

01.12.2016 **Panorama**

Chirurgische Innovationen in Deutschland

A. Haverich, S. Weber



„Das sind kleine medizinische Wunder. Sie sind der Erfolg unserer Forscher. Für den Jungen und die Frau bedeutet Forschung sein Hören und ihren Herzschlag. Es bedeutet Alltag und Lebensqualität. Für unser Land bedeutet Forschung Arbeitsplätze. Wenn wir etwas können, was andere nicht können, dann erhalten und schaffen wir Wohlstand.“ [1]

(ZITAT AUS DER NEUJAHRSANSPRACHE VON
BUNDESKANZLERIN MERKEL 2013, NACHDEM SIE IM
MONAT ZUVOR ZWEI MEDIZINISCHE EXZELLENZCLUSTER IN HANNOVER BESUCHT HATTE.)

Chirurgische Forschung ist häufig patientennah und krankheitsbezogen. Selten bezieht sie sich auf grundsätzliche molekulare Prozesse. Sie ist dennoch hypothesengestützt und wird mit großer ärztlicher Verantwortung in die klinische Anwendung gebracht. In den wenigsten Fällen folgt sie dabei den heute geforderten reduktionistischen Regeln der Evidenzbasierten Medizin (EBM), nämlich der prospektiv randomisierten klinischen Studie vor allgemeiner Verbreitung. Sie berücksichtigt vielmehr besonders die persönlichen Werte und Wünsche des Patienten sowie die individuelle chirurgische Erfahrung des chirurgischen Teams. Diese Zusammenhänge haben die Autoren in zwei jüngeren Publikationen anhand hervorragender chirurgischer Innovationen in Deutschland über die vergangenen Jahrzehnte dargelegt [2, 3]. An 15 Beispielen wurde darüber hinaus die Frage des Publikationsverhaltens hochrangiger chirurgischer Forscher sowie die Drittmittelförderung der Innovationen untersucht.

Nach Vortrag der vorläufigen Ergebnisse der Untersuchung anlässlich des 100-jährigen Bestehens des Langenbeck-Virchow-Hauses in Berlin bestand der Wunsch nach detaillierter Publikation der einzelnen untersuchten Verfahren. Nachdem dieses den Umfang der wissenschaftlichen Veröffentlichung [2, 3] gesprengt hätte, geben die Autoren hier die „Steckbriefe“ der 15 identifizierten „Bahnbrechenden Innovationen der vergangenen 80 Jahre in Deutschland“ wieder.

1939

Die Marknagelung

Unzufrieden mit bisherigen Methoden der intraossären Stabilisierung von Frakturen, entwickelte Gerhard Küntscher in Zusammenarbeit mit dem Instrumentenfabrikanten Ernst Pohl einen Marknagel. Nach erfolgreichen Tierversuchen [4] erfolgte am 9. November 1939 in Kiel die erste Anwendung am Menschen. Das System basierte auf einem kleeblattförmigen Lamellennagel, den er frakturfern in den Knochen eintrieb. Erstmals berichtete Küntscher im Jahr 1940 sowohl auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie als auch in der Klinischen Wochenschrift über den neuen Marknagel [5, 6]. Verbreitung fand das Verfahren durch den Zweiten Weltkrieg, da mit Marknagel versorgte Soldaten in ihre Heimatländer zurückkehrten und hiermit für Aufmerksamkeit sorgten. [7] Eine Evaluation im Sinne von externer Evidenz gab es nicht. Die Entwicklung wurde nicht finanziell gefördert. [8] Das auf Küntschers Arbeit beruhende Konzept der Marknagelung hat bisher nicht an Gültigkeit verloren.

1952

Thalamotomie zur Tremorthherapie

Basierend auf den Überlegungen von Hassler, der den Thalamus als Zielstruktur für die Behandlung von Tremor identifizierte, führte Fritz Mundiger in Freiburg am 14. November 1952 die erste Thalamotomie eines Patienten mit Morbus Parkinson durch. [9] Die Entwicklung der Methode erfolgte ohne eine externe Finanzierung und Tierversuche. [10] Zwei Jahre nach diesem Eingriff veröffentlichten Hassler und Riechert das Verfahren in Deutschland. [11] 1955 folgte eine internationale Publikation, in der die Autoren das praktische Vorgehen erläutern. [12] Mundiger wurde in beiden Artikeln nicht erwähnt. Erst nachdem das Verfahren bereits etabliert war, erschienen Studien zur Nutzenbewertung der Therapie. [13-16] Das Verfahren fand schnell Akzeptanz und ersetzte die bis dahin gebräuchliche Pallidotomie. [9] Mit der Entwicklung von Dopamin sank die Bedeutung der operativen Tremorthherapie. Dennoch stellt das Verfahren bis heute eine anerkannte Behandlungsalternative dar. [17]

