



JAHRESBERICHT 2002

**Klinik für
Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Prof. Dr. Axel Haverich**

**Medizinische Hochschule Hannover
Krankenhaus Oststadt**





Überblick

Vorwort	2
Entwicklung der Klinik seit 1969	3
Klinikleitung und Mitarbeiter	4
Infrastruktur der Klinik	5
Leistungen der Klinik im Jahr 2002	6
Neue OP-Techniken: Hochfrequenzablation bei chron. Vorhofflimmern - Mod. Mini Maze	11
Klinikmanagement:	14
Wer soll dokumentieren?	14
„Aortale Datenbank“- Eine Datenbank für die Aortenchirurgie	17
Experimentelle Forschung	18
Klinische Forschung	28
Publikationen	30
Zeitschriftenbeiträge	30
Buchbeiträge	37
Diplomarbeiten	38
Promotionen	38
Habilitationen	38
Ehrungen und Preise	
Impressum	39



Vorwort

Die Universität im DRG-Zeitalter

DRG – diagnose related group – lautet der modernistische Name des Damokles Schwertes der universitären Medizin, das unsere tägliche Arbeit für die Patienten in Leistungszahlen und Qualitätsansprüche zu zerteilen droht. Das wird nicht so sein: Die Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie wurde in 2002 an verschiedenen Stellen „unter die Lupe genommen“. So stellte ein offizielles Gutachten eines Wirtschaftsprüfungsunternehmens fest, dass für die erbrachten ärztlichen Leistungen mindestens 5, unter Berücksichtigung von Forschung und Lehre 8 weitere Stellen nötig wären. Die operative Leistung wurde trotz 2 - 3 (Jahresmittel) nicht besetzter OP-Pflegestellen erbracht und anhand des „Schweizer Modells“ zur Pflege-Evaluation fehlen der Intensivstation ca. 8 Kräfte, um die erbrachte Leistung tatsächlich erbringen zu können. Die Abteilung arbeitet – bei hervorragenden Kennzahlen in der externen Qualitätssicherung - außerordentlich ökonomisch und braucht sich vor einer Veränderung des Finanzierungssystems nicht zu fürchten.

Der hervorragende Einsatz der Mitarbeiter in allen Segmenten der Klinik zum Wohle der Patienten, die Bereitschaft zur Mehrarbeit in Phasen besonderer Belastung und das hohe Maß an Kooperation zwischen den Berufsgruppen und Klinikbereichen sind unsere Stärke. Wenn es uns gemeinsam gelingt, diese Einstellung bei allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen zu erhalten, können wir auch in Phasen bedrohlicher Engpässe der Finanzierung an Universitätskliniken, unsere Leistungsfähigkeit erhalten und stärken.



Prof. Axel Haverich

Geschichte

Entwicklung der Klinik seit 1969

Mit der Gründung der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) im Jahr 1965 stellten sich alle Kliniken/Institute der Herausforderung, die Krankenversorgung mit der Lehre und Forschung sinnvoll zu vereinbaren. Dabei wurde die Notwendigkeit einer klinischen Leistungsgemeinschaft mit den Idealen von akademischer Freiheit in Übereinstimmung gebracht.

Der Plan, in Niedersachsen neben der Medizinischen Fakultät Göttingen eine Medizinische Akademie in der Landeshauptstadt Hannover zu gründen, geht auf das Jahr 1961 zurück. Abweichend von der Gliederungsstruktur der medizinischen Fakultäten an den traditionsreichen Universitäten orientierte man sich bei dieser Hochschule an der in den USA üblichen Department-Struktur. Die verschiedenen Abteilungen/Institute sind einzelnen Zentren zugeordnet, die wiederum in Sektionen zusammengefasst sind.

Die Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie wurde im Jahre 1968 mit Berufung von Hans Georg Borst als chirurgischer Ordinarius ins Leben gerufen. Die gleichnamige Abteilung existiert allerdings erst seit 1969, als für die Allgemeinchirurgie unter Leitung von Rudolf Pichlmayr und die Unfallchirurgie unter Leitung von Harald Tscherne Lehrstühle und gesonderte klinische Abteilungen geschaffen wurden.

In den 33 folgenden Jahren erblühte das Zentrum Chirurgie zu nationaler und internationaler Größe, ja sie wurde zu einer der bedeutendsten chirurgischen Schulen Deutschlands in der Nachkriegszeit.

Die Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie setzte in allen drei Segmenten wesentliche Akzente in der klinischen und experimentellen Forschung. Internationalen Ruf erlangte sie durch den Transplantationsschwerpunkt, insbesondere der Lunge, durch die Aorteneingriffe im Bereich der Gefäßchirurgie und die minimal-invasive Bypasschirurgie.

Insgesamt entließ die Klinik 26 ärztliche Mitarbeiter in führende Positionen, davon allein 9 als Ordinarien an andere deutsche Universitäten.



Leitspruch bei der
Gründung:

*In necessariis unitas,
in dubiis libertas, in
omnibus caritas*



Klinikleitung und Mitarbeiter

Klinikleitung

Univ.-Prof. Dr. med. Axel Haverich
Prof. Dr. med. Dieter Jung (Allgem. Chirurgie Krankenhaus Oststadt)

Oberärzte

Dr. C. Bara • Prof. Dr. M. Karck • PD Dr. U. Klima • Dr. R. Leyh • Dr. A. Lichtenberg • Dr. B. Mlasowsky • Dr. M. Pichlmaier • Dr. J. Simanowski • Dr. E. Söchtig • Dr. M. Strüber • Dr. K. Wiebe

Klinisches Personal

Dr. Th. Aper • H. Baraki • O.-H. Brenning • C. Dalla Riva • Dr. St. Fischer • M. Geiger • B. Gohrbandt • Dr. H. Görler • Dr. Ch. Hagl • I. Ismail • C. Jungk • Dr. K. Kallenbach • K. Knobloch • Dr. T. Kofidis • H. C. Kuche • C. Kühn • G. Laaff • R. Lorenz • M. Maringka • Dr. A. Moza • Dr. F. Oehlert • Dr. A. Ruhparwar • K. Shiraga • M. Shrestha • Dr. A. Simon • Dr. N. Schäffer • Dr. O.-E. Teebken • R. Teßmann • O. Vorwald • Dr. T. Walles • G. Warnecke • Dr. U. Wiemeyer • Dr. M. Wilhelmi • Dr. M. Wilhelmi

Forschung

Prof. Dr. B. Heublein • PD Dr. U. Martin • Dr. H. Mertsching/
S. Bachmann • S. Czichos • A. Ketterkat • K. Kallweit • R. Katt • K. Peschel • I. Schmidt-Richter • P. Zieme

Klinische Studien

M. Grimm • C. Krasko • I. Meading • P. Oppelt • Y. Scheibner

Leitendes Personal

G. Lau • H. Laue • A. Schmidt • A. Timke • H.-H. Zahner

Kardiotechnik

D. Endrigkeit • K. Höffler • D. Koch • T. Kurtz • P. Schulze • D. Stanelle

Pflegedienstleitung

P. Baroke • V. Chacko • E. Haegeli • I. Herlyn • M. Knie-riem • W. Kuchenbecker • G. Martinovic´ • K. Meinfeld • I. Pelchen • C. Ralph-Busse • S. Pieplow • T. Rohde • M. Stenzel-Paul • M. Warnecke • Ch. Winter

Ambulanz

S. Born • R. Michaelis • U. Mohr • T. Nguyen • G. Rüter
• E. Schiller • H. Schwarzkopf • U. Waschat

EDV/Qualitätss.

C. Abraham • R. Behrendt • G. Choufatinskaja • T. Frank • V. Gourevitch • P. Partsch • B. Paruschke • D. Walsemann

Sekretariat

M. Heuer • G. Jerg • H. G. Jörgens • J. Pudwell • R. Piatkowski • H. Rossi • G. Schröder

Klinikstruktur

Infrastruktur der Klinik

Die Klinik verfügt seit 1996 über zwei Standorte, in denen thorax-, herz- und gefäßchirurgische Eingriffe vorgenommen werden. Insgesamt befinden sich in den beiden Kliniken 140 Betten. Davon sind 88 Betten in der Medizinischen Hochschule Hannover und 52 Betten im Klinikum Hannover/Krankenhaus Oststadt. Die räumliche Ausstattung der Klinik teilt sich zwischen den beiden Standorten wie folgt auf:

Medizinische Hochschule Hannover

- ♥ Herzstation, inkl. Transplantationseinheit: 27 Betten
- ♥ Thoraxstation: 18 Betten
- ♥ Gefäßstation: 18 Betten
- ♥ Privatstation: 10 Betten
- ♥ Intensivstation: 15 Betten

- ♥ 3 Operationssäle
- ♥ Biopsiesaal
- ♥ Ambulanz Operationssaal

- ♥ Herz-/Transplantationsambulanz
- ♥ Schrittmachersprechstunde
- ♥ Thorax- und Gefäßsprechstunde

Krankenhaus Oststadt

- ♥ Herzstation: 27 Betten
- ♥ Station Allgemeinchirurgie: 17 Betten
- ♥ Privatstation: 8 Betten

- ♥ 3 Operationssäle
- ♥ Operationssaal Notfallambulanz

- ♥ Notfallambulanz



2 Standorte:

Medizinische
Hochschule Hannover

-

Klinikum Hannover/
Krankenhaus Oststadt



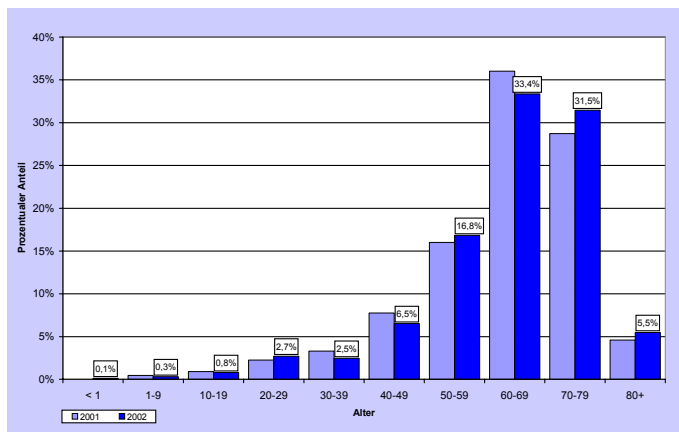
Leistungen der Klinik im Jahr 2002

Die Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie versorgte in der MHH und im Krankenhaus Oststadt insgesamt 3.495 Patienten mit einer durchschnittlichen Verweildauer von 11,4 Tagen. Die Mehrzahl der Patienten kommt aus Niedersachsen, mit den regionalen Versorgungsschwerpunkten der Stadt und des Landkreises Hannover.

Die Leistungen umfassen neben dem gesamten Operationspektrum der Herzchirurgie, auch thorax-, gefäß- und allgemeinchirurgische Eingriffe. Ein besonderer Schwerpunkt bei der klinischen Versorgung liegt seit Jahren in der Transplantationsmedizin: Die Klinik zählt heute zu den führenden Transplantationskliniken Deutschlands. Vor allem die Zahl der thorakalen Organtransplantationen steigt seit zwei Jahren stark an. Mit der thorakalen und thorakoabdominellen Aneurysmachirurgie hat die Klinik einen weiteren Schwerpunkt aufgebaut. Im Jahr 2002 sind insgesamt 1.630 Operationen mit Herz-Lungen-Maschine durchgeführt worden.

Unabhängig von der Grunderkrankung der Patienten, ist es eines der Hauptziele der Klinik, den Patienten so rasch als möglich in seine vertraute Umgebung in einem guten Gesundheitszustand zu entlassen. Dementsprechend verlassen mehr als die

Altersentwicklung der Patienten mit HLM

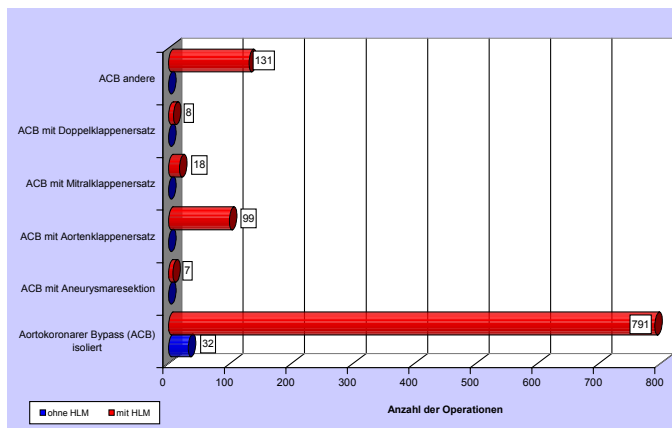


Leistungsstruktur

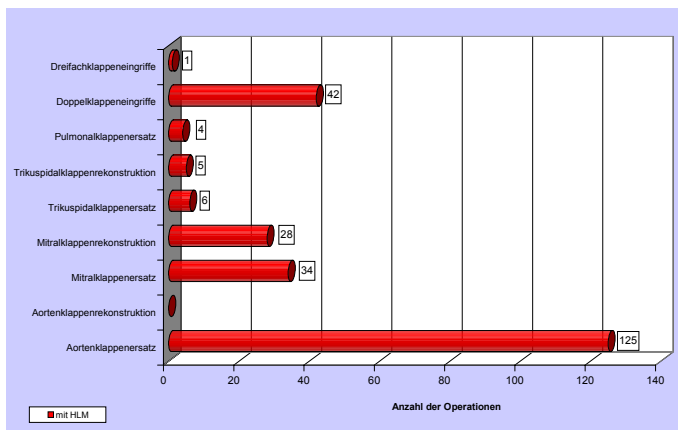
Hälfte der Patienten die Klinik direkt nach Hause, von wo sie ambulante Rehabilitationsmaßnahmen in Anspruch nehmen können. Etwa 28% der Patienten gehen im Anschluss an den stationären Klinikaufenthalt in eine Rehabilitationsklinik zur Anschlussheilbehandlung.



Koronare Herzchirurgie



Klappenchirurgie

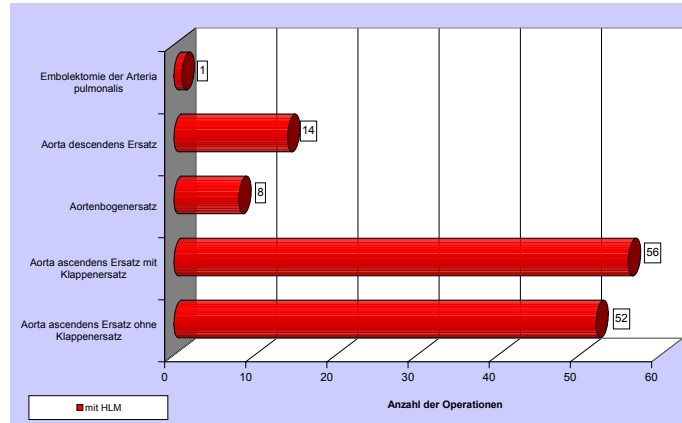




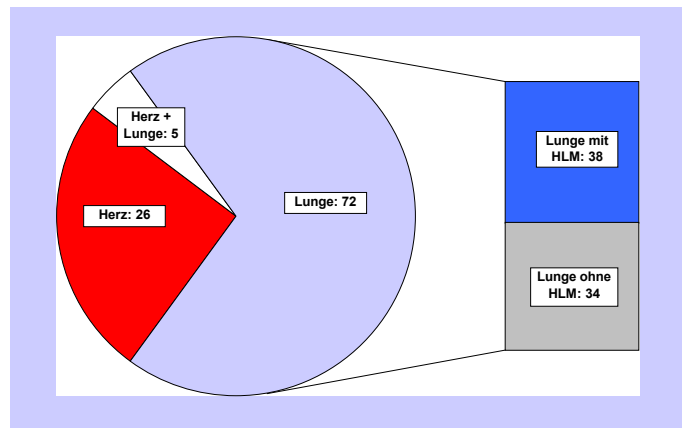
Unser Ziel ist es, den Patienten optimal zu behandeln, so dass er rasch wieder in seine gewohnte Umgebung zurück kann: Mehr als 50% der Patienten verlassen die Klinik direkt nach Hause.

Leistungsstruktur

Eingriffe an der thorakalen Aorta



Organtransplantationen

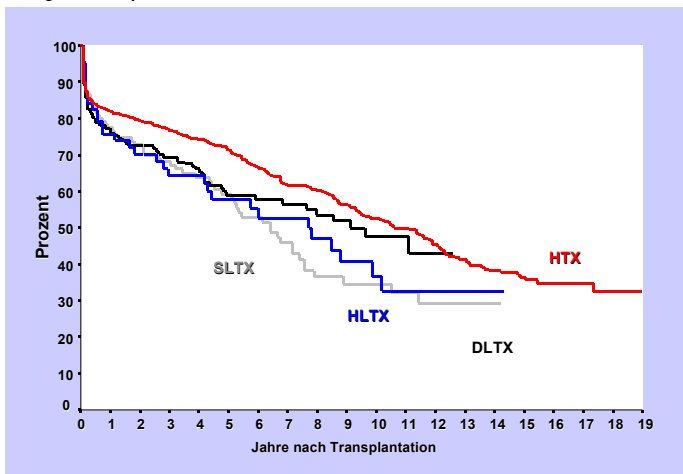


Mit der Planung eines zentralen Transplantationszentrums in der MHH hat sich die Abteilung u. a. auf den Bereich der Lungentransplantationsmedizin spezialisiert, so dass die Klinik heute in diesem Bereich eine führende Position in Deutschland einnimmt. 1996 betreute die Klinik 25 Patienten mit einer transplantierten Lunge, seit 2002 ist diese Zahl auf über 70 Patienten im Jahr angestiegen. Alle Patienten werden auf einer für diese Ein-

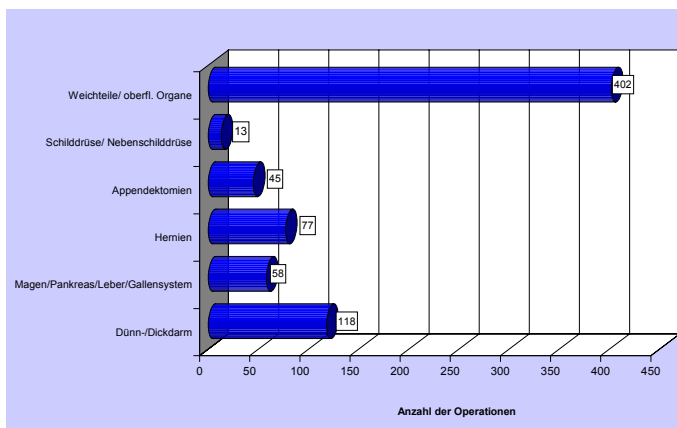
Leistungsstruktur

griffe optimal eingerichteten Station (Intermediate Care) nach Ablauf der Intensivzeit betreut. Für den Patienten liegt der Vorteil der Spezialisierung in dem hohen Grad an Knowhow bei der postoperativen Betreuung: durch ein speziell ausgearbeitetes Medikamenten- und Pflegemanagement können auftretende Abstoßungsreaktionen gezielt behandelt werden.

Organtransplantationen: Kumulatives Patientensurvival 2002



Allgemeine Chirurgie

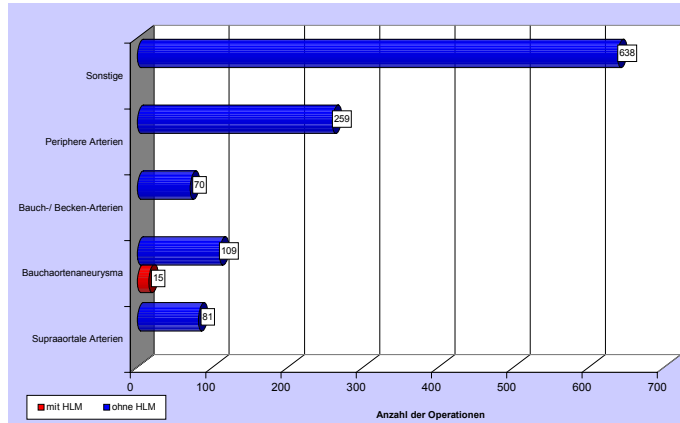


Höchste medizinische Kompetenz wird durch die Spezialisierung auf bestimmte Erkrankungen erreicht.

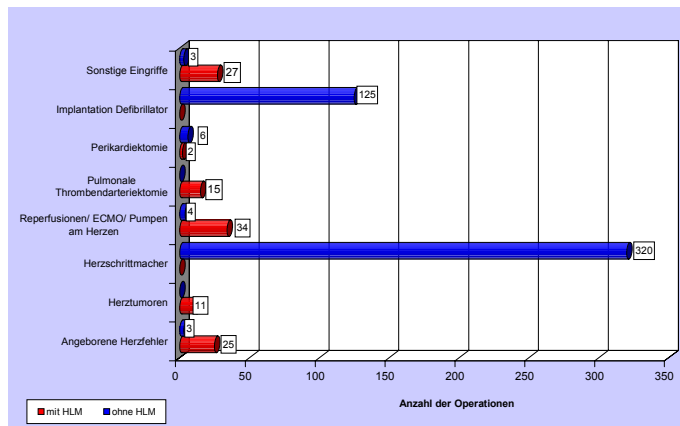


Leistungsstruktur

Gefäßchirurgie



Sonstige Operationen



Zur optimalen Betreuung der Patienten der Abteilung wird bei Bedarf das Fachwissen anderer Abteilungen hinzugezogen. Vor allem die gute Zusammenarbeit mit der Kardiologie garantiert dem Patienten eine umfassende Behandlung seiner Erkrankung. Die Spezialisierung auf sehr komplexe Operationen, sowie die vorhandene Interdisziplinarität sind eines der wichtigsten Markenzeichen der universitären Betreuung.

Neue OP-Techniken

Hochfrequenzablation bei chron. Vorhofflimmern: Modifiziertes Mini-Maze

Das chronische Vorhofflimmern (VF) ist ein schwerwiegendes klinisches Problem, welches mit einer zweifach erhöhten Mortalitätsrate und vierfach erhöhten Schlaganfallsrate im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus einhergeht (Wolf, Framingham study, Stroke 1991; 22; 983-8). Etwa 2,3 % aller Amerikaner leiden derzeit unter VF – dieser Prozentsatz soll bis zum Jahre 2050 auf 5,6 % steigen (Go, JAMA 2001; 285: 2370-5). In Westeuropa sollten vergleichbare Patientenpopulationen gegeben sein.

Ziele verschiedener operativer Techniken beim chronischen VF sollte nach Identifikation von Risikofaktoren die Wiederherstellung und das Erhalten eines stabilen Sinusrhythmus, sowie die Herstellung einer Vorhofkontraktion sein, um im Langzeitverlauf auf eine Antikoagulation (einhergehend mit potentiellen Nebenwirkungen wie zerebrale oder gastrointestinale Blutungen) verzichten zu können. In Folge kommt es zu einer verbesserten Lebensqualität, gesteigerter kardialer Funktion, Verringerung von neurologischen Komplikationen und Mortalität, sowie einer Kostenersparnis im Gesundheitswesen.

Klassische Anwendungsgebiete für eine begleitende operative Korrektur des chronischen VH stellen die Mitralklappenrekonstruktion (VF bei 40 – 60 %), Aortenklappenchirurgie (VF bei 5 – 10 %) und die aortokoronare Bypassoperation (VF bei 5 – 10 %) dar. Die alleinige chirurgische Therapie des chronischen VF ohne kardiale Begleiterkrankung wird nur in wenigen Ausnahmefällen durchgeführt.

Die Tabelle 1 zeigt die ausgezeichneten Langzeitergebnisse (bis zu 5 Jahre) nach MAZE-Operationen. Bei etwa 80 % aller operierten Patienten kann ein langanhaltender Sinusrhythmus wiederhergestellt werden, einhergehend mit einer Kontraktionsrate von etwa 77 % für den linken und 83 % für den rechten Vorhof.

Mit Hilfe vereinfachter chirurgischer Techniken, bei denen die chirurgischen Läsionen zur Unterbrechung aberranter Leitungs-





Neue OP-Techniken

Tab. 1: Langzeitergebnisse nach MAZE-Operationen

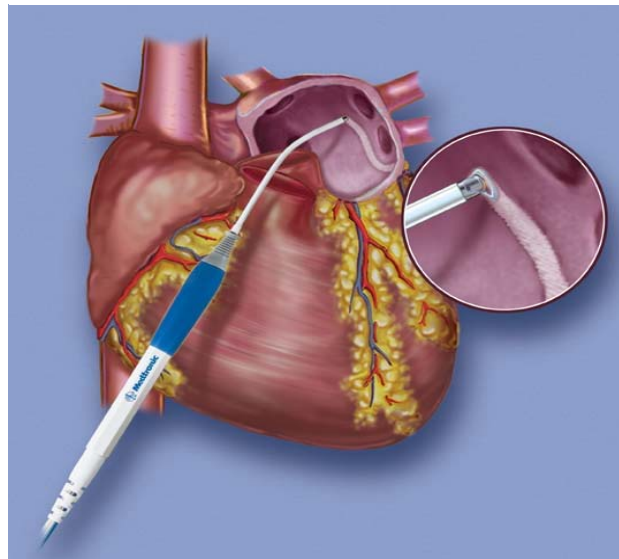
Author	Year/s Study Performed	Number of Patients	Mortality (%)	Restoration of SR (%)
Chen [□]	1995 - 1996	12	16	80
Kottkamp [?]	- 1998	12	8.3	82
Sie	1995 - 1999	122	4	79
Benussi [?]	1998 - 1999	40	?	77
Khargi	1996 - 2000	71	0	77
Melo [?]	1996 - 2000	65	0	69
Patwardhan	1996 - 2000	85	10	73

[□] - RF and cryoablation
[?] - Left atrial lesions only

bahnen hergestellt werden (z.B. Hochfrequenz- oder Kryoablation) kam es weltweit zu einer zunehmenden Akzeptanz dieses Therapiekonzepts. Die ursprünglichen chirurgischen Maze I-III

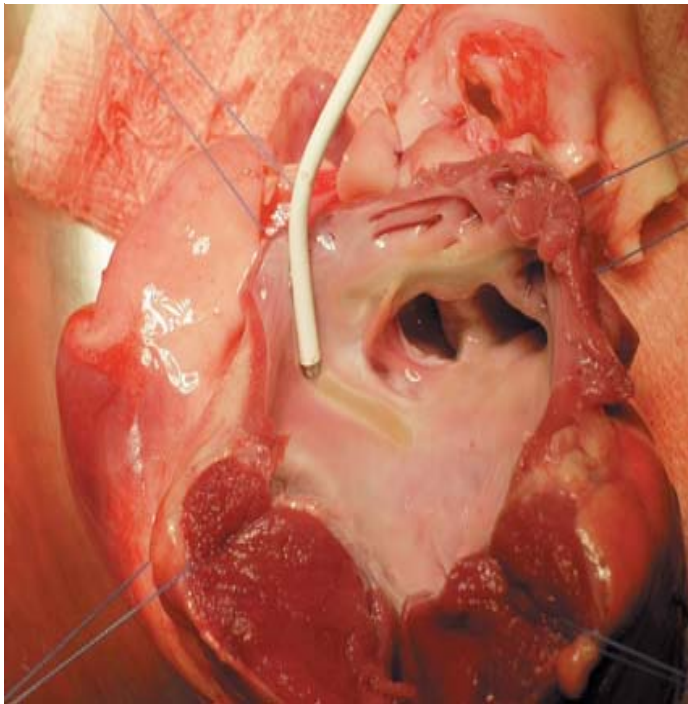
Abb. 1: Hochfrequenzablation - bildliche Darstellung

Quelle: Firma Medtronic



Neue OP-Techniken

Abb. 2: Hochfrequenzablation - intraoperativer Situs



Operationen verlängerten die Operationszeiten erheblich einhergehend mit zahlreichen potentiellen chirurgischen Komplikationen. Mit Hilfe der Hochfrequenzablation (Abbildung 1 und 2) kann eine effektive MAZE Operation mit einem zusätzlichen Zeitaufwand von etwa 20 Minuten bei der Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt werden.

Die Abteilung für Thorax- Herz und Gefäßchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover beteiligt sich seit einigen Jahren an der Erprobung derartiger Instrumente und bietet seit 2002 dieses neue Therapiekonzept Patienten mit chronischem Vorhofflimmern routinemäßig an.

Klima U





Wer soll dokumentieren? - Der Arzt oder die Dokumentationsfachkraft?

Ausgangssituation

Die Frage, die sich die Klinik stellte, war: Wie kann die Dokumentation im Sinne des zukünftigen DRG-Systems optimiert werden? Neben DRG-Schulungen, spezieller intensiver Vorbereitungen einer Dokumentationsassistentin der Abteilung (die primär für die Qualitätssicherung zuständig ist) und der Umstellung der THG-internen EDV (medisite) hat sich die Abteilung durch eine Vielzahl von zusätzlichen Maßnahmen (z.B. Ausarbeitung schriftlicher Unterlagen zur Unterstützung der optimierten Kodierung) auf die neuen Dokumentationsanforderungen vorbereitet. Es zeigte sich, dass all diese Maßnahmen eine sichtbare Verbesserung des Kodierverhaltens ergeben hatten, dass die Abteilung aber dennoch weit von einem optimierten Dokumentationsverfahren entfernt war. Dieses hat vor allem folgende Gründe:

Die
Letztverantwortung
für die Qualität der
dokumentierten Daten
hat immer der Arzt.
Dies gilt auch, wenn
der Arzt Teilbereiche
der Dokumentations-
aufgaben an andere
Personen delegiert.

- Die Stationsärzte stehen unter einem erheblichen Zeitdruck ihren Aufgaben in der Hochschule nachzukommen. Primär steht die Patientenversorgung im Vordergrund, so dass neben der intensiven Anamnese, der Operation und der Nachsorge der Patienten die Zeit und damit die Genauigkeit und Vollständigkeit für eine ausführliche Dokumentation (sowohl Kodierung als auch Qualitätssicherung) fehlt. Insbesondere die Umsetzung des Arbeitszeitgesetzes hat diese Entwicklung zusätzlich verschärft.
- Das Rotationsprinzip, d.h. die regelmäßig wechselnde Verantwortlichkeit der Ärzte über die verschiedenen Funktionsbereiche führt dazu, dass nach einer Rotation ein bemerkenswerter Einbruch der Kodierqualität stattfindet. Die nun „neuen“ Ärzte müssen geschult werden, und die Einarbeitungszeit dauert einige Wochen.
- Patienten, die auf die Intensivstation als Notfall oder als Transplantationspatienten in die Klinik kommen, haben in der Regel eine Vielzahl an Erkrankungen und bedürfen deshalb einer speziellen intensiven Pflege. Insbesondere für diese sehr teuren Patienten ist eine vollständige Kodierung aller Nebendiagnosen besonders wichtig. Aber

Klinikmanagement

gerade bei diesen Patienten verbleibt den Ärzten kaum Zeit, die Kodierung durchzuführen.

- Nachdem das primäre Interesse des ärztlichen Dienstes in der optimalen Patientenversorgung und in Tätigkeiten für Forschung & Lehre besteht (und mehr Zeit verbleibt den Ärzten meist auch nicht!), wird die Tätigkeit des Kodierens als eher „langweilig und uninteressant“ empfunden. Dieses Motivationsdefizit ist auch durch das Wissen über die grundsätzliche Wichtigkeit des Kodierergebnisses nicht zu beheben.

Aus diesem Grund hat die Klinik gemeinsam mit dem Medizincontrolling der MHH nach einer Alternative gesucht, die zu einer Verbesserung des Kodieroutputs und gleichzeitig zu einer hohen Akzeptanz bei den Ärzten führen sollte. In einem 6-monatigen „Modellversuch“ sollte geprüft werden, ob die Kodierung durch eine professionell ausgebildete Dokumentationsfachkraft die Verschlüsselungsqualität weiter erhöhen kann und inwieweit diese Arbeitskraft von der Ärzteschaft unterstützt und akzeptiert wird.

Projektverlauf

Die Dokumentationsfachkraft ist während des Modellzeitraumes voll in die Abteilung integriert worden und verbrachte einen Großteil des Tages auf den diversen Stationen der Klinik. Der Dokumentationsablauf gestaltete sich wie folgt:

1. der Arzt legt die Aufnahmediagnose innerhalb der ersten 24 Stunden auf der Station fest
2. die Anamnese wird durch den Arzt erhoben
3. der Arzt gibt die wichtigsten Nebendiagnosen ins EDV-System der THG-Chirurgie (medisite) ein
4. bei Entlassung des Patienten erfolgt die Arztbrieferstellung
5. Eingabe der Qualitätssicherungsdaten durch den Arzt bzw. durch die Dokumentationsfachkraft für Qualitätssicherung
6. am Tag der Entlassung studiert die Dokumentationsfachkraft die Akte und gewinnt aus dem Anamnesebogen, dem Verlegungsbericht von der Intensivstation,



*Der Einsatz einer
speziell ausgebildeten
Dokumentations-
fachkraft reduziert
nicht die Qualität der
Dokumentation.*



Klinikmanagement

dem Entlassungsbrief und der Dokumentation der Arzneimittelgabe die relevanten, noch nicht dokumentierten Nebendiagnosen

7. Abstimmung der vollständigen Dokumentation mit dem Stationsarzt

Ergebnis

Der Einsatz einer hochqualifizierten Dokumentationsfachkraft hat nicht zu einer Verschlechterung der Kodierqualität gegenüber der alleinigen Dokumentation durch die Ärzteschaft geführt. Viel mehr hat die enge Zusammenarbeit zwischen dem Medizincontrolling mit der Abteilung gezeigt, dass die Kodierqualität durch eine nicht-ärztliche Dokumentationskraft noch weiter verbessert werden kann. Des Weiteren hat der Modellversuch u.a. folgende Schwächen der bestehenden Dokumentation aufgedeckt:

- Die dokumentierten ICD- und OPS-Schlüssel auf der Intensivstation waren nicht vollständig. Dies lag vor allem an dem Einsatz unterschiedlicher, nicht-vernetzter PC-Programme auf der Intensiv- und Normalstation. Des Weiteren fehlten der Dokumentationskraft spezielle Auswertungen, die die Dokumentation erleichtern
- Die Auswertung der Medikamentenprotokolle durch die Dokumentationskraft führte zur Aufdeckung noch nicht durch die Ärzte dokumentierter Nebendiagnosen. Bis dahin fehlte ein Katalog an wichtigen Medikamenten und den zu behandelnden Erkrankungen

Neben der Erkenntnis, dass die THG-Chirurgie noch Anstrengungen unternehmen muss, damit eine Dokumentationsfachkraft ihrer Tätigkeit effizient nachkommen kann, hat das Modell gezeigt, dass der Ärztliche Dienst die Dokumentationsfachkraft sehr geschätzt und wenn notwendig, ihre Tätigkeit unterstützt hat. Ebenso war die Ärzteschaft der Meinung, dass die Zusammenarbeit mit einer Dokumentationsfachkraft – so wie es in dem Modell praktiziert worden ist – die optimale Lösung für die Abteilung in der Zukunft darstellt.

„Aortale Datenbank“ - Eine Datenbank für die Aorten Chirurgie

Die Aorten Chirurgie stellt einen der Schwerpunkte der Klinik dar. Aus diesem Grund wurde ein Programm zur langfristigen Beobachtung nach einem aortenchirurgischen Eingriff entwickelt. Es vereint qualitätssichernde Maßnahmen mit der Möglichkeit, umfangreiche wissenschaftliche Fragestellungen zu bearbeiten. Da die Patienten üblicherweise nach dem stationären Aufenthalt wieder in die Obhut der niedergelassenen Ärzte entlassen und in der Klinik nicht wieder vorstellig werden, fehlten bislang Daten zum Langzeitverlauf dieser Patienten.

Aortale Datenbank: Aufnahme/Diagnostische Untersuchungen

Das vorliegende Programm ermöglicht einerseits eine umfangreiche Datenerfassung zur Anamnese, zur Operation selbst sowie zum postoperativen stationären Verlauf und andererseits die Verwaltung von Daten des Langzeitverlaufs. Hierzu werden zu festgelegten Zeitpunkten, die mittels einer automatischen Terminverwaltung kontrolliert werden, die Hausärzte und Patienten kontaktiert und der Langzeitverlauf mit den Schwerpunkten Komplikationen/Outcome und Lebensqualität aufgezeichnet. Übersichtliche, automatisch erstellte ToDo-Listen erleichtern die Nachsorgearbeit. Über Tools zur deskriptiven Statistik können einfache Fragestellungen, z.B. Fallzahlen, grafisch oder tabellarisch übersichtlich dargestellt werden. *Oppelt P, Maeding I*



Die ausführliche Dokumentation der Daten ermöglicht die Bearbeitung von Fragestellungen wie z.B. der Evaluation von Risikogruppen und eine Beurteilung der langfristigen Ergebnisse nach einem solchen Eingriff.



Experimentelle Forschung

LEBAO

Um eine strukturelle Basis für Grundlagenforschungs-Projekte zu schaffen, erfolgte 1996 auf der Basis eines Leibniz-Stipendiums die Neugründung einer Schwerpunkt-Forschungseinheit an der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover, die *Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO)*.

Diese Forschungsinstitution ist in vier Arbeitsbereiche unterteilt, die sich mit Grundlagen- und Anwendungsforschung in den Bereichen Kardiovaskuläre Biotechnik, Transplantation, Molekulare Biotechnologie und Stammzellforschung sowie Tissue Engineering beschäftigen.

Induktion zentraler spenderspezifischer Immuntoleranz bei allogener porciner Lungentransplantation

Projektbeschreibung

Großtierexperimentelle Untersuchungen zur Induktion von spenderspezifischer zentraler Immuntoleranz durch Kotransplantation von isolierten kultivierten Spendermakrophagen im allogenen porcinen Einzellungentransplantationsmodell.

Einleitung

Der langfristige Erfolg der klinischen Lungentransplantation wird durch die Entwicklung einer chronischen Organabstoßung und Komplikationen einer lebenslangen pharmakologischen immunsuppressiven Therapie begrenzt. Beide genannten Limitationen könnten durch die Induktion einer dauerhaften Toleranz überwunden werden. Diese Toleranz müsste spenderspezifisch sein, das heißt, es dürfte keine generelle Anergie bestehen, welche mit einem hohen Risiko von Infektionen und Neoplasien einhergehen würde.

Experimentelle Forschung

Stand der Forschung

In einem verbreiteten Tiermodell erfolgt nach nicht-myeloablativer Konditionierung eine allogene Knochenmarkstransplantation, woraufhin derart behandelte Tiere gegenüber weiteren Organtransplantaten vom gleichen Spender tolerant sind. Um jedoch eine Langzeitpersistenz eines lymphohämatopoetischen Chimärismus von 5 – 90 % Spenderzellen im peripheren Blut des Empfängers zu gewährleisten, ist jedoch auch für diese Form der Knochenmarkstransplantation eine vergleichsweise aggressive Empfängerkonditionierung notwendig.

Bisherige Untersuchungen

Um die Induktion von spenderspezifischer Toleranz bei der Lungentransplantation kliniknah zu untersuchen, haben wir seit 1999 im porcinen Modell eine Reihe von Experimenten zur Induktion von Toleranz mit reduzierter Toxizität des Protokolls durchgeführt.

Göttingen Minipig Spender und Empfängerpaare aus SPF- (spezifisch pathogenfreier) Haltung wurden für die SLA Klasse I Genotypen H 04, DC 45 und DC 80 typisiert und inkompatibel gepaart. Die Paare wurden in der MLR (mixed lymphocyte reaction) auf Reaktivität überprüft. Eine linksseitige Einzellungstransplantation wurde in üblicher Technik vorgenommen. Bei einer Kontrollgruppe von 5 Tieren wurde für 28 Tage i.v. Cyclosporin (Serumspiegel >300 ng/ml), 1,5 mg/kg/d Methylprednisolone und 1,0 mg/kg/d Azathioprin gegeben. Alle Kontrolltiere stießen ihr Transplantat innerhalb von 50 Tagen nach Absetzen der Immunsuppression vollständig ab. Tiere, die präoperativ 1,5 Gy Ganzkörperbestrahlung (WBI) und 7 Gy selektive Thymusbestrahlung (TI), sowie eine Knochenmarkzellinfusion (KMTX, 5×10^7 Zellen/kg) vom Spender am 1. postoperativen Tag erhalten hatten (n=8), zeigten zum Teil ein verlängertes Transplantatüberleben (bis zu 265 d), jedoch auch eine hohe frühpostoperative Komplikationsrate, sowie Fälle von schwerer GvHD. Tiere, die nur präoperative Bestrahlung (1,5 Gy WBI, 7 Gy TI) ohne KMTX erhalten hatten (n=13), zeigten eine niedrigere Komplikationsrate. Etwa 50 % der Langzeitüberleber, die der letztgenannten Gruppe angehörten, entwickelten eine stabile immunologische Toleranz ohne Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes. Die längsten Überleber befinden sich z. Z. am postoperativen Tag 312, 663, 782 und 964 mit unauffälli-



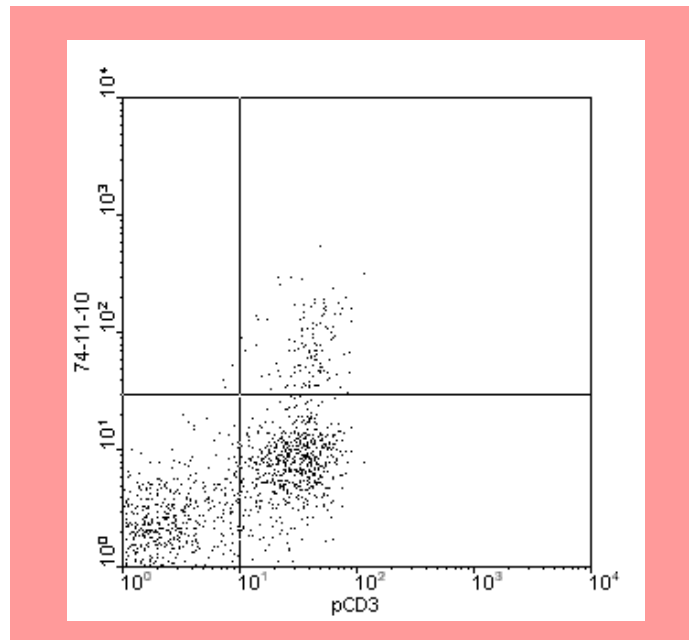


Experimentelle Forschung

gen Transplantaten. Ein Makrochimärismus von Spenderzellen im Empfängertier war in diesen Tieren jedoch nur bis zu höchstens 50 Tage post transplantationem in der FACS-Analyse nach zu verfolgen.

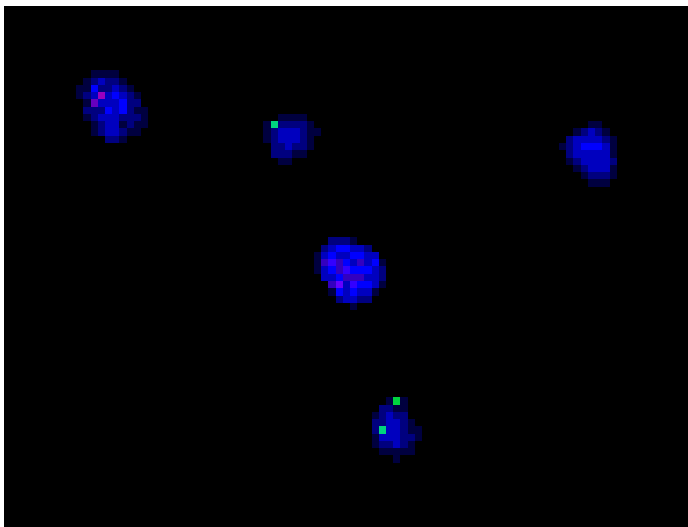
Zur Detektion des Spenderzellchimärismus wurde im Rahmen dieser Untersuchungen ein swine leukocyte antigen (SLA) Klasse I-subtyp-spezifischer mAb (mAb 74-11-10, Haplotyp d-spezifisch) gewählt, welcher nach entsprechendem prospektiven Mismatch von Spender- und Empfängertieren zuverlässig einen Makrochimärismus nachweist (Abb.1). Zur Untersuchung der zellvermittelten Immunantwort wurde eine gemischtlymphozytäre MLR etabliert. Des weiteren hat unsere Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Humangenetik der MHH

Abb. 1: Nachweis von Spenderlymphozyten im Lymphozytengate aus PBL vom Tag 2 nach Transplantation mit SLA Klasse I-subtyp-spezifischem mAb in FL-2, sekundär mit PE gefärbt, in FL-1 CD3⁺ Zellen, Sekundärfärbung mit FITC, tote Zellen wurden mit Propidiumjodid gefärbt und ausgeschlossen



Experimentelle Forschung

Abb. 2: FISH eines PBL-Zytospots 1 h post transplantationem, FITC (grün): x-Chromosom, Texas red (rot): y-Chromosom



eine FISH- (fluorescence in situ hybridization) Analyse für das porcine y - bzw. x -Chromosom adaptiert (Abb.2). Hierdurch können mit den entsprechenden DNA-Sonden Zellen der (männlichen) Spender von denen der (weiblichen) Empfänger in Cytospots von PBL- (peripheral blood leukocytes) oder BAL- (bronchoalveolar lavage) Zellen sowie in histologischen Präparaten differenziert werden.

Aktuelle Untersuchungen

Zunächst untersuchten wir den Effekt einer 4-wöchigen Induktion mit Tacrolimus (FK 506) anstelle von Cyclosporin A in einer Gruppe von 4 Tieren (Tab.1). Hier zeigte sich eine deutliche Verlängerung des Transplantatüberlebens (im Mittel >100 Tage) verglichen mit Cyclosporin A (55 Tage). In Kooperation mit Prof. Fändrich, Kiel, wurden von einer Reihe von Spendern Makrophagen-/APC-zelllinien kultiviert und mit Wachstumsfaktoren sowie Interleukinen (IL10) inkubiert, um spezifische Suppressormakrophagen zu erzeugen. Diese induzieren direkt Apoptose an aktivierten T-Zellklonen. Mit dieser Technik konnten im allogenen Nagermodell beachtliche Ergebnisse erzielt





Experimentelle Forschung

Tab 1: Effekt einer 4-wöchigen Induktion mit Tacrolimus anstelle von Cyclosporin A in einer Gruppe von 4 Tieren ohne Ganzkörper- und Thymusbestrahlung

Tiernummer	POD	Gruppe	Immunsuppression	Status
63602	79	MTx Tag 7,14	CsA	Autopsie: Abstoßung
65952	83	Kontrolle	Fk	Autopsie: Abstoßung
83913	93	Kontrolle	Fk	Autopsie: Abstoßung
65945	111	Kontrolle	Fk	lebt
85344	118	Kontrolle	Fk	lebt
83927	84	MTx Tag 7,14,21	Fk	Autopsie: Abstoßung
84284	99	MTx Tag 7,14,21	Fk	Autopsie: Abstoßung
84202	131	MTx Tag 7,14	Fk	Autopsie: Abstoßung
84105	270	MTx Tag 7,14	Fk	lebt
64162	396	MTx Tag 0	CsA	lebt
65975	97	IRR+MTX Tag 7	Fk	lebt

Stand: 21.01.03

werden. Ein Tier erhielt eine Induktion mit Cyclosporin A, sowie 2 Makrophagengaben an den postoperativen Tagen 7 und 14. Nachdem die Transplantatlunge hierbei nach 79 Tagen abgestoßen wurde, wechselten wir auf das offenbar potentere Tacrolimus zur 4-wöchigen Induktion. Vier Experimente wurden durchgeführt, wobei besondere Bedeutung die Durchführbarkeit des Protokolls in der Klinik hatte, d. h. die Gewinnung von Spenderzellen für die Kultur kann erst unmittelbar vor der Lungentransplantation erfolgen, so dass die erste von 2-3 Zelltransfusionen, bedingt durch den minimalen Kulturzeitraum von 6 Tagen, frühestens 7 Tage nach der Transplantation durchgeführt wurde. Nach diesem Protokoll stießen 3 Tiere nach 84, 99 und 131 Tagen ab. Ein Tier überlebt nach 270 Tagen ohne Zeichen einer Abstoßung. Somit unterschieden sich die Ergebnisse dieser Behandlung nicht signifikant von denen der Kontrolltiere mit Tacrolimus allein. Zwei weitere Experimente wurden durchgeführt, im einen gaben wir neben 4-wöchiger Induktion mit Cyclosporin Spendermakrophagen unmittelbar am Operationstag, im anderen führten wir wie in den früheren Experimenten eine präoperative kombinierte Thymus- und Ganzkörperbestrahlung durch, und infundierten die Spendermakrophagen am Tag 7. Beide Tiere überleben an den Tagen 396 und 97 ohne

Experimentelle Forschung

Zeichen einer Abstoßung.

Zusammenfassung und Ausblick

Unsere bisherigen Ergebnisse zeigen hiermit neben der Tatsache, dass Tacrolimus ein wohl höheres immunsuppressives Potential hat als Cyclosporin A, dass der Erfolg der Gabe der stimulierten Spendermakrophagen nicht zuletzt vom Zeitpunkt der Infusion abhängt. Entscheidende immunologische Prozesse, wie die Prägung von alloreaktiven Gedächtniszellen, finden in den ersten Tagen nach Transplantation statt. Eine Gabe der Zellen am Tag 7 setzt hier demzufolge zu spät an. Eine Gabe vor oder während Transplantation (die klinisch jedoch ausschließlich bei Lebendspendetransplantationen durchführbar wäre) oder eine Induktion mit Thymusbestrahlung sind hier erfolgreich. Im Weiteren soll untersucht werden, ob die Ganzkörperbestrahlung von 1,5 Gy verzichtbar ist, da diese zu teilweise erheblichen thrombozytopenischen Komplikationen geführt hatte. Hier soll die alleinige Thymusbestrahlung als klinisch einsetzbares Konzept überprüft werden.

*Strüber M, Warnecke G, Sommer SP, Steinkamp Th,
Avsar M, Morancho M, Simon AR, Haverich A*

Arbeitsbereich I: Tissue Engineering (Leiter: Mertsching H)

Tissue Engineering von kleinlumigen Blutgefäßen – Carotiden. Mertsching H, Wilhelmi M, Ax-Smolarsky R, Francis T, Noske D. Gemeinschaftsprojekt mit Prof. Gratz, Abteilung Nuklearmedizin der MHH, Prof. Mischke, Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Entwicklung eines vaskulären Therapiemodells für das Marfan Syndrom. Mertsching H, Karck M, Baraki H

Biomechanische Testung und Charakterisierung rezellularisierter xenogener Gefäßsubstitute. Kallenbach K, Heine J, Lefik E, Schmidl A, Haverich A, Mertsching H. Kooperation mit dem Institut für Werkstoffkunde der Universität Hannover

Tissue Engineering bioartifizierender autologer Herzklappen. Mertsching H, Leyh R, Wilhelmi M, Walles T, Cebotari S, Herden





Experimentelle Forschung

T, Oberbeck A, Potechin E, Schmidl A, Haverich A

Heterotope Transplantation bioartifizieller Gefäße und Herzklappen im xenogenen Kleintiermodell. Kallenbach K, Cebotari S, Sorrentino S, Haverich A, Mertsching H,

Transplantation von autolog rezellularisierten menschlichen Aorten- und Pulmonalklappen Allografts. Cebotari S, Haverich A, Sorrentino S, Kallenbach K, Mertsching H. Gemeinschaftsprojekt mit der Universität „N. Testemiteanu“, Chisinau, Moldawien

Tissue Engineering klappentragender venöser Konduits zur Therapie der chronisch-venösen Insuffizienz (CVI). Mertsching H, Kleczka C, Burgwitz K, Haupt M, Wübbolt-Lehmann P, Aper T, Teebken O. Kooperation mit Prof. Ungewickell, Abteilung Elektronenmikroskopie der MHH

Entwicklung eines klinisch-einsatzfähigen Venenklappentransplantates mit Methoden des Tissue Engineering. Teebken OE, Schellong A (Dresden)

Studien zum Graftsurvival bioartifizieller Implantate *in vivo*. Walles T, Mertsching H, Herden T, Mertsching H

BioVaM: Biologische, vaskularisierte Matrix als Scaffold für das Tissue Engineering. Mertsching H, Cebotari S, Tudoracke I, Walles T, Herden T, Haupt M, Moza A

Herstellung und Implantation bioartifiziellen Myokardgewebes mit dem Ziel, ischämischen oder insuffizienten Herzmuskel zu ersetzen (restorative Herzchirurgie). Kofidis T, Mertsching H, Akhyari P, Wachsmann B, Boublik J, Müller-Stahl K, Lenz A, Just A, Callis T

Tissue Engineering von humanen urologischen Geweben und Organen. Mertsching H, Schultheiss D, Gabujev A, Pilatz A, Stief C

Therapeutische Angiogenese unter Verwendung autologer Endothelvorläuferzellen, EPC's (endothelial progenitor cells). Mertsching H, Moza A, Pichlmaier M, Herden T

Prophylaxe der Intimahyperplasie autologer venöser Gefäßkonduits durch gentherapeutische Aktivitätsmodulation von Matrix-Metalloproteinasen und deren Inhibitoren. Kallenbach K, Heim A, Salcher R, Geveke C, Möhrcke C

Experimentelle Forschung

Rolle der Matrix Metalloproteinasen und deren Inhibitoren in der Entstehung von Aneurysmen der Aorta Ascendens. Kallenbach K, Salcher R

Einfluss von konditionierten Kulturmedien oder Extrakten aus kardialem Gewebe des *Notophthalmus viridescens* auf die Proliferationsfähigkeit von Kardiomyozyten der Säugetiere. Lichtenberg A, Mertsching H, Maringka M, Dumlu G

Arbeitsbereich II: Kardiovaskuläre Biotechnik (Leiter: Heublein B)

Entwicklung und präklinische Testung von biodegradierbaren kardiovaskulären Stents auf der Basis von Magnesium – Legierungen. Rohde R/Heublein B (Medizin), Gerold B (Industriepartner), Barlach S, Beck A, Adam D

Entwicklung eines neuartigen Bio-Polymers für ein Stent covering/coating mit inherenter antiproliferativer Eigenwirkung und als multipotentes Basismaterial für ein „local drug delivery“ für die lokale Therapie von obstruktiven und ektatischen vaskulären Erkrankungen. Barlach S (Medizin), Bayer G (Industriepartner), Rohde R, Adam D

Untersuchungen zur Wirkstoffeignung für ein Drug Eluting Stent-system (DES). Barlach S, Adam D

Mitarbeit an der Entwicklung eines speziellen Stent-Design für „drug eluting“ ohne und mit perforierenden (Endothel) Eigenschaften für die spätere Anwendung bei lipophilen Substanzen und gen-therapeutischen Konzepten zur Bekämpfung der Stent-Restenose. Cortronik Rostock-Warnemünde, Rohde R, Heublein B

Arbeitsbereich III: Mol. Biotechnologie und Stammzellforschung (Leiter: Martin U)

Untersuchung des potentiellen kardialen Differenzierungspotentials von adulten humanen Stamm- und Vorläuferzellen. Martin U, Gruh I, Beilner J

Entwicklung eines Shuttle-Systems, welches die unproblematische Klonierung von Expressionskassetten für lentivirale und adenovirale Vektoren ermöglicht. Martin U, Gruh I, Schwanke, K





Experimentelle Forschung

Untersuchung des potentiellen kardialen Differenzierungspotentials von adulten Stamm- und Vorläuferzellen im Rattenmodell. Martin U, Gruh I, Beilner J, Schwanke K

Lentiviraler Gentransfer in Kardiomyozyten. Martin U, Gruh I, Beilner J, Schmidt-Richter I, Schwanke K, Wachsmann B, Akyari P

Untersuchungen zum Risiko der Übertragung muriner endogener Leukämieviren (MLV) von Feederzellen auf humane embryonale Stammzellen. Martin U, Menke S. Kooperationsprojekt mit Benvenisty N, Jerusalem und Itskovitz-Eldor J, Haifa

Kardiale Differenzierung von ES-Zellen. Martin U, Schwanke K, Rasche K, Ruhparwar A, Gruh I, Menke S

Somatischer Kerntransfer von Kardiomyozyten in Oozyten: Analyse der De- und Redifferenzierung (Kooperationsprojekt mit Prof. Niemann H, FAL Mariensee). Niemann H, Martin U, Gruh I, Wachsmann B, Müller-Stahl K

Evaluation der Rolle CD-34 positiver Zellen bei Remodelling und funktionelle Regenerationsvorgängen nach Myokardischämie. Karck M, Ruhparwar A, Martin U

Arbeitsbereich IV: Transplantation (Leiter: Haverich A)

Untersuchungen zur Übertragung porciner endogener Retroviren auf humanes Endothelgewebe nach Xenotransplantation h-DAF transgener Nieren im humanisierten Primatenmodell. Martin U, Winkler M, Burian R

Knock Out der porcinen $\alpha 1,3$ -Galactosyltransferase. Martin U, Winkler ME, Menke S

Screening nach Gal- $\alpha 1,3$ -Gal-unabhängigen xenoreaktiven Epitopen. Martin U, Winkler ME, Kowalski A, Menke S

Xenogene donorspezifische Toleranzinduktion durch intrathymale Deletion. Simon AR, Meder I, Kühn C, Tessmann R

Xenogene Zell-zu-Zell Interaktion. Simon AR, Dalla-Riva C

Induktion peripherer Toleranz im Großtiermodell. Simon AR, Tessman R, Fischer S, Meder I

Experimentelle Forschung

Inhalative Immunsuppression nach Lungentransplantation im Rattenmodell. Simon AR, Köster T, Mörike C

Ex vivo Lungenperfusion als Modell der xenogenen Lungentransplantation (Schwein auf Primaten). Wiebe K, Mengel M, Hahner F, Oezkur M, Steglich D, Kogge K

Funktionserprobung von porcinen Lungen in einem xenogenen ex-vivo Lungenperfuisionsmodel. Wiebe K, Haverich A. Kooperationspartner: Winkler M, Schürholz T

Xenogene Lungentransplantation im Primaten. Wiebe K, Winkler M, Martin U, Pzrymeck M, Apiah R, Lorenz R. Kooperationen : Schwinzer R, Schürholz T, Depka M

Vermeidung der Transplantatvaskulopathie durch Überexpression von iNOS oder Gewebeinhibitor von Matrix-Metalloproteinasen (TIMP). Karck M, Kallenbach K, Möricke C





Klinische Forschung

Schwerpunkt Herzchirurgie

Converge – automatisches distales Anastomosengerät. Klima U

Verhalten von Magnetanastomosen postoperativ im Magnetresonanztomographen - Großtierversuch. Klima U

Rechtsherzversagen nach Herztransplantation. Klima U, Warn-ecke G

Untersuchung der myokardialen Mikrozirkulation während ischämischer Präkonditionierung in der Koronarchirurgie am schlagenden Herzen. Lichtenberg A, Knobloch K

Charakterisierung und Beurteilung der Aortenklappen-erhaltenden Reimplantationstechnik bei Ersatz der Aorta ascen-dens. Kallenbach K, Haverich A, Leyh RG, Karck M, Hagl C

Reduzierung thrombembolischer neurologischer Komplikationen während der Nutzung der extrakorporalen Zirkulation durch intraaortale Filter. Kallenbach K, Dinh S, Pethig K, Harringer W

Früherkennung und Therapie postoperativer Herzrhythmusstö-rungen im Patientenmanagement auf Stationsebene. Pichlmaier AM, Malonek C (IMS Hannover)

Vierkammerstimulation nach Herzoperationen bei Patienten mit schlechter Ejektionsfraktion. Pichlmaier AM/Lichtenberg A, Ba-gaev E, Knobloch K

Schwerpunkt Gefäßchirurgie

Ventricula II: Magnetanastomosen im klinischen Versuch. Klima U

Entwicklung und klinischer Einsatz einer neuartigen Hybridpro-these zur Behandlung segmentübergreifender thorakaler Aor-tenaneurysmen. Karck M, Chavan A, Haverich A

Untersuchung der Mikrozirkulation des Sternums nach Entnahme der A. mammaria interna in der Koronarchirurgie. Lichtenberg A, Knobloch K

Untersuchung der Mikrozirkulation der Hand nach Entnahme der A. radialis in der koronaren Bypasschirurgie. Lichtenberg A, Knobloch K

Klinische Forschung

Retrospektive Analyse der Ergebnisse des Ersatzes der Aorta descendens. Wiebe K, Ouyang C, Stefan J

Chirurgische Strategien zur Behandlung der akuten Aortendissektion Typ A. Kallenbach K, Haverich A, Karck M, Leyh RG, Hagl C

Aortenklappenrekonstruktion – Evaluation chirurgischer Techniken. Harringer W, Pethig K, Kallenbach K

Evaluierung einer neuartigen lasergestützten Methode der Angioplastie (ELAN) für die Behandlung der pAVK. Pichlmaier AM, Teebken OE, Lubatschowski H (Laserzentrum Hannover)

Bakteriophagentherapie in der Behandlung peripherer superinfizierter Ulcera bei terminaler pAVK \pm Diabetes. Pichlmaier AM, Teebken O, Bagaev E, Danelia N (D&D Pharma GmbH)

Aufbau einer Gewebekbank und autologisierte kardiovaskuläre Bioimplantate. Teebken OE

Klinische Implementation chirurgischer Therapieverfahren der chronisch-venösen Insuffizienz (CVI). Teebken OE, Aper T

Entwicklung eines Funktionsmusters zur Extraluminale Laser Angioplastie (ELAN). Kooperation mit der Universität Hannover und dem Laser-Zentrum Hannover. Teebken OE, Pichlmaier AM, Lubatschowski H, Will F, Singh A





Publikationen

Zeitschriftenbeiträge

- Blusch JH, CPatience C, Martin U. Pig endogenous retroviruses and xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2002; 9; 4:242
- Cebotari S, Mertsching H, Kallenbach K, Kostin S, Repin O, Batrinac A, Kleczka C, Ciubotaru A, Haverich A. Construction of autologous human heart valves based on an acellular allograft matrix. *Circulation* 2002; 106 (Suppl 1):I63-8
- Cebotari S, Walles T, Sorrentino S, Haverich A, Mertsching H. Guided tissue regeneration of vascular grafts in the peritoneal cavity. *Circ Res* 2002; 90:e71
- DePerrot M, Fischer S, Brundler MA, Sekine Y, Keshavjee S. Solitary fibrous tumors of the pleura. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(1):285-93
- DePerrot M, Sekine Y, Fischer S, Waddell TK, McRae K, Liu M, Wigle DA. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2):211-5
- DePerrot M, Spiliopoulos A, Fischer S, Totsch M, Keshavjee S. Neuroendocrine carcinoma (carcinoid) of the thymus associated with Cushing's syndrome. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(2):675-81
- Fischer S, dePerrot M, Leyh RG, Kofidis T, Simon AR, Haverich A, Keshavjee S. Modifikation des Zelltodes in transplantierten Rattenlungen nach Ischämie und Reperfusion durch adenoviral gesteuerten Interleukin 10 (I10) Gentransfer in Spenderlungen vor Organentnahme. *Chirurgisches Forum* 2002; 31:305-7
- Fischer S, Strüber M, Haverich A. Aktuelles bei der Lungentransplantation. *Med Klin* 2002; 97:137-43
- Franke UF, Wahlers T, Wittwer T, Franke T, Niedermeyer J, Harringer W, Haverich A. Heart-lung transplantation is the method of choice in the treatment of patients with end-stage pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 2002; 34:2181-2
- Harringer W, Haverich A. Heart and heart-lung transplantation: Standards and improvements. *World J Surg* 2002;

Publikationen

26:218-25

Haverich A. Editorial, Sonderheft Herz. Herz 2002; 27:401

Haverich A. Letter to Hans Georg Borst. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124:891-3

Haverich A, Görler A. Chirurgie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Herz 2002; 27:453-9

Haverich A, Mertsching H, Martin U. Differenzierungspotential humaner Stammzellen – Wege zum Tissue Engineering und zur Zelltransplantation. Z ärztl Fortbild Qual sich 2002; 96:440-8

Haverich A, Warnecke G, Fischer S, Görler A, Wilhelmi M, Strüber M. Spenderorgane im Grenzbereich bei der Herz- und Lungentransplantation: Qualifizierung der Transplantatqualität, Grenzen der Akzeptanz. Chirurgische Gastroenterologie 2002; 18 (Suppl 1):18-23

Heublein B. Stents als Carrier für eine lokale Wirkstoffapplikation – Das Konzept des "Drug-eluting"- Stent. PTCA Aktuell 2002; 21:28-37

Heublein B, Evagorou EG, Rohde R, Ohse S, Meliss RR, Barlach S, Haverich A. Polymerized degradable hyaluronan – a platform for stent coating with inherent inhibitory effects on neointimal formation in a porcine coronary model. Int J Artif Organs 2002; 25:1166-73

Heublein B, Rohde R, Barlach S, Sternberg K, Schmitz K-P, Harder C, Bayer G, Tittelbach M, Diener T, Hartwig S. Stents as Carriers for Applying a Local Active Agent: The Concept of the "Drug-Eluting Stent". Progr Biomed Res 2002; 4:216-25

Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Fuchs M, Kaminski K, Lichtenberg A, Rothkötter HJ, Schieffer B, Drexler H. Expression of CYR61, an angiogenic immediate early gene, in arteriosclerosis and its regulation by angiotensin II. Circulation 2002; 106:254-60

Kallenbach K, Cremer J, Haverich A. Partial ex situ surgery of the heart. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 12:577-8

Kallenbach K, Hagl C, Walles T, Leyh RG, Pethig K, Haverich A, Harringer W. Results of valve-sparing aortic root reconstruction in 18 consecutive patients. Ann Thorac Surg 2002; 74:2026-33





Publikationen

Kallenbach K, Karck M, Leyh RG, Hagl C, Walles T, Harringer W, Haverich A. Valve-sparing aortic root reconstruction in patients with significant aortic insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2002; 74 (Suppl): 1765-8

Kallenbach K, Pethig K, Leyh RG, Baric D, Haverich A, Harringer W. Acute dissection of the ascending aorta: first results of emergency valve sparing aortic root reconstruction. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2002; 22:218-22

Karck M, Hagl C, Kallenbach K, Pichlmaier M, Chavan A, Haverich A. Neuere Aspekte in der Chirurgie der thorakalen Aorta. *Herz* 2002; 27:418-25

Karck M, Meliss R, Hestermann M, Mengel M, Pethig K, Levitzki A, Banai S, Golomb G, Fishbein I, Chorny M, Haverich A. Inhibition of aortic allograft vasculopathy by local delivery of platelet-derived growth factor receptor tyrosine-kinase blocker AG-1295. *Transplantation* 2002; 15:1335-41

Klima U, Lee MY, Guerrero JL, LaRaia PJ, Levine RA, Vlahakes GJ. Determinants of maximal right ventricular function: Role of septal shift. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:72-80

Klima U, Ringes S, Lichtenberg A, Strüber M, Haverich A. Verlauf des schweren Rechtsherzversagens nach Herztransplantation. *Med Welt* 2002; 53:401-7

Knobloch K, Zardo P, Gohrbandt B, Fischer S, Leyh RG, Tiede A, Ganser A. Cardiac surgery in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2002; 87(8):ECR29

Kodolitsch Y von, Aydin MA, Koschyk DH, Loose R, Schalwat I, Karck M, Cremer J, Haverich A, Berger J, Meinertz T, Nienaber CA. Predictors of aneurysmal formation after surgical correction of aortic coarctation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:617-24

Kofidis T, Akhyari P, Boublik J, Theodorou P, Martin U, Ruhparwar A, Fischer S, Eschenhagen T, Kubis HP, Kraft T, Leyh R, Haverich A. In vitro engineering of heart muscle: Artificial myocardial tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:63

Kofidis T, Akhyari P, Wachsmann B, Boublik J, Müller-Stahl K, Leyh R, Fischer S, Haverich A. A novel bioartificial myocardial tissue and its prospective use in cardiac surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2002; 22:238-43

Publikationen

Kofidis T, Fischer S, Leyh R, Mair H, Deckert M, Haberl R, Haverich A, Reichart B. Clinical relevance of intracranial high intensity transient signals in patients following prosthetic aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:22-6

Kofidis T, Nolte D, Simon AR, Metzakis A, Balsam L, Robbins R, Haverich A. Restoration of blood flow and evaluation of corresponding angiogenic events by scanning electron microscopy after a single dose of VEGF in a model of peripheral vascular disease. *Angiogenesis*. 2002; 5(1-2):87-92

Kofidis T, Pethig K, Rüter G, Simon AR, Strüber M, Leyh R, Akhyari P, Wiebe K, Haverich A. Traveling after heart transplantation. *Clin Transplant* 2002; 16:280-4

Leyh RG, Fischer S, Harringer W, Haverich A. Intraoperative acute type A dissection caused by an intra-aortic filter (EMBOL-X®) in a patient undergoing mitral valve replacement for acute endocarditis. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2002; 21:100-1

Leyh RG, Fischer S, Kallenbach K, Kofidis T, Pethig K, Harringer W, Haverich A. High failure rate after valve-sparing aortic root replacement using the "remodeling technique" in acute type A aortic dissection. *Circulation* 2002; 106 (Suppl I):I-229-I-233

Leyh RG, Fischer S, Ruhparwar A, Haverich A. Anticoagulation for prosthetic heart valves during pregnancy: Is low-molecular-weight heparin an alternative? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:577-9

Leyh RG, Fischer S, Ruhparwar A, Haverich A. Antikoagulation bei schwangeren Frauen nach künstlichem Herzklappenersatz: Ist niedermolekulares Heparin eine Alternative? *Z Kardiol* 2002; 91:297-303

Leyh R, Fischer S, Rugarwar A, Haverich A. Reply to Vitale et al. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:657

Leyh RG, Fischer S, Ruhparwar A, Karck M, Harringer W, Haverich A. Valve-sparing aortic root replacement in patients after a previous operation for acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:377-8

Leyh RG, Kofidis T, Fischer S, Kallenbach K, Harringer W,





Publikationen

Haverich A. Aortic root reimplantation for successful repair of an insufficient pulmonary autograft valve after Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:1048-9

Leyh RG, Wilhelmi M, Herden T, Kofidis T, Fischer S, Haverich A, Mertsching H. Artifiziiell hergestellte Herzklappen mittels "tissue engineering" auf der Basis einer azellularisierten xenogenen Matrix: In-vivo Untersuchungen im Schafmodell. *Chirurgisches Forum* 2002; 31:469-71

Martin U, Tacke SJ, Simon AR, Schröder C, Wiebe K, Lapin B, Haverich A, Denner J, Steinhoff G. Absence of PERV specific humoral immune response in baboons after transplantation of porcine cells or organs. *Transpl Int* 2002; 15:361-8

Meyns B, Autschbach R, Boning A, Konertz W, Matschke K, Schondube F, Wiebe K, Fischer E. Coronary artery bypass grafting supported with intracardiac microaxial pumps versus normothermic cardiopulmonary bypass: a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(1):112-7

Minatoya K, Karck M, Hagl C, Meyer A, Brassel F, Harringer W, Haverich A. The impact of spinal angiography on the neurological outcome after surgery on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg* 2002; 74 (Suppl):1870-2

Olivson A, Berman E, Houminer E, Borman JB, Merin G, Karck M, Haverich A, Chisin R, Schwalb H. Glucose metabolism, energetics, and function of rat hearts exposed to ischemic preconditioning and oxygenated cardioplegia. *J Card Surg* 2002; 17:214-25

Pethig K, Milz A, Hagl C, Harringer W, Haverich A. Aortic valve reimplantation in ascending aortic aneurysm: Risk factors for early valve failure. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:29-33

Rommel K, Karck K, Haverich A, Schmidtke J, Arslan-Kirchner M. Mutation screening of the fibrillin-1 (FBN1) gene in 76 unrelated patients with Marfan syndrome or Marfanoid features leads to the identification of 11 novel and three previously reported mutations. *Hum Mutat* 2002; 20:406-7

Ruhparwar A, Tebbenjohanns J, Niehaus M, Mengel M, Irtel T, Kofidis T, Pichlmaier AM, Haverich A. Transplanted fetal car-

Publikationen

diomyocytes as cardiac pacemaker. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(5):853-7

Schröder C, Fisher S, Pieck AC, Müller A, Jaehde U, Kirchner H, Haverich A, Macchiarini P. Technique and results of hyperthermic (41°C) isolated lung perfusion with high-doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarcoma metastasis. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2002; 22:41-6

Sekine Y, Fischer S, dePerrot M, Pierre AF, Keshavjee S. Bilateral lung transplantation using a donor with a tracheal right upper lobe bronchus. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(1):308-10

Sharony R, Autschbach R, Porat E, Strüber M, Boening A, Krakor R, Haverich A, Cremer J, Neshor N, Mohr FW, Uretzky G. Right heart support during off-pump coronary artery bypass surgery – A multi center study. *Heart Surg Forum* 2002; 5:13-6

Simanowski JH. Ultraschalluntersuchung der fibularen Bandruptur. *Orthopäde* 2002; 31(3): 317-8

Simanowski JH. Ultraschalldiagnose der Beinvenenthrombose. *Orthopäde* 2002; 31(3): 314-6

Simon A, Hammer C. Xenotransplantation so close but yet so far. *Transplantation* 2002; 73:1-2

Simon AR, Schröder C, Martin U, Tessmann R, Templin C, Laaff G, Wiebe K, Steinhoff G, Lapin B, Chikobava M, Haverich A. Induction of long-term peripheral microchimerism in non-human primate in a model of xenogeneic peripheral tolerance induction. *Ann Transplan* 2002; 7:40-5

Strüber M, Hohlfeld JM, Kofidis T, Warnecke G, Niedermeyer J, Sommer SP, Haverich A. Surfactant function in lung transplantation after 24 hours of ischemia: Advantage of retrograde flush perfusion for preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:98-103

Teebken OE, Haverich A. Tissue engineering of small-diameter vascular grafts. *Graft* 2002; 5:14-26

Teebken OE, Haverich A. Tissue Engineering of small diameter vascular grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23:475-85

Teebken OE, Mertsching H, Haverich A. Modification of heart valve allografts and xenografts-by means of Tissue Engineer-





Publikationen

ing. Transplant Proceedings 2002; 34:1

Templin C, Simon AR, Schröder C, Winkler ME, Laaff G, Chikobava M, Agrba VZ, Lapin BA, Haverich A, Martin U. Analyse potentieller PERV-Infektionen in einem klinisch relevanten Schwein-auf-Pavian-Zelltransplantationsmodell. *Tx Med* 2002; 14:225-30

Theodore PR, Simon AR, Warrens AN, Sackstein R, Sykes M. Porcine mononuclear cells adhere to human fibronectin independently of very late antigen-5: implications for donor-specific tolerance induction in xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2002; 9:277-89

Walles T, Cebotari S, Sorentino S, Herden T, Leyh R, Haverich A, Mertsching H. Importance of in vivo revascularisation on survival of tissue engineered bioartificial implants. *JACC* 2002; 39:452-5

Walles T, Fischer S, Strüber M, Haverich A. Paradoxical aortic arch embolization with occlusion of the supraaortic arteries. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2002; 22:448-9

Walles T, Herden T, Haverich A, Mertsching H. Viable scaffolds are regenerated in vivo after implantation. *Int J Art Org* 2002; *Organs* 2002; 25:731-4

Walles T, Lichtenberg A, Shiraga K, Klima U. Combined correction of an adult scimitar syndrome and coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 640-2

Walles T, Fischer S, Strüber M, Haverich A. Paradoxical aortic arch embolization with occlusion of the supraaortic arteries. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2002; 22: 448-9

Walles T, Lichtenberg A, Shiraga K, Klima U. Combined correction of an adult Scimitar Syndrome and coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 640-2

Warnecke G, Schulze B, Hagl C, Haverich A, Klima U. Improved right heart function after myocardial preservation with 2,3-butanedione 2-monoxime in a porcine model of allogeneic heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:81-8

Warnecke G, Schulze B, Haverich A, Klima U. Improved right

Publikationen

ventricular function after myocardial preservation with Celsior solution in a volume-controlled heart transplantation model in pigs. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:586-9

Warnecke G, Schulze B, Haverich A, Klima U. Celsior solution provides superior post-ischemic right ventricular function as compared with UW solution in a porcine heart transplantation model. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:586-9

Wilhelmi M. Letter to the Editor: Perivenous application of fibrin glue reduces early injury of the human saphenous vein graft wall in an ex vivo model. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2002; 22:485-94

Wilhelmi M, Fischer S, Leyh R, Mertsching H, Haverich A. Endothelial anatomy of the human heart: immunohistochemical evaluation of endothelial differentiation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50:230-6

Wilhelmi M, Fischer S, Mertsching H, Leyh R, Karck M, Haverich A. Ist chronische Transplantatabstoßung die Ursache degenerativer Veränderungen in allogenen und xenogenen Herzklap-pentransplantaten? *Z Kardiologie* 2002; 91:825-32

Wilhelmi M, Fritz MKF, Fischer S, Haverich A. Triple valve replacement in a patient with severe carcinoid heart disease. *Cardiovasc Surg* 2002; 10:287-90

Wilhelmi M, Haverich A. Tissue Engineering - Biotechnologische Strategien für den Gewebe- und Organersatz. *Herz Heute* 2002

Wilhelmi M, Pethig K, Wilhelmi M, Nguyen H, Strüber M, Haverich A. Heart transplantation: echocardiographic assessment of morphology and function after more than 10 years of follow-up. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1075-9

Buchbeiträge

Haverich A. Der reparierte Mensch. Operiert – transplantiert – kloniert. Elsner N, Schreiber HL (eds). In: *Was ist der Mensch?* Wallstein, Göttingen; 2002

Haverich A, Graf H. *Stem Cell Transplantation and Tissue Engineering*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York; 2002





Publikationen / Ehrungen und Preise

Martin U. 2002. Infektion humaner Zellen durch porcine endogene Retroviren: Nur ein Artefakt immortalisierter Zelllinien? *In* Xenotransplantation, Grundlagen, Chancen, Risiken, H. Grimm, editor. Schattauer-Verlag, Stuttgart

Martin U. 2002. Untersuchung potentieller PERV-Transmission in subhumanen Primatenmodellen. *In* Xenotransplantation, Grundlagen, Chancen, Risiken, H. Grimm, editor. Schattauer-Verlag, Stuttgart

Diplomarbeiten

Akdeli N. Differenzierung humaner mesenchymaler Stammzellen zu Chondrozyten.

Brünning E. Untersuchungen zur Übertragung muriner endogener Retroviren auf humane Zellen.

Osiak AE. Expressionsklonierung xenoreaktiver Epitope - aufbauende Methode.

Schwanke K. Vorarbeiten für die Selektion kardial differenzierter Stammzellen mit Hilfe adenoviraler Vektoren.

Promotionen

Scholz GB. Histologische und ultrastrukturelle Untersuchungen zur Regeneration der Aortenwand nach Implantation eines biodegradablen Gefäßersatzmaterials im Kaninchen.

Habilitationen

Dr. med. Strüber M. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Konservierung der Lunge und zum Reperfusionsschaden nach Lungentransplantation.

Ehrungen und Preise

Prof. Dr. med. Haverich A. Niedersächsischer Staatspreis 2002, November 2002

Dr. med. Hagl C. Forumspreis der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie anlässlich der 31. Jahrestagung in Leipzig 2002. Titel: "Validation of a Multi-Arm Maze as a Tool to Detect Cognitive Function in a Clinically Relevant

Ehrungen und Preise / Impressum

Chronic Porcine Model of Hypothermic Circulatory Arrest"

Dr. med. Teebken OE. Best Experimental Paper. Tissue-engineered prosthetic venous valve: a long-study in sheep. XVI. Annual Meeting of the European Society of Vascular Surgery, Istanbul, Türkei, 26.-29. September 2002

Dr. med. Walles T. Young Investigator Award in Basic Science der World Heart Federation, verliehen auf dem XIVth World Congress of Cardiology, Sydney, May 5-9,2002 für den Beitrag "Cardiovascular tissue engineering: Importance of scaffold matrix composition and scaffold thickness".



Impressum:

Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Carl-Neuberg Straße 1
30625 Hannover

Tel 0511 523 6581
Fax 0511 523 5404
E-mail THG.Chirurgie@mh-hannover.de
TCV.Surgery@mh-hannover.de
Internet <http://www.mh-hannover.de/kliniken/thg/>

Redaktion: Ines Gerber,
Management & Beratung im Gesundheitswesen
mb.gerber@t-online.de