

Aus dem
Deutschen Herzzentrum Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Roland Hetzer

Habilitationsschrift

Langfristige Anwendung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Herzchirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Thorsten N. H. Drews, MBA
Geboren am 25. September 1967 in Berlin

Eingereicht: Januar 2013
Dekanin: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter: Prof. Dr. P. Mohasci / Bern
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. c. F. Beyersdorf / Freiburg

Die Arbeit ist meiner Frau Doreen
und meinen beiden Söhnen Ludwig und Friedrich gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Ursache der Herzinsuffizienz	5
1.2. Behandlung der Herzinsuffizienz.....	6
2. Mechanische Kreislaufunterstützung	7
2.1. Unterteilung der mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme	7
2.2. Geschichtliche Entwicklung am Deutschen Herzzentrum Berlin	9
3. Eigene Arbeiten	10
3.1. Langzeitunterstützung mit dem parakorporalen biventrikulären Kreislaufunterstützungssystem Typ Berlin Heart Excor	10
3.2. Das mechanische Kreislaufunterstützungssystem Typ "Berlin Heart"	17
3.3. Ambulante Betreuung von BVAD-Patienten.....	28
3.4. Ambulante Betreuung von Patienten an einer mechanischen Kreislaufunterstützung	33
3.5. Gerinnungsmanagement von Patienten an einer mechanischen Kreislaufunterstützung	40
3.6. Unterschiede zwischen pulsatilem und nicht-pulsatilem Fluß bei der Langzeitanwendung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme	47
3.7. Langzeitanwendung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme bei Patienten im fortgeschrittenen Alter	54
3.8. Langzeitanwendung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme bei 198 Patienten: weltweit größte Erfahrung an einem Zentrum	60
4. Diskussion	69
5. Schlussfolgerung	79
6. Literaturverzeichnis	80
7. Terminologie und Abkürzungsverzeichnis	86
8. Danksagung	87
9. Eidesstattliche Erklärung	88

1. Einleitung

Die Lebenserwartung ist definiert als eine statistisch zu erwartende Zeitspanne, die einem Lebewesen ab einem gegebenen Zeitpunkt bis zu seinem Tode verbleibt. Diese Spanne wird von verschiedenen Einflussfaktoren bestimmt. Neben der biologischen Lebenserwartung, auch Zellalterung genannt, die wesentlich durch genetische Faktoren bestimmt wird, sind die Ernährungsgewohnheiten, Stress, Bewegung, die medizinische Versorgung und regionale Unterschiede von Bedeutung.

Heutzutage beträgt die mittlere Lebenserwartung weltweit 67,2 Jahre [1]. Während Bewohner in Macau (China) mit 84,4 Jahren die höchste Lebenserwartung haben (gefolgt von Andorra und Japan), beträgt sie bei der deutschen Bevölkerung 79,3 Jahre, gefolgt von Einwohnern der USA (78 Jahre). Mit einer mittleren Lebenserwartung von 38,2 Jahren haben Einwohner von Angola die geringste Lebenserwartung. Für diese erheblichen regionalen Unterschiede sind einerseits der Lebenswandel sowie die Umweltbedingungen und andererseits die verschiedenen Erkrankungen mit ihren Versorgungsmöglichkeiten verantwortlich. Während in Ländern der Dritten Welt die Infektionskrankheiten (z.B. Tuberkulose) die Haupttodesursache sind, sind es in hoch entwickelten Ländern Herz-Kreislauf-Erkrankungen gefolgt von bösartigen Neubildungen [2].

Die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung in Deutschland und die Zunahme der Herzinsuffizienz als Todesursache Nummer eins bei gleichzeitiger Abnahme von Spenderorganen für eine Herztransplantation, hat zu einem massiv steigenden Bedarf an mechanischen Herz-Kreislaufunterstützungssystemen für den dauerhaften Einsatz geführt [3, 4, 5]. Es war somit Ziel dieser Habilitationsschrift, Probleme darzustellen und Lösungen aufzuzeigen.

1.1.Ursache der Herzinsuffizienz

Die Spätfolgen einer chronischen koronaren Herzerkrankung sowie die dilatative Kardiomyopathie stellen Hauptursachen für eine terminale Herzinsuffizienz dar. Andere kardiale Erkrankungsformen (z.B. restriktive Kardiomyopathien, angeborene Herzfehler) können auch diese schwere Form der myokardialen Schädigung hervorrufen; treten jedoch erheblich seltener auf.

Während die dilatative Kardiomyopathie primär oder sekundär infolge einer anderen myokardialen Schädigung (z.B. Myokarditis, Noxen) auftritt, ist die ischämische Herzinsuffizienz Folge einer koronaren Herzerkrankung. Der Begriff LOCIMAN beschreibt mögliche Spätfolgen einer koronaren Herzerkrankung mit konsekutiver Linksherzinsuffizienz (Abbildung 1).

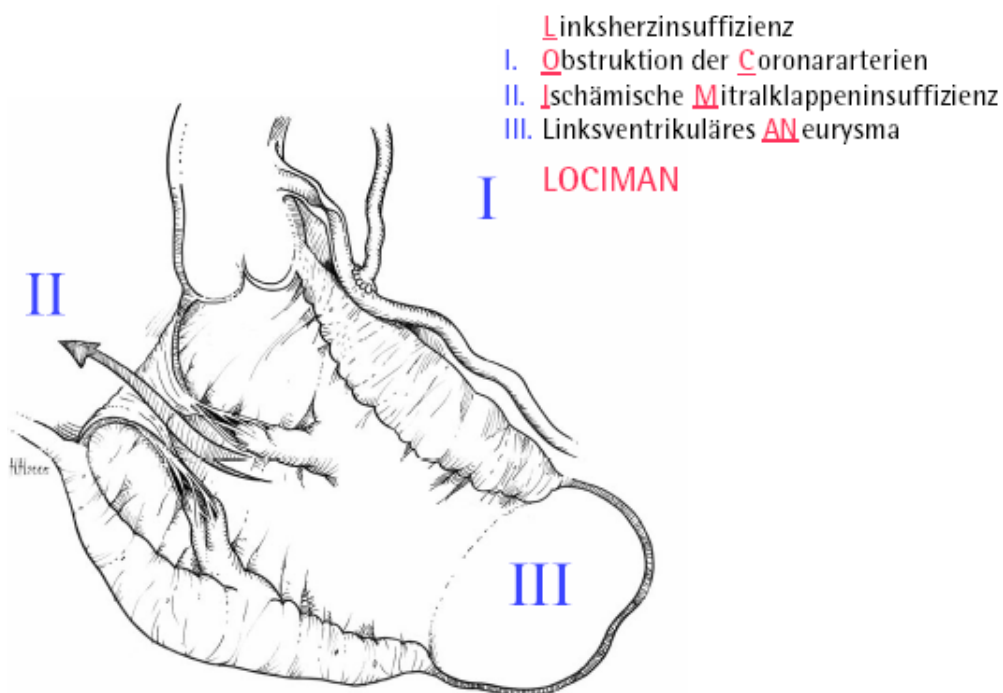


Abbildung 1: LOCIMAN; Mögliche Folgen einer ischämischen Herzerkrankung

1.2. Behandlung der Herzinsuffizienz

Die Behandlung der Herzinsuffizienz sollte primär mit dem Ziel erfolgen, die Ursache zu beheben (Abbildung 2). Auch wenn dieses nicht immer möglich ist, so kann häufig eine interventionelle Rekanalisierung stenosierter Kranzarterien oder eine chirurgische Revaskularisierung von minderversorgtem Myokard mit der Anlage von Bypässen zu einer Verbesserung der Herzfunktion führen [6, 7]. Klappenfehler, die sich häufig vergesellschaften, können nach einer chirurgischen Behandlung zu einer deutlichen Erholung der myokardialen Funktion führen [8-11].

Die Gabe von Stammzellen stellt ebenfalls einen Ansatz zur Therapie dar. Bei der Gabe in die Koronargefäße wird eine Angiogenese erhofft. Eine andere Technik, die direkte Injektion von Stammzellen in hypokinetisches Myokard, soll zu einem Neuwachstum von myokardialen Zellen führen [12].

Wenn diese Verfahren nicht helfen, so gilt die Herztransplantation als Therapie der Wahl. Die erste Herztransplantation am Menschen erfolgte am 3. Dezember 1967 durch Christian Barnard am Groote Schuur Hospital in Kapstadt [13]. Der Patient überlebte 18 Tage und verstarb an einer Pneumonie aufgrund einer zu starken Immunsuppression. Obwohl diese Pioniertat eine Welle von Herztransplantationen weltweit hervorrief, waren die Ergebnisse zum damaligen Zeitpunkt ernüchternd: Lediglich 7% der Patienten überlebten das erste Jahr. Erst die klinische Einführung von Cyclosporin A im Jahre 1981 brachte den Durchbruch [14].

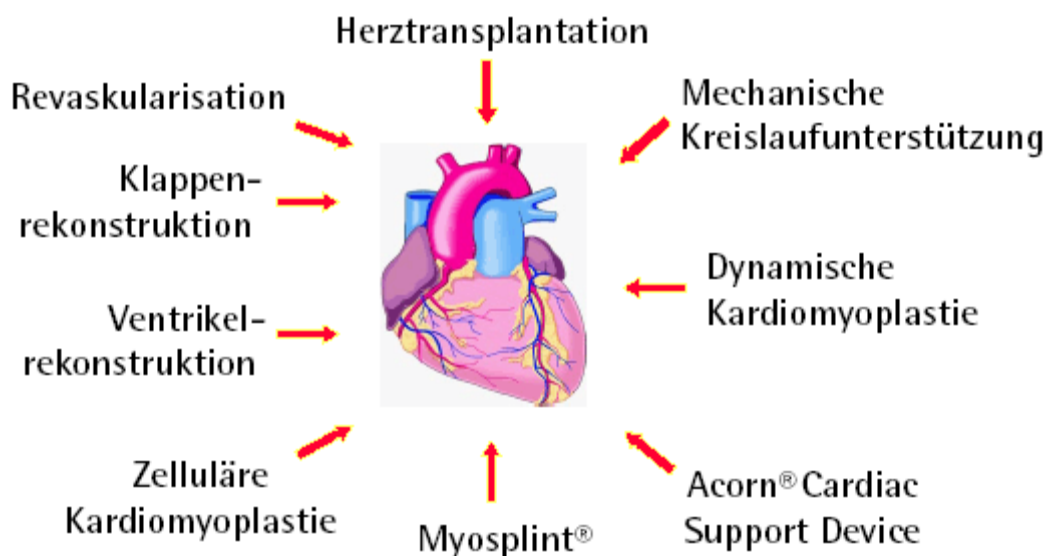


Abbildung 2: Behandlungsmöglichkeiten

2. Mechanische Kreislaufunterstützung

Vor der ersten Herztransplantation im Jahre 1967 [13] erfolgte im Jahre 1963 durch DeBakey die Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung [15]. In den folgenden Jahren wurden pulsatile Systeme implantiert, welche in ihrer Flussdynamik mit der Funktion des Herzens vergleichbar waren [16]. Jedoch aufgrund ihrer Größe und der damit verbundenen Komplexität der Operation wurden in den folgenden Jahren zunehmend Axial- und Zentrifugalflusssysteme entwickelt. Die erste Implantation einer Axialflusspumpe erfolgte am 13. November 1998 im Deutschen Herzzentrum Berlin. Die Langzeitanwendung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme wurde viele Jahre durch die potenzielle Gefahr von Infektionen sowie von Blutungs- und thrombembolischen Komplikationen überschattet [17-20].

2.1. Unterteilung der mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme

Die mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme können nach ihrem Anwendungsgebiet (links-, rechts-, biventrikuläre Unterstützung), dem Ort ihrer Implantation (intra- und paracorporal), ihrer Antriebsart (pulsatil, nicht pulsatil) und dem Zeitpunkt ihrer Entwicklung (erste, zweite und dritte Generation) unterteilt werden.

Am meisten verbreitet ist die letzte Unterteilung.

1. Generation:

Die erste Generation besteht aus pulsatilen Systemen. Diese Kunstherzen produzieren einen pulsatilen Fluß, welcher den physiologischen Pulswellen entspricht. Sie haben interne Blutkammern, die mit Druckluft oder über einen elektrischen Motor angetrieben das Blut durch eine Herzklappe auswerfen. Das Berlin Heart Excor, ein mit Druckluft angetriebenes System, wird paracorporal platziert und über transkutane Kanülen am linken Apex und der Aorta (zur Linksherzunterstützung) oder am rechten Vorhof und dem Truncus pulmonalis (zur rechtsventrikulären Unterstützung) angeschlossen. Komplette Kunstherzen (z.B.: CardioWest), die intrathorakal platziert werden, ersetzen den linken und den rechten Ventrikel.

Andere Systeme, die viele Jahre zur langfristigen linksventrikulären Unterstützung in die Rectusscheide implantiert wurden, sind das Novacor und das HeartMate I. Diese wurden über ein Strom führendes Kabel, welches im Bereich der Bauchdecke rechts

kaudal nach extern austritt, mit einer externen Batterie verbunden. Eine weitere Entwicklung stellte das LionHeart dar. Bei diesem System wurden den Patienten nicht nur die Pumpe, sondern auch ein Akku und eine Ausgleichskammer implantiert. Die Energieversorgung erfolgte über eine Spule, die auf die Haut aufgelegt, über Induktion den implantierten Akku auflud. Dieses System war weltweit das erste, welches zur permanenten Unterstützung entwickelt wurde.

2. Generation

Die zweite Generation von mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen besteht aus Pumpen, die einen nicht pulsatilem Blutfluß produzieren, somit keine interne Blutkammer benötigen und deutlich kleiner konstruiert werden können. Die Präparation einer Pumpentasche entfällt nahezu und der operative Eingriff ist deutlich weniger belastend. Diese Pumpen (z. B. DeBakey LVAD, HeartMate II) arbeiten wie kleine Turbinen und befördern das Blut kontinuierlich, so dass bei den Patienten kein Puls mehr zu fühlen ist. Bisherige Ergebnisse haben gezeigt, dass eine solche Flussform keine negative Auswirkung auf die menschlichen Organe hat.

3. Generation

Eine Weiterentwicklung dieser pulslosen Systeme stellt die dritte Generation dar. Diese ebenfalls kleinen Blutpumpen haben einen innenliegenden Rotor, der reibungsfrei im Magnetfeld schwebt (z. B. Berlin Heart Incor, DuraHeart, HeartWare). Mit diesen Systemen ist es möglich geworden Blut zu pumpen, ohne die darin befindlichen Blutplättchen zu zerstören. Die medikamentöse Hemmung der Blutgerinnung kann daher in abgeschwächter Form erfolgen.

2.2. Geschichtliche Entwicklung am Deutschen Herzzentrum Berlin

Am Deutschen Herzzentrum Berlin erfolgte im Jahre 1987 die erste Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. R. Hetzer implantierte am 18. Juli 1987 bei einem 54-jährigen Patienten das Bücherl-Herz, welches von Prof. Bücherl entwickelt worden war. Der Patient konnte bis zur erfolgreichen Herztransplantation überbrückt werden. Aufgrund rezidivierender embolischer Komplikationen bei thrombotischen Ablagerungen in den Polyurethanpumpen beschloss Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. R. Hetzer, diese nach parakorporal zu verlagern und über transkutane Kanülen mit den Vorhöfen und den großen Gefäßen zu verbinden. Dieser Eingriff erfolgte erstmalig am 13. Juni 1988 und wurde seit diesem Tag insgesamt über 700 Mal durchgeführt. Das Konzept hatte sich nach kurzer Zeit bewährt, so dass es auch bei Kindern (anfänglich nur im Deutschen Herzzentrum Berlin, später auch weltweit) erfolgreich angewendet wurde. Somit wurde bei über 150 Kindern ein solches System erfolgreich eingesetzt.

Kontraindikationen für eine Herztransplantation (z.B. fortgeschrittenes Alter, maligne Erkrankungen) sowie der zunehmende Spenderorganmangel haben zu einer deutlich steigenden Anwendungsdauer geführt. Während es anfänglich noch eine Ausnahme darstellte, die pulsatile Systeme mehrere Jahre anzuwenden, wurde dieses in den letzten Jahren bei den Systemen der zweiten und dritten Generation zunehmend zur Routine.

Nichtsdestotrotz konnten viele Patienten im Anschluss an eine lange Wartezeit oder aufgrund von Komplikationen am System transplantiert werden. Es war sogar möglich geworden, bei einigen Patienten die Systeme nach ausreichender myokardialer Erholung wieder zu explantieren [6].

3. Eigene Arbeiten

3.1. Langzeitunterstützung mit dem parakorporalen biventrikulären Kreislaufunterstützungssystem Typ Berlin Heart Excor

Im Jahre 2000 wurde vorwiegend das parakorporale biventrikuläre Kreislaufunterstützungssystem Typ Berlin Heart Excor zur Langzeitunterstützung eingesetzt. Der erste hier vorgestellte Artikel wurde in Frankreich im Journal de Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire publiziert [21]. Damals konnte gezeigt werden, dass 27 Patienten über 150 Tage erfolgreich mit einem solchen System behandelt werden konnten. Die meisten dieser Patienten wurden im Verlauf erfolgreich transplantiert. Ein besonderer Focus wurde in dem Artikel auf die potentiellen Komplikationen während der mechanischen Kreislaufunterstützung gelegt. So konnte gezeigt werden, dass Staphylokokken ursächlich für erhebliche Wundinfektionen im Bereich des Durchtritts der transkutanen Kanülen sind und dass Hirnblutungen eine erhebliche letale Komplikation bei diesen Patienten darstellen. Zusätzlich wurde auf die psychische Belastung der Patienten eingegangen.

Der Artikel wurde in Frankreich wiederholt positiv diskutiert, insbesondere aufgrund der Tatsache, dass zwei der Patienten während der Zeit an dem Unterstützungssystem in die ambulante Betreuung entlassen werden konnten.

Literaturstelle:

Assistance biventriculaire de longue durée avec le system pneumatique biventriculaire externe Berlin-Heart

T. Drews, MD, M. Loebe, PhD, J. Szefer, PhD, R. Hetzer, PhD

Journal de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire, Vol: IV, 3(131-6), 2000

3.2. Das mechanische Kreislaufunterstützungssystem Typ "Berlin Heart"

Im selben Jahr wurde ein Artikel über das häufig implantierte Berlin Heart Excor publiziert, dass die Gesamterfahrung von über 368 Patienten präsentierte [22]. Die Besonderheit dieses Systems mit der Möglichkeit einer links-, rechts- oder biventrikulären Anwendung wurde hervorgehoben.

Durch die verschiedenen Kanülen und Pumpengrößen konnte das System auch sehr gut bei Kindern implantiert werden, was zwischenzeitlich zu einer FDA-Zulassung führte. Der kleine, redundante Antrieb erlaubte eine gute Mobilisation der Patienten, was vereinzelt eine Entlassung in die häusliche Umgebung möglich machte.

Literaturstelle:

The 'Berlin Heart' assist device.

Drews T, Loebe M, Hennig E, Kaufmann F, Müller J, Hetzer R.

Perfusion. 2000 Jul;15(4):387-96

Impact: 0.64

3.3. Ambulante Betreuung von BVAD-Patienten

Eine ambulante Betreuung von Patienten an einem mechanischen Kreislaufunterstützungssystem war in den USA im Jahre 2001 undenkbar. Zwar gab es dort schon implantierbare Systeme, aber selbst die Patienten, die hiermit versorgt waren, verblieben stationär. Umso erstaunlicher war der folgende Artikel, der in den USA veröffentlicht wurde und zeigte, dass am Deutschen Herzzentrum Berlin die Patienten mit dem parakorporalem, biventrikulären System Berlin Heart Excor erfolgreich ambulant betreut wurden.

Der Artikel [23] beschreibt 11 Patienten, die durchschnittlich ein Jahr am Berlin Heart Excor (BVAD) waren und hiervon durchschnittlich 1,5 Monate in die ambulante Betreuung entlassen werden konnten.

Literaturstelle:

Outpatients on biventricular assist devices.

Drews T, Loebe M, Jurmann M, zu Dohna R, Erben M, Hetzer R.

Thorac Cardiovasc Surg. 2001 Oct;49(5):296-9

Impact: 0.745

3.4. Ambulante Betreuung von Patienten an einer mechanischen Kreislaufunterstützung

Der Artikel aus dem Jahre 2003 zeigte die 10-Jahres Erfahrung über 108 Patienten, die über drei Monate mit einer mechanischen Kreislaufunterstützung versorgt waren [24]. Es wurde nicht nur von Patienten, die ein Berlin Heart Excor BVAD hatten, sondern auch von Patienten mit einem Novacor LVAD und einem HeartMate I berichtet. Von ihrer mittleren Unterstützungszeit von 454 Tagen konnten sie 326 Tage in ihrem heimatlichen Umfeld verbringen. Das entspricht 72% der Unterstützungszeit und war nur möglich durch die intensive ambulante Betreuung, die damals durch das 'Kunstherz-Team' im Deutschen Herzzentrum Berlin organisiert worden war. Eine telefonische 24-Stunden-Betreuung pro Tag war hierbei selbstverständlich, insbesondere da das Gerinnungsmanagement dieser Patienten (siehe Diskussion am Ende dieses Artikels) noch immer eine große Herausforderung darstellte.

Dieser Artikel wurde erneut in den USA veröffentlicht, wo das Deutsche Herzzentrum Berlin weiterhin Vorreiter war. Heutzutage werden auch in den USA Patienten mit Kreislaufunterstützungssystemen ambulant betreut.

Literaturstelle:

Outpatients on mechanical circulatory support.

Drews TN, Loebe M, Jurmann MJ, Weng Y, Wendelmuth C, Hetzer R.

Ann Thorac Surg. 2003 Mar;75(3):780-5; discussion 785

Impact: 0.695

3.5. Gerinnungsmanagement von Patienten an einer mechanischen Kreislaufunterstützung

Da die Langzeitunterstützung häufig durch Blutungskomplikationen und embolische Komplikationen begrenzt wurde, beschäftigte ich mich näher mit dem Antikoagulationsmanagement. Die Einführung des Thrombelastogramms und der Messung der Thrombozytenaggregation ermöglichte es, die Komplikationen zu reduzieren. Heutzutage ist beides zum internationalen Standard geworden.

Nicht nur bei Erwachsenen sondern auch bei Kindern wurde somit die Langzeitanwendung der Systeme sicherer.

Im Jahre 2006 wurde ein deutschsprachiger Artikel in der Zeitschrift für Herz-, Thorax-, und Gefäßchirurgie publiziert (ohne peer-review Verfahren, [20]) und im Jahre 2007 erschien zu der Antikoagulation bei den Kindern ein Artikel im ASAIO (mit peer-review Verfahren, [25]). Hierbei wurde auf die Besonderheiten des Gerinnungsmanagements bei Kindern eingegangen, da sich dieses zu dem bei Erwachsenen unterscheidet.

Literaturstellen:

Gerinnungsmanagement von Patienten an einer mechanischen Kreislaufunterstützung - ein Vergleich verschiedener Systeme
Drews T, Jurmann M, Pasic M, Weng Y, Hetzer R
Z Herz-, Thorax-, Gefäßchir 2006; 20:21-28

Coagulation management in pediatric mechanical circulatory support.
Drews T, Stiller B, Hübler M, Weng Y, Berger F, Hetzer R.
ASAIO J. 2007 Sep-Oct;53(5):640-5

Impact: 1.394

3.6. Unterschiede zwischen pulsatilem und nicht-pulsatilem Fluß bei der Langzeitanwendung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme

Der pulsatile Blutfluß durch die Kontraktion der Ventrikel in der Systole gilt als normal. Die modernen Unterstützungssysteme der zweiten und dritten Generation sind nicht-pulsatile Systeme und produzieren einen nicht-pulsatilen Fluss. Ob hierbei langfristig negative Auswirkungen zu erwarten sind, war lange ungewiss.

In der folgenden Publikation aus dem Jahre 2008 wurde versucht, eine Antwort zu finden [26]. Es konnte gezeigt werden, dass der nicht-pulsatile Fluß über den Zeitlauf von zwei Jahren keine negativen Auswirkungen auf den Organismus hat. Die Entlastung des linken Ventrikels war bei allen Patienten gleich gut. Es gab statistisch keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Literaturstelle:

Differences in pulsatile and non-pulsatile mechanical circulatory support in long-term use.

Drews T, Jurmann M, Michael D, Miralem P, Weng Y, Hetzer R.J
Heart Lung Transplant. 2008 Oct;27(10):1096-101.

Impact: 1.318

3.7. Langzeitanwendung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme bei Patienten im fortgeschrittenen Alter

Die Herzinsuffizienz stellt die häufigste Todesursache bei älteren Patienten dar. Somit sind besonders Patienten, die das 60. Lebensjahr überschritten haben, aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen für eine Herztransplantation auf die langfristige Anwendung der Unterstützungssysteme angewiesen. Es ist keine Seltenheit, dass Patienten jenseits des 70. Lebensjahres ein Unterstützungssystem erhalten und somit wieder das Krankenhaus verlassen können.

Die folgende Arbeit [27] aus dem Jahr 2010 zeigte, dass die nicht-pulsatilen Systeme für ältere Patienten aufgrund ihrer kleinen Bauweise und somit weniger invasiven Operationen einen großen Vorteil gegenüber den pulsatilen Systemen darstellen. Hierzu wurden die Daten von 174 Patienten, die zwischen 60 und 80 Jahre alt waren, ausgewertet.

Diese Publikation zeigte erstmalig, dass besonders ältere Patienten von den Unterstützungssystemen profitieren können.

Literaturstelle:

Mechanical circulatory support in patients of advanced age.
Drews T, Stepanenko A, Dandel M, Buz S, Lehmkuhl HB, Hetzer R.
Eur J Heart Fail. 2010 Sep;12(9):990-4

Impact: 4.896

3.8. Langzeitanwendung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme bei 198 Patienten: weltweit größte Erfahrung an einem Zentrum

Die abschließende Arbeit [28] erlaubte einen Vergleich aller im Deutschen Herzzentrum Berlin implantierten Systeme, die mit dem Ziel der Langzeitunterstützung implantiert worden waren. Hierzu wurden die Ergebnisse von 12 verschiedenen Systemen herausgearbeitet und die Komplikationen im Langzeitverlauf statistisch analysiert. Hierbei war es möglich, die Systeme zu vergleichen und jeweils die Vor- und Nachteile während der Langzeitanwendung herauszufinden.

Es zeigte sich schließlich, dass einige Systeme besonders geeignet erscheinen; nichtsdestotrotz ist keines von ihnen perfekt und weitere Produktentwicklungen sind notwendig. Die intensive ambulante Betreuung dieser Patienten trägt noch immer wesentlich zum Langzeiterfolg bei.

Literaturstelle:

Long-term mechanical circulatory support in 198 patients: largest single-center experience worldwide.

Drews T, Dandel M, Krabatsch T, Potapov E, Stepanenko A, Hennig E, Lehmkuhl HB, Pasic M, Weng Y, Hetzer R.

ASAIO J. 2011 Jan-Feb;57(1):9-16.

Impact: 1.349

4. Diskussion

Am Deutschen Herzzentrum Berlin wurde seit 1985 bei über 1700 Patienten eine Herztransplantation durchgeführt. Diese gilt als der Goldstandard zur Therapie der terminalen Herzinsuffizienz. Die mittlere Lebenserwartung beträgt nach erfolgter Transplantation 12 Jahre [29].

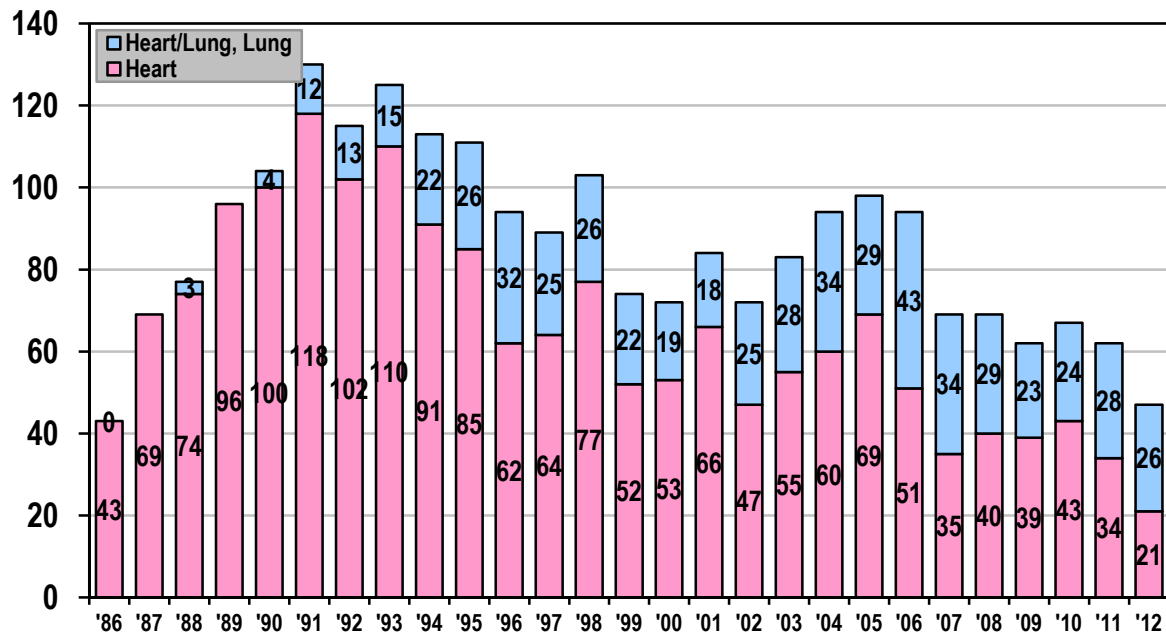


Abbildung 3: Herz-, Herz/Lungen- und Lungentransplantationen (04/1986-09/2012) am Deutschen Herzzentrum Berlin

Aufgrund des Anstiegs der Lebenserwartung, wobei die terminale Herzinsuffizienz noch immer die Todesursache Nummer eins darstellt, und des Mangels an Spenderorganen ist die Entwicklung von alternativen Behandlungsmethoden in den Vordergrund gerückt. Verschiedene Operationstechniken (z.B. Dreikammer-Schrittmacher zur Re-Synchronisation, Aneurysmektomie, "CorCap" (netzartiger Polyesterstrumpf) [30]) wurden entwickelt, wobei nur mechanische Kreislaufunterstützungssysteme in der Lage sind, eine normale Pumpleistung zu erreichen. Hierzu sind jedoch effiziente Systeme notwendig, die langfristig technisch zuverlässig sind, zu einer geringen Bluttraumatisierung führen und dem Patienten eine gute Lebensqualität erlauben.

Es war Ziel dieser Arbeit festzustellen, ob die Herz-Kreislaufunterstützungssysteme in der Lage sind, langfristig eine Alternative zur Herztransplantation darzustellen.

Hierzu wurden verschiedene Probleme herausgearbeitet und Methoden zur Verbesserung der Therapie eingeführt, die letztendlich zu einer Steigerung der Lebenserwartung bei diesem wachsenden Patientenklentel führte.

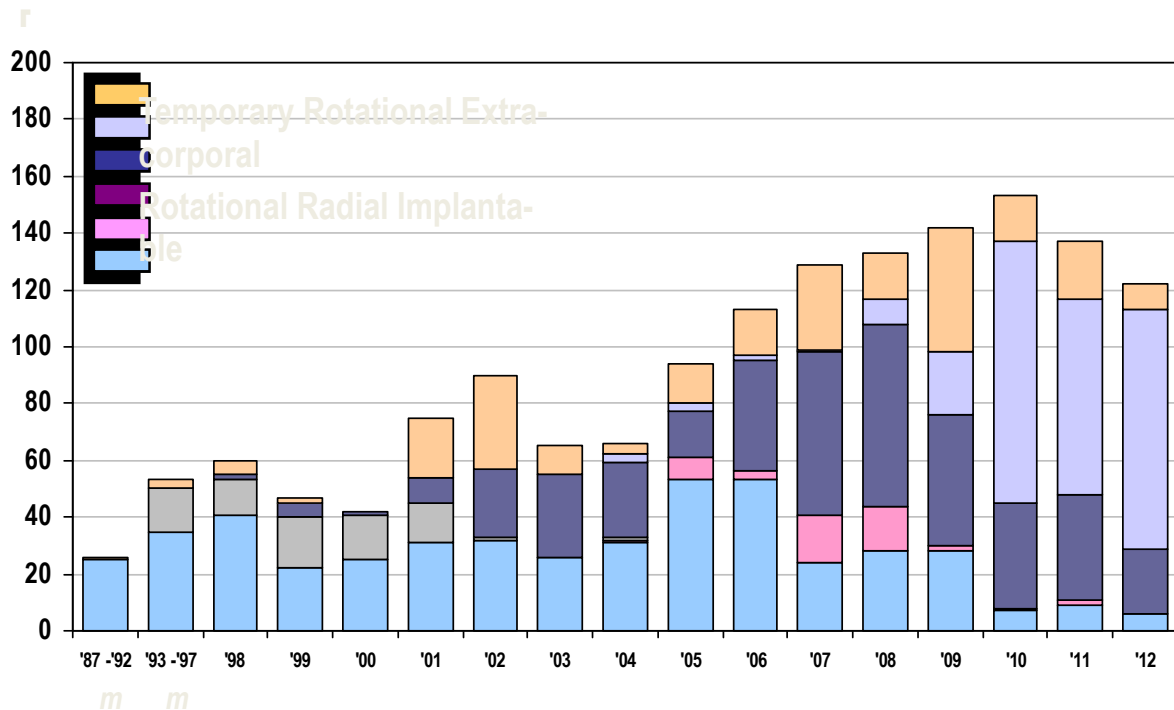


Abbildung 4: Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme am Deutschen Herzzentrum Berlin (1987-2012)

Der erste hier vorgestellte Artikel aus dem Jahre 2000 befasste sich mit dem parakorporalen biventrikulären System Typ Berlin Heart Excor. In der in französischer Sprache verfassten Publikation wurden die Ergebnisse und die speziellen Probleme bei diesen Patienten diskutiert [21]. Es konnte gezeigt werden, dass die zügige Erholung vom Multiorganversagen bei der biventrikulären Unterstützung von großem Vorteil war; die Infektionen an den transkutanen Kanülen (bei allen 27 Patienten nach 120 Tagen), die Blutungskomplikationen (8 Patienten) sowie die thrombembolische Komplikationen (bei 6 Patienten) jedoch auch häufig auftraten, was die Langzeitunterstützung nicht unerheblich einschränkte. Psychologische Probleme wurden ebenso diskutiert, wobei sich zeigte, dass die Patienten besonders in der initialen Phase von einer antidepressiven Therapie profitierten.

Eine Übersichtsarbeit [22] über dieses parakorporale biventrikuläre System aus demselben Jahr zeigte nicht nur die Ergebnisse von 368 Patienten, sondern es wurden besonders die Vorteile der parakorporalen Positionierung der Kammern hervor-

gehoben. Hierdurch war es möglich, die Innenwände der Kanülen und Pumpen zu inspizieren und im Falle von thrombotischen Ablagerungen, die Pumpen zu wechseln. Zusätzlich waren technische Defekte an den Pumpen problemlos zu beheben (siehe Kapitel 3.2).

Während schon in der ersten Publikation davon berichtet wurde, dass zwei Patienten ambulant behandelt werden konnten, und in der zweiten Publikation auf die besonderen Vorteile der parakorporalen Systeme eingegangen wurde, zeigte die dritte Publikation [23], dass bei der steigenden Unterstützungszeit die ambulante Betreuung der Schlüssel zur erfolgreichen Langzeitbehandlung ist. Die damalige Entlassung von 11 Patienten am parakorporalen System Berlin Heart Excor BVAD stellte eine Pioniertat dar, die damals weltweit einzigartig war (Kapitel 3.3).

In einer weiteren Publikation aus dem Jahre 2003, in der über eine 10-Jahres Erfahrung von 108 Patienten berichtet werden konnte [24], wurden die speziellen Probleme und Lösungsansätze der ambulanten Betreuung von Kunstherzpatienten, nunmehr nicht nur von Patienten an einem BVAD Berlin Heart Excor, sondern auch an den linksventrikulären Systemen (LVAD) HeartMate I und Novacor, aufgeführt (Kapitel 3.4). Hierbei wurde gezeigt, dass verschiedene Komplikationen häufige Wiederaufnahmen notwendig machten. Eine intensive ambulante Betreuung mit regelmäßigen Wiedervorstellungen sowie das Training der Patienten, ihrer Verwandten, der Hausärzte und des ambulanten Pflegepersonals, sowie das Einführen einer Telefon-Hotline, die eine tägliche 24-Stunden Betreuung sicherstellte, brachte den Patienten wieder Lebensqualität. Die ambulante Versorgung von Kunstherzpatienten wurde zur Routine.

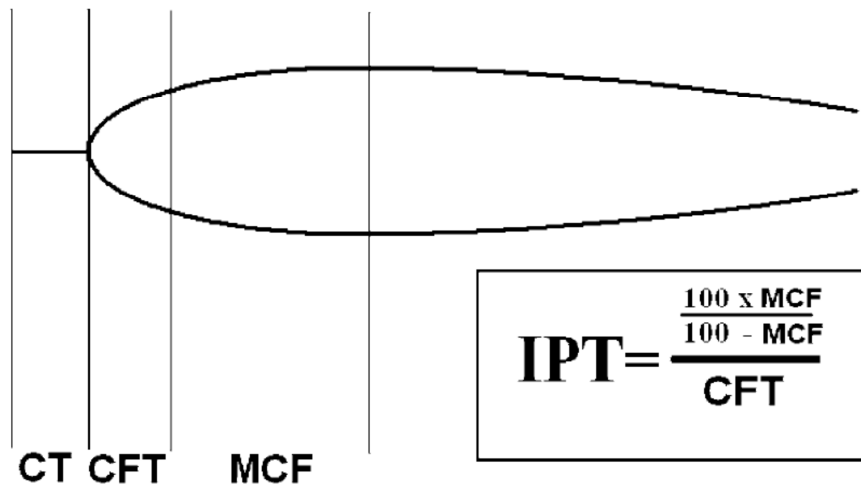
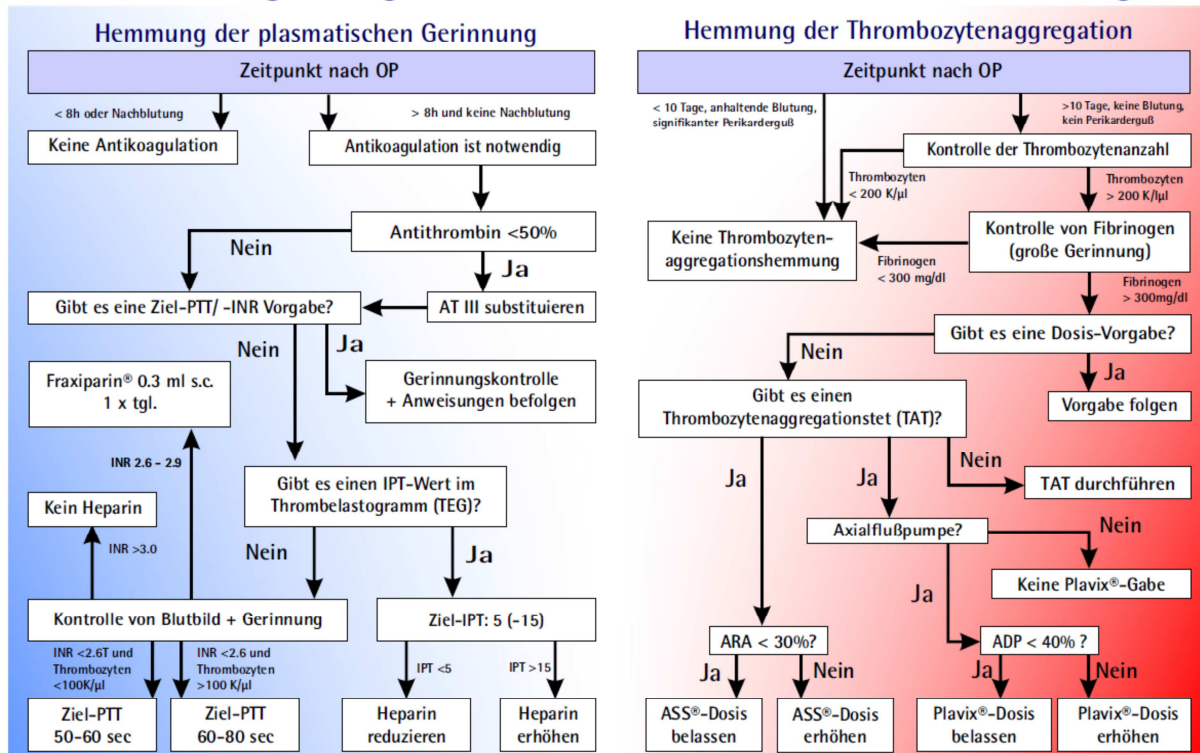


Abbildung 5: Thrombelastographie und der IPT-Wert [20]

Wie schon zuvor genannt, traten im Langzeitverlauf weiterhin Komplikationen auf. Einerseits können Infektionen an den Kunstherzkanülen den Einsatz der Systeme langfristig begrenzen (siehe Kapitel 3.1), andererseits auch Blutungskomplikationen und embolische Ereignisse. Aus diesem Grund wurde am Deutschen Herzzentrum Berlin ein Gerinnungsmanagement eingeführt, das mit speziellen Tests erlaubte, die Medikation den individuellen Patientenbedürfnissen anzupassen (Kapitel 3.6 [20, 25]). Nicht nur Erwachsene, sondern auch Kinder profitierten von diesem neuen Management. Ein neu eingeführter Index (IPT: Potential Index of Thrombelastography), berechnet aus der Gerinnungsfestigkeit und der Zeit bis zur Gerinnungsentstehung, erlaubte (Abb. 5), die Interpretation der Messergebnisse zu vereinfachen. Zusätzlich wurde ein Flussdiagramm eingeführt, das es allen ärztlichen Kollegen ermöglichte, selbständig das Gerinnungsmanagement den individuellen Bedürfnissen der Patienten anzupassen (Abb. 6).

Gerinnungsmanagement bei Mechanischer Kreislaufunterstützung



Dr. med. T. Drews, Deutsches Herzzentrum Berlin

Abbildung 6: Gerinnungsmanagement von Patienten an einer mechanischen Kreislaufunterstützung [20]

Neue Kunstherzentwicklungen führten dazu, dass die Pumpen zunehmend kleiner wurden. Während die Pumpen anfänglich noch pulsatil und somit groß waren, wurden sie zunehmend durch kleinere, nicht-pulsatile Systeme (Axialflusspumpen und Zentrifugalpumpen) abgelöst. Dieses führte zu weniger Infektionen und zu einer geringeren Bluttraumatisierung, was eine Anpassung des Gerinnungsmanagements, entsprechend der unterschiedlichen Systeme, erforderte. Es war nun natürlich auch notwendig geworden festzustellen, ob der nicht-pulsatile Fluss langfristig negative Auswirkungen hat. In der sechsten Publikation aus dem Jahre 2008 wurde dieses Thema bearbeitet (Kapitel 3.6 [26]). Ganz besonders interessant war dabei die Fragestellung, ob die Entlastung des linken Ventrikels bei einem nicht-pulsatilen System genauso gut ist wie bei einem pulsatilen. Hierbei muss beachtet werden, dass bei nicht-pulsatilen Systemen stets eine ausreichende linksventrikuläre Füllung vorhanden sein muss, sowohl in der Diastole als auch in der Systole. Um hierauf eine Antwort zu finden, wurde der Verlauf von 48 Patienten über zwei Jahre analysiert. Diese Gruppe von 48 Patienten wurde unterteilt in jeweils 24 Patienten, wobei die einen eine pulsatile Pumpe und die anderen ein nicht-pulsatiles System erhalten hatten. Es

konnte überraschender Weise festgestellt werden, dass die langfristige Anwendung der nicht-pulsatilen Systeme keine negativen Auswirkungen hat (Kapitel 3.6). Obwohl die linksventrikuläre Entlastung bei den Patienten mit den pulsatilen Systemen besser erschien, war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Zudem war die Häufigkeit einer linksventrikulären Erholung, was schließlich zu einem Weaning von den Systemen führt, in beiden Gruppen genauso häufig. Andere Arbeiten, die in der Diskussion des Artikels vorgestellt wurden, kamen zu dem gleichen Ergebnis.

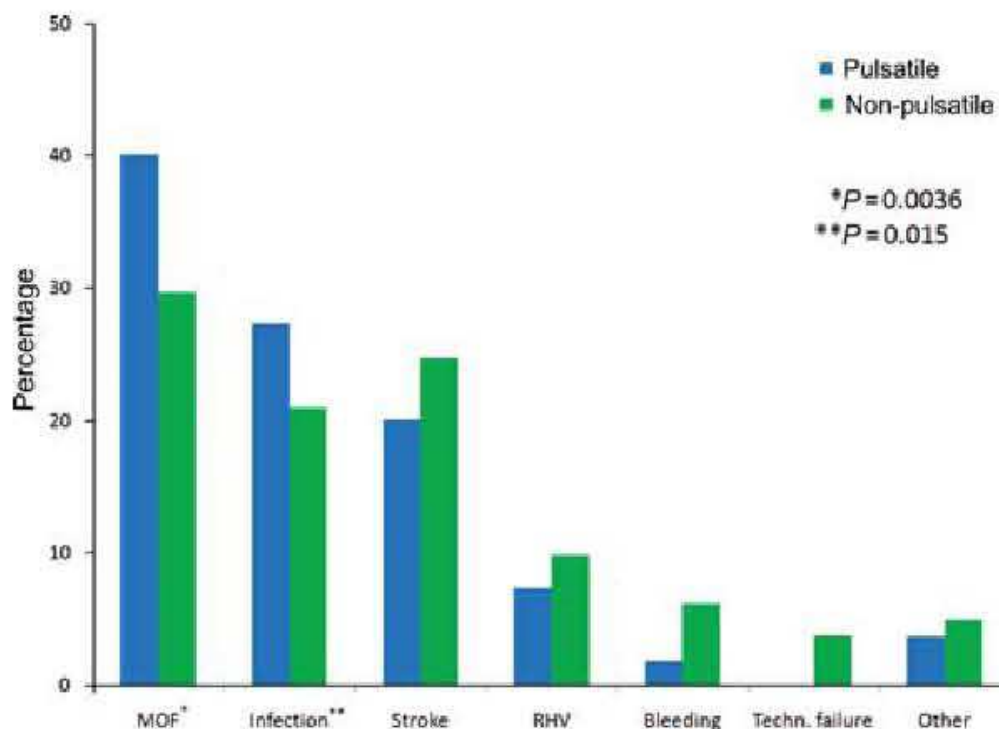


Abbildung 7: Todesursache von Patienten im fortgeschrittenen Alter an mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen

Aufgrund der Alterung der deutschen Bevölkerung, der Zunahme an Patienten mit einer terminalen Herzinsuffizienz und einer gleichzeitigen Abnahme an Organen für eine Herztransplantation, haben Herzunterstützungssysteme zum dauerhaften Einsatz besonders für Patienten, die das 60. Lebensjahr überschritten haben, an Bedeutung gewonnen. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse über 174 Patienten, die zwischen 60 und 80 Jahre alt waren und ein Unterstützungssystem erhielten, analysiert (Kapitel 3.7 [27]). Hierbei zeigte sich, dass dieses spezielle Patientenkollektiv besonders von der Miniaturisierung der Systeme profitiert hat. Während nur 15% dieser Hochrisikopatienten das 1. Jahr überlebten, wenn sie eine pulsatile Pumpe

implantiert bekamen, betrug die 1-Jahresüberlebensrate bei den Patienten mit einem nicht-pulsatilen System 36%. Die häufigste Todesursache war das Multiorgan-Versagen, gefolgt von Infektionen, Schlaganfall, Rechtsherzversagen, Blutungen und technischen Fehlern (Abb. 7). Ursächlich war nicht nur der operative Eingriff, welcher bei der Implantation nicht-pulsatiler Systeme weniger belastend ist und dadurch den Aufenthalt auf der Intensivstation verkürzt. Zudem sind die externen Komponenten kleiner und sicherer, was eine leichtere Handhabung erlaubt. In dem Artikel wurde zudem diskutiert, dass eine frühzeitige Implantation der Systeme, bevor es zu einem Multi-Organ-Versagen gekommen ist, zu besseren postoperativen Ergebnissen führt [31]. Häufig ist eine frühzeitige Implantation jedoch nicht möglich, da die Patienten erst nach Ausschöpfung aller konservativen Therapiemaßnahmen in herzchirurgische Zentren verlegt werden.

Die abschließende Arbeit [28] erlaubte einen Vergleich aller im Deutschen Herzzentrum Berlin implantierten Systeme, die mit dem Ziel der Langzeitunterstützung eingesetzt worden waren (Kapitel 3.8). Hierzu wurden die Ergebnisse von 198 Patienten, die über ein Jahr durch ein System unterstützt wurden, analysiert. Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob alle Systeme gleich gute Ergebnisse im Langzeitverlauf liefern können.

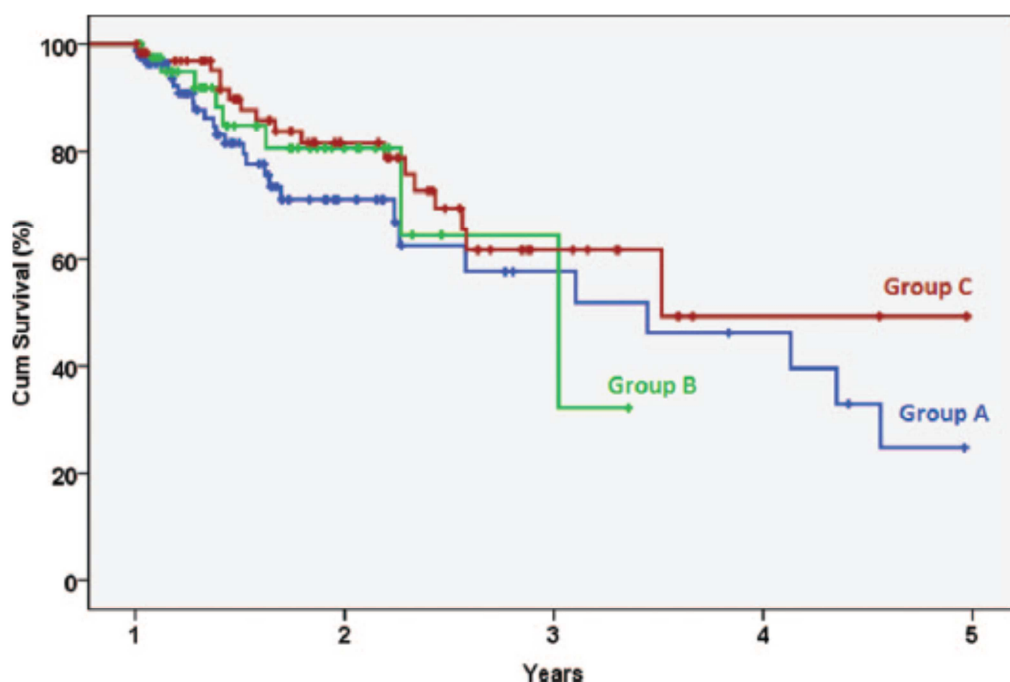


Abbildung 8: Überlebenskurve bei drei Gruppen (Kaplan-Meier; $p=0.39$) [28]

Es wurden die Blutungs- und embolischen Komplikationen, die Rate an Infektionen, technische Fehler und andere Komplikationen im Langzeitverlauf dokumentiert und analysiert. Gruppe A bestand aus 87 Patienten, die Systeme der 1. Generation (pulsatil) erhalten hatten, Gruppe B bestand aus 43 Patienten, die ein System der 2. Generation (nicht pulsatil, mit mechanischem Lager) bekamen und Gruppe C bestand aus 68 Patienten, die Systeme der 3. Generation (nicht pulsatil, magnetisches Lager) erhielten. Die mittlere postoperative Unterstützungszeit betrug annähernd 2 Jahre (690 ± 321 (366 – 1875) Tage). Achtundneunzig Prozent der Patienten wurden in die ambulante Betreuung entlassen. Bei der Analyse der Daten stellte sich heraus, dass die nicht-pulsatilen Systeme signifikant mehr technische Fehler aufwiesen. Andererseits benötigten Patienten an einem HeartMate II (2. Generation) die wenigsten stationären Wiederaufnahmen (seltener Entgleisungen der Antikoagulation und weniger Wundinfektionen). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven der drei Gruppen unterschieden sich jedoch nicht: Die mittlere Überlebensrate betrug circa 3,5 Jahre (Abb. 8).

Es wurde bisher auf die medizinischen Möglichkeiten der mechanischen Kreislaufunterstützung zur Langzeitanwendung anhand von mehreren Publikationen ausführlich eingegangen. Wo wird die weitere Entwicklung hinführen?

Zum jetzigen Zeitpunkt befindet sich die Welt in einem demographischen Umbruch [32]. Während die Zahl der jungen Population abnimmt, nimmt der Anteil an älteren Menschen zügig zu. Dieser demographische Wandel wird zurzeit in Europa und Japan beobachtet und auch in näherer Zukunft in China erwartet. Dieses wird erhebliche wirtschaftliche Auswirkungen haben. Die Wachstumsraten der Industrienationen werden langfristig bei 0.1 % verweilen, während sie in den Entwicklungsländern 1% betragen werden. Solange die Industrienationen mehr exportieren als importieren können, wird dieses keine negativen Auswirkungen haben. Erhebliche Veränderungen werden jedoch im medizinischen Sektor erwartet. Während ältere Menschen die Hauptkonsumenten der medizinischen Versorgung sind, muss die abnehmende Zahl an jungen Menschen für die Kosten aufkommen. Das hat teilweise dazu geführt, dass viele Ärzte nicht mehr bereit sind, älteren Patienten medizinisch notwendige Verordnungen zu verschreiben [33]. Aber dieses ist weder vom Gesetzgeber so gewollt, noch ethisch vertretbar. Der Artikel 1 des Grundgesetzbuches besagt: „Die Würde des Menschen ist unantastbar“ [34]. Der Staat ist verpflichtet, jeden Men-

schen zu beschützen, unabhängig von seiner medizinischen, psychologischen oder sozialen Situation [35]. Im Artikel 3 des Grundgesetzes der Bundesrepublik Deutschland steht: „Alle Menschen sind vor dem Gesetz gleich (1).... Niemand darf wegen seines Geschlechtes, seiner Abstammung, seiner Rasse, seiner Sprache, seiner Heimat und Herkunft, seines Glaubens, seiner religiösen oder politischen Anschauungen benachteiligt oder bevorzugt werden. Niemand darf wegen seiner Behinderung benachteiligt werden. (3)“ [34]. Alle Ärzte sind somit verpflichtet, allen Patienten mögliche medizinische Leistungen anzubieten. Zudem muss jedem Patienten das Recht zur Selbstbestimmung gewährt werden, auch wenn dieses nachteilig für die Gemeinschaft ist [35].

Es werden unabhängig von den Kosten weitere Entwicklungen der Kunstherzsysteme folgen. Die Firma Arrow hatte ein System mit kabellosem Energietransfer durch die Haut (TET: Transcutaneous Energie Transfer) entwickelt. Es war Bestandteil vom LionHeart [28]. Aufgrund der sehr aufwendigen Bauweise und des implantierten Akkumulators, der bei zügig abnehmender Leistung jährlich gewechselt werden musste, hatte sich dieses System nicht durchsetzen können. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich TET-Systeme bei den nicht-pulsatilen Systemen, die deutlich weniger Energie benötigen, langfristig durchsetzen werden. Zudem werden die Innenoberflächen der Systeme biokompatibler, was zu einer geringeren Bluttraumatisierung führen wird. Das HeartMate II hat zum Beispiel eine raue, flexible Einflussskanüle. Zudem wird vermutet, dass die Struktur seines Rotors zu einer Zerstörung des von Wilbrand-Faktors führt [36]. All diese Punkte führen bei diesem System zu weniger embolischen Komplikationen. Durch weitere Veränderungen wird nicht nur die Rate an Infektionen abnehmen, sondern auch Blutungskomplikationen und embolische Ereignisse werden seltener. Weitere Systeme mit ähnlichen Veränderungen werden folgen und durch eine weite Verbreitung mit hohen Produktionszahlen kann davon ausgegangen werden, dass die Kosten langfristig fallen werden. Der Mensch an einer mechanischen Kreislaufunterstützung kann Normalität werden.

Zudem werden nicht-pulsatile Systeme die pulsatile Systeme weiter vom Markt verdrängen. Bei Patienten, die lediglich ein LVAD benötigen, werden heutzutage nur noch nicht-pulsatile Systeme implantiert. Im Falle der Notwendigkeit einer biventrikulären Unterstützung wurden viele Jahre parakorporale Systeme (z.B. Berlin Heart Excor) bevorzugt. Die Möglichkeit, das HeartWare zur biventrikulären Unterstützung einzusetzen, war ein weiterer Schritt der bevorzugten Verwendung nicht-pulsatiler Systeme [37].

Durch die zunehmende Alterung der Bevölkerung, der steigenden Zahl an Patienten mit einer Herzinsuffizienz sowie der breitere Akzeptanz der Ärzte und der Bevölkerung werden Kunstherzpatienten zunehmend unser Alltagsbild prägen. An einer Herzinsuffizienz wird man nicht mehr sterben müssen, insofern der Patient den Wunsch hat, dass ihm mit einem solchen Gerät geholfen wird.

5. Schlussfolgerung

Nicht nur "die Würde des Menschen ist unantastbar" (Artikel 1, Grundgesetz [34]), sondern auch "niemand darf wegen seiner Behinderung benachteiligt werden" (Artikel 3, Grundgesetz [34]). Wir Ärzte sind verpflichtet, jedem Patienten die bestmögliche Medizin anzubieten (unabhängig von seinem Alter oder den Kosten). So haben von Münch und Kunig im Kommentar geschrieben, dass der Staat verpflichtet ist, jeden Menschen zu beschützen, unabhängig von seiner medizinischen, psychologischen oder sozialen Situation [35].

In Anbetracht der zügigen Alterung der Bevölkerung in Europa, der zunehmenden Zahl an Patienten mit einer terminalen Herzinsuffizienz und der gleichzeitig stetig abnehmenden Zahl an Spenderorganen für eine Herztransplantation, haben die Kunstherzsysteme zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die mechanische Kreislaufunterstützung revolutionierte die Herzchirurgie. Am Deutschen Herzzentrum Berlin wurden seit seinem Bestehen über 2000 solcher Systeme implantiert, was der Zahl von 1800 Herztransplantationen gegenüber steht.

Um jedoch Langzeitanwendungen der Kunstherzen über viele Jahre zu gewährleisten, mussten zahlreiche Studien und Veränderungen erfolgen. Nicht nur durch die Einführung des Gerinnungsmanagements, welches nunmehr den individuellen Bedürfnissen der einzelnen Patienten entspricht, sondern auch durch die Einführung der ambulanten Betreuung dieses speziellen Patientenkollektivs, war das Deutsche Herzzentrum Berlin ein internationaler Vorreiter. Viele der zuvor genannten Publikationen enthielten Themen, die bisher noch unveröffentlicht waren. Sie haben schließlich zu einem Anstieg der Lebenserwartung dieser speziellen Patientengruppe geführt. Zusätzlich hat der technische Fortschritt mit Einführung moderner Systeme (nicht-pulsatiler Fluss, kleinere Bauform, einfachere Bedienbarkeit) dazu beigetragen, die allgemeine Akzeptanz zu erleichtern.

Wir werden uns zukünftig daran gewöhnen, dass die isolierte terminale Herzinsuffizienz kein Grund mehr zum Ableben der Patienten darstellt; vielmehr wird der "Kunstherzpatient" zur Routine im täglichen Bild werden. Die Systeme werden eine gute Alternative zur Herztransplantation darstellen.

6. Literaturverzeichnis

1. CIA - The World Factbook -- Rank Order - Life expectancy at birth. [Online]
<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2102rank.html>.
[Zitat vom: 20. 11 2010.]
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL
Global Burden of Disease and Risk Factors. The International Bank for
Reconstruction and Development
The World Bank. New York : Oxford University Press, 2006.
3. Drewe TNH, Krabatsch T, Franz N, Hetzer R.
Künstliche Herzen.
In: Deutsche Herzstiftung e.V., Ed. Das schwache Herz – Diagnose und
Therapie der Herzinsuffizienz heute.
Verlagsort:Speyer: Verlag:ProgressDruck GmbH, Jahr:2009; Seiten:70-74.
4. Bruckenberg, E.
23. Herzbericht mit Transplantationschirurgie.
Hannover : s.n., 2010.
5. GBE-Bund. [Online]
http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/i51611826/37968441.
[Zitat vom: 10. 11 2010.]
6. Hausmann H, Meyer R, Siniawski H, Pregla R, Gutberlet M, Amthauer H, Felix R, Hetzer R.
Factors exercising an influence on recovery of hibernating myocardium after
coronary artery bypass grafting.
Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Jul;26(1):89-95