1959

Der aorto-pulmonale Prothesenshunt als Therapieoption für die Fallot-Tetralogie

Die primär chirurgische Sanierung der Fallot'sche Tetralogie stellt seit der Erstanwendung im Jahr 1954 durch Lillehei das Verfahren der Wahl dar. [18] Ist der Allgemeinzustand des Patienten stark reduziert, muss zur Stabilisierung eine Übergangslösung gefunden werden. Hierzu verwendete Werner Klinner 1959 einen aorto-pulmonalen Prothesenshunt. Mit diesem Verfahren gelang es, Probleme der bisher verwendeten Blalock-Taussig Anastomose zu umgehen. [19] Die Entwicklung der Methode basierte auf eigenen Mitteln und erfolgte ohne eine externe projektspezifische Förderung. Auf die Durchführung von Tierversuchen verzichtete Klinner. [20] Publiziert wurde die Methode im Jahr 1962 auf nationaler Ebene als Fallbericht mit 15 Patienten. [21] Randomisierte, kontrollierte Studien erfolgten nicht. Bis heute hat das Verfahren seinen Stellenwert als überbrückende oder palliative Operation nicht verloren.

1972

Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion

Mit seiner Duodenopankreatektomie legte Walter Kausch im Jahr 1909 in Berlin den Grundstein für die moderne Pankreaschirurgie. [22] In der Folge wurde das Verfahren besonders durch Allen Oldfather Whipple geprägt. [23] Weitere Modifikationen erfolgten durch Traverso und Longmire. [24]

Mit dem Ziel, ein weniger radikales Verfahren für die Entfernung des chronisch entzündeten und vergrößerten Pankreaskopfes zu entwickeln, führte eine Gruppe um Hans G. Beger ab 1970 Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektionen an Hunden durch. Erstmals wurde das Verfahren 1972 an Menschen angewendet. [25] Die Methode wurde in einem Vortrag und auch in Publikationen präsentiert. [25-27] Die erste kontrollierte Studie erfolgte von 1991 bis 1993. [28] Außer den Tierversuchen, die durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wurden, erhielt das Projekt keine weitere Unterstützung durch Drittmittel. [25]

1981

Laparoskopische Appendektomie

Inspiziert durch eigene Erfahrungen aus der Gynäkologie entwickelte Kurt Karl Stephan Semm Instrumente, um das Einsatzgebiet der Laparoskopie auf die Viszeralchirurgie zu erweitern. [29, 30] Zur Schaffung der technischen Voraussetzungen gründete er die Firma WISAP. [31] Tierversuche wurden bei der Entwicklung nicht durchgeführt. Zusammen mit Liselotte Mettler führte Semm im Jahr 1981 in Kiel die erste laparoskopische Appendektomie durch. Der Vorstoß stieß jedoch auf breite Ablehnung, da herkömmliche Verfahren ausreichend seien und man allgemein mögliche Risiken durch das neue Verfahren fürchtete. [32, 33] Im Jahr 1983 erfolgte die Publikation als Fallbericht. [34] Die erste große Fallserie wurde 1987 durch Schreiber publiziert. [35] Die Finanzierung der Entwicklung beruhte auf eigenen Mitteln ohne direkte externe Förderung. [32] Aus heutiger Sicht bildet der Vorstoß den Beginn der laparoskopischen Revolution, die in der Folge die Viszeralchirurgie erfasste. [30]

1981

Klassifikation des Weichteilschadens bei Frakturen

Bereits 1975 wurde durch Schweiberer auf die Bedeutung des begleitenden Weichteilschadens für die Frakturheilung hingewiesen. [36] Um den Weichteilschaden standardmäßig in der Therapieplanung zu berücksichtigen, präsentierten Harald Tschern und Hans-Jörg Oestern eine Klassifikation des Weichteilschadens für offene und geschlossene Brüche im Rahmen des SICOT Weltkongresses in Rio de Janeiro 1981. [37]

Basierend auf ihrer klinischen Erfahrung graduierten sie den Weichteilschaden in vier Gruppen. [38, 39] Das Projekt wurde nicht durch Drittmittel gefördert. Auf die Durchführung von Tierversuchen und Studien wurde bewusst verzichtet, da der Zusatznutzen der Klassifikation für Tschern und Oestern außer Frage stand. [40]

1982

Elephant Trunk

Aortenaneurysmata und akute Aortendissektionen erforderten vor der Einführung des Elephant Trunk ein kompliziertes zweiseitiges operatives Vorgehen. Aufgrund der hohen perioperativen Mortalität und des hohen handwerklichen Anspruchs des bisherigen Verfahrens suchte Hans Georg Borst durch die problemorientierte Analyse von Angiographