perrot (1), K. Schmitt (2), R. D. Horstmann (3),  
M. G. Posch (1), R. Dietz (1), F. Berger (1, 2), C. Özcelik (1)  
(1) Charité-Universitätsmedizin Berlin, (2) Deutsches Herzzentrum  
Berlin, (3) Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin Hamburg

**Einleitung:** In den letzten Jahren sind gute Fortschritte im Verständnis der molekulargenetischen Grundlagen von Septumdefekten gemacht worden. Erst kürzlich konnte in einem neuen Mausmodell die Bedeutung der matrizellulären CCN-Proteine in der kardialen Morphogenese gezeigt werden: die CCN1-defizienten Tiere zeigten schwere Septumdefekte.

**Methoden:** In einem translationalen Ansatz haben wir die 5 kodierenden Exons des humanen CCN1-Gens in einer Gruppe von 143 unverwandten Patienten mit Vorhofseptumdefekt mittels direkter Sequenzierung analysiert. Die Mehrzahl der Patienten (81%) wiesen einen ASD II auf.

**Ergebnisse:** Wir konnten eine neue heterozygote Mutation in einem der Patienten nachweisen. Er wies einen signifikanten ASD II (3,7 cm) mit grossen Links-Rechts-Shunt auf („common atrium“), der erfolgreich mit einem GoreTex-Patch verschlossen wurde. Die Mutation führte zum Austausch der Aminosäure Arginin durch Tryptophan im Kodon 47 (Arg47Trp). Sie liegt in einem hochkonservierten Bereich in der IGFBP-Domäne des Proteins. Der Patient mit der Mutation stammt aus Westafrika. Deshalb haben wir Kontrollen mit demselben ethnischen Hintergrund ausgewählt, eine Kohorte aus 1015 Individuen aus Westafrika. Die Mutation konnte in diesen Kontrollen, ebenso wie in weiteren 300 Weißen ohne ASD, ausgeschlossen werden. Interessanterweise zeigten selbst die heterozygoten CCN1-KO-Mäuse einen ASD, was die Homologie zwischen Mausmodell und Erkrankung noch unterstreicht.

**Schlussfolgerungen:** Wir beschreiben hier eine Mutation im CCN1-Gen in einem Patienten mit ASD II, was CCN1 erstmals mit einer humanen Erkrankung verbindet.

**Zerebrale Oxygenierung, regionale zerebrale Durchblutung und intrakranieller Druck beim neugeborenen Lamm unter ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung)**
**P31**

F. Loersch (1), St. Hien (2), M. Kemmann (2), P. Horn (3),  
Th. Schaible (2); Universitätskinderklinik Heidelberg, Kinder-  
kardiologie (1), Universitätskinderklinik Mannheim (2),  
Neurochirurgie, UKE Hamburg (3)

**Einleitung:** Neugeborene mit angeborenen cardiorespiratorischen Anomalien sind vermehrt einer perinatalen Hypoxämie ausgesetzt. Ob die in manchen Fällen zur Korrekturoperation oder als Lungenersatztherapie eingesetzte ECMO den hypoxischen Schaden potenziert ist nicht definitiv geklärt. Anhand des Tiermodells des neugeborenen Lamms sollte dies untersucht werden.

**Methoden:** 12 neugeborene Lämmer wurden mit intrakraniellen Messsonden versorgt (parenchymale SO<sub>2</sub>, intrakranieller Druck und regionale intracerebrale Blutflüsse) und nach standardisierter induzierter Hypoxie (FiO<sub>2</sub> 0,07 für 60 Minuten) unter aEEG-Kontrolle randomisiert: Reoxygenierung unter Beatmung oder zusätzlich VA-ECMO für max. 45 Stunden. Bei den Lämmern wurde die Auswirkung von VA-ECMO nach hypoxischem Hirnschaden auf die cerebralen Parameter ausgewertet.

**Ergebnisse:** Die Hypoxie führt initial zur Abnahme des parenchymalen Sauerstoffgehalts. In der ersten Hälfte der Hypoxie kommt es reflektoriisch zur Zunahme des rCBF. Mit ECMO-Beginn erfolgt ein Anstieg der parenchymalen Sauerstoffsättigung, die persistiert. Der regionale cerebrale Blutfluss bleibt anfangs konstant, steigt im Verlauf der ECMO an und nähert sich gegen Ende der Baseline. Ähnlich verhält sich der ICP. Der CVR nimmt unter ECMO im Gegensatz zur Kontrollgruppe kontinuierlich ab.

**Zusammenfassung:** Es zeigt sich kein Hinweis auf negative Beeinflussung der cerebralen Oxygenierung und des cerebralen Blutflusses durch VA-ECMO. Die vorausgegangene Hypoxie führt offensichtlich nach Reoxygenierung zu verstärkter Reperfusion des Gehirns trotz der Ligatur einer zuführenden Arterie unter VA-ECMO. Die Ergebnisse legen nahe, dass VA-ECMO keine zusätzlichen Schädigungen des Gehirnes auslöst.

**Eine neue Methode zur automatischen Konturerkennung und Positionskontrolle des schlagenden embryonalen Herzens für Zeitrafferstudien der Herzfehlerentstehung**
**P32**

J. Thommes (1, 2), H. Würdemann (1), T. M. Yelbuz (2)  
Institut für Robotik, Leibniz Universität Hannover (1),  
Pädi. Kardiologie und Intensivmedizin, MHH, Hannover (2)

Die Herzentwicklung ist ein sehr dynamischer Vorgang und ihre In-vivo-Analyse über längere Perioden ist eine große Herausforderung. Hierbei spielen das Kontraktionsverhalten und die zeitliche morphologische Veränderung des frühen embryonalen Herzens eine bedeutende Rolle. Eine von uns entwickelte Klimakammer bietet die Möglichkeit, die Herzentwicklung bei Hühnerembryonen in sog. „schalenlosen Kulturen“ unter definierten stabilen Umgebungsbedingungen mit einem integrierten Video-Mikroskop-System direkt zu filmen (Orhan et al. 2007, Microsc Microanal 13:204–210). Für eine genaue Beschreibung des embryonalen Herzzyklus in diesen Filmen soll das mit Blut gefüllte Cavum und der angrenzende Myokardring automatisch im Videobild segmentiert werden. Die sehr weichen Übergänge der Morphologie in den Aufnahmen erfordern einen speziellen modellbasierten Segmentierungsalgorithmus, der das Herz sowohl in Form als auch Textur beschreibt (Active Appearance Modell). Diese Methode ermöglicht es, nicht nur der periodischen Bewegung des kontrahierenden Herzens zu folgen und diese zu beschreiben, sondern bietet zugleich eine Positionskontrolle des lebenden, sich spontan bewegenden Embryos über längere Perioden. Wir möchten mit diesem Beitrag erste Bilder (s. Abbildung) und Filme, die mit diesem neuen Modell gewonnen wurden, auf der Jahrestagung vorstellen.