7. Hausmann H, Siniawski H, Meyer R, Amthauer H, Gutberlet M, Felix R, Sodian R, Krabatsch T, Koster A, Kukucka M, Kuppe H, Hetzer R.
Coronary artery bypass grafting in patients with highly impaired ventricular function. Long-term outcome
Dtsch Med Wochenschr. 2002 Nov 22;127(47):2503-7
8. Drews T, Pasic M, Buz S, Unbehaun A, Dreysse S, Kukucka M, Mladenow A, Hetzer R.
Transapical aortic valve implantation after previous heart surgery.
Eur J Cardiothorac Surg. 2011 May;39(5):625-30
9. Hetzer R, Drews T.
Mitral valve replacement.
In: Franco KL, Verrier ED, Eds. Advanced therapy in cardiac surgery.
Verlagsort:Hamilton, St.-Louis: Verlag:B.C. Dekker, Jahr:1999; Seiten:232-244.
10. Mitral valve reconstruction and replacement for ischemic mitral insufficiency: seven years' follow up.
Hausmann H, Siniawski H, Hetzer R.
J Heart Valve Dis. 1999 Sep;8(5):536-42.
11. Hetzer R, Drews T, Siniawski H, Komoda T, Hofmeister J, Weng Y.
Preservation of papillary muscles and chordae during mitral valve replacement: possibilities and limitations.
J Heart Valve Dis. 1995 Oct;4 Suppl 2:S115-23.
12. Stamm C, Nasser B, Drews T, Hetzer R.
Cardiac cell therapy: a realistic concept for elderly patients?
Exp Gerontol. 2008 Jul;43(7):679-90

13. Barnard, CN.
Human cardiac transplantation: An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital, Cape Town.
Am J Cardiol. 1968, Bd. 22, S. 584.

14. Pfitzmann, R, Hummel, M und Hetzer, R.
Herztransplantation (HTx).
[Buchverf.] R Pfitzmann, P Neuhaus und R Hetzer.
Organtransplantation.
New York : de Gruyter, 2001.

15. De Bakey, M.
Developments in cardiovascular surgery.
Cardiovasc Res Cent Bull. 1980, Bd. 19, S. 5-32.

16. Cooley, DA
First human implantation of a cardiac prosthesis for staged total replacement of the heart.
Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1969, Bd. 15, S. 252-66.

17. Holman WL, Skinner JL, Waites KB, Benza RL, McGiffin DC, Kirklin JK.
Infection during circulatory support with ventricular assist devices.
Ann Thorac Surg. 1999, Bd. 68, S. 711-6.

18. Didisheim, P
Infections and thromboembolism with implantable cardiovascular devices.
ASAIO Trans. 1989, Bd. 35, S. 54-70.

19. Kaufmann F, Hennig E, Loebe M, Hetzer R
Improving the antithrombogenicity of artificial surfaces through heparin coating-clinical experience with the pneumatic extracorporeal Berlin Heart assist device.
Cardiovasc Engineering. 1996, Bd. 1, S. 40-44.

20. Drews T, Jurmann M, Pasic M, Weng Y, Hetzer R
Gerinnungsmanagement von Patienten an einer mechanischen
Kreislaufunterstützung
- ein Vergleich verschiedener Systeme
Z Herz-, Thorax-, Gefäßchir 2006; 20:21-28
21. Drews T, Loebe M, Szefer J, Hetzer R
Assistance biventriculaire de longue durée avec le system pneumatique
biventriculaire externe Berlin-Heart
Journal de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire, Vol: IV, 3(131-6), 2000
22. Drews T, Loebe M, Hennig E, Kaufmann F, Müller J, Hetzer R.
The 'Berlin Heart' assist device.
Perfusion. 2000 Jul;15(4):387-96
23. Drews T, Loebe M, Jurmann M, zu Dohna R, Erben M, Hetzer R.
Outpatients on biventricular assist devices.
Thorac Cardiovasc Surg. 2001 Oct;49(5):296-9
24. Drews TN, Loebe M, Jurmann MJ, Weng Y, Wendelmuth C, Hetzer R.
Outpatients on mechanical circulatory support.
Ann Thorac Surg. 2003 Mar;75(3):780-5; discussion 785
25. Drews T, Stiller B, Hübler M, Weng Y, Berger F, Hetzer R.
Coagulation management in pediatric mechanical circulatory support.
ASAIO J. 2007 Sep-Oct;53(5):640-5
26. Drews T, Jurmann M, Michael D, Miralem P, Weng Y, Hetzer R.J
Differences in pulsatile and non-pulsatile mechanical circulatory support in
long-term use.
Heart Lung Transplant. 2008 Oct;27(10):1096-101.

27. Drews T, Stepanenko A, Dandel M, Buz S, Lehmkuhl HB, Hetzer R.
Mechanical circulatory support in patients of advanced age.
Eur J Heart Fail. 2010 Sep;12(9):990-4
28. Drews T, Dandel M, Krabatsch T, Potapov E, Stepanenko A, Hennig E, Long-term mechanical circulatory support in 198 patients: largest single-center experience worldwide.
Lehmkuhl HB, Pasic M, Weng Y, Hetzer R.
ASAIO J. 2011 Jan-Feb;57(1):9-16.
29. Dandel M, Lehmkuhl HB, Knosalla C, Hetzer R.
Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation.
Transpl Immunol. 2010 Jul;23(3):93-103
30. Einecke E
BNK, Jahrestagung der American Heart Association 2004, New Orleans
-Viel Rhythm, wenig Blut
Herz 2004, 29; 8 816-8
31. Stepanenko A, Potapov EV, Jurmann B, Lehmkuhl HB, Dandel M, Siniawski H, Drews T, Hennig E, Kaufmann F, Jurmann MJ, Weng Y, Pasic M, Hetzer R, Krabatsch T. Outcomes of elective versus emergent permanent mechanical circulatory support in the elderly: a single-center experience.
Heart Lung Transplant. 2010 Jan;29(1):61-5.
32. Batini, N, Callen, T und McKibbin, W. 2006. I
MF Working Paper: The global impact of demographic change.
International Monetary Fund. 2006; 6:1-34.

33. Harries C, Forrest D, Harvey N, McClelland A, Bowling A.
Which doctors are influenced by a patient's age? A multi-method study of
angina treatment in general practice, cardiology and gerontology.
Qual Saf Health Care. 2007 Feb;16(1):23-7.
34. Deutschland, Grundgesetz für die Bundesrepublik. 2012.
<http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gg/gesamt.pdf>.
Bundesministeriums der Justiz in Zusammenarbeit mit der Juris GmbH,
11. 07 2012. [Zitat vom: 09. 08 2012.]
35. Münch, von und Kunig.
Grundgesetz Kommentar.
Beck Juristischer Verlag, 2012.
36. Meyer AL, Malehsa D, Bara C, Budde U, Slaughter MS, Haverich A,
Strueber M.
Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular
assist device.
Circ Heart Fail. 2010 Nov;3(6):675-81.
37. Drews T
Künstliche Herzen. Behandlung der Herzinsuffizienz.
Zeitschrift: Forum Sanitas: 2011;1:36-38

7. Terminologie und Abkürzungsverzeichnis

BVAD	biventrikuläre Kreislaufunterstützung
LVAD	linksventrikuläre Kreislaufunterstützung

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Roland Hetzer für die Überlassung des Themas. Zusätzlich danke ich Prof. Dr. med. Yuguo Weng, Prof. Dr. med. Matthias Loebe und Dr. med. Michael Jurmann, die mich an das Thema herangeführt haben und mir viele Operationen assistierten.

Ferner danke ich Prof. Dr. Dr. Miralem Pasic, der mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Außerdem danke ich dem gesamten Assistententeam (Prof. Dr. Thomas Krabatsch, PD Dr. Evgenij Potapov, PD Dr. Hans Brendan Lehmkuhl, Dr. Alexander Stepanenko, Dr. Juliane Vierecke, Dr. Elke Lehmkuhl, Dr. Alexandra Kretschmar, Prof. Dr. Ewald Hennig, Herrn Friedrich Kaufmann, Herrn Cristoph Hörmandinger, Frau Renata zu Dohna, Frau Alexandra Lange und Frau Elvira Wolf).

Ich möchte mich außerdem bei dem 'TAVI-Team' (Prof. Dr. Dr. Miralem Pasic, Dr. Semih Buz, Dr. Axel Unbehauen, PD Dr. Marian Kukucka, Dr. Alexander Mladenow, Dr. Stephan Dreysse und Dr. Christoph Klein) bedanken für die gute Zusammenarbeit und die zahlreichen wissenschaftlichen Publikationen, die daraus entstanden sind.

Nicht vergessen möchte ich ebenfalls alle meine Kollegen, die mir zugearbeitet haben; insbesondere Frau Astrid Benhennour, die mir zahlreiche Veröffentlichungen besorgte, und Frau Anne Gale, die meine englischsprachigen Publikationen korrigierte.

Abschließend möchte ich nicht meine Familie vergessen, insbesondere meine Eltern, meine liebe Frau und meine beiden Söhne, die mir viel Verständnis entgegen brachten.

9. Eidesstattliche Erklärung

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

.....

Datum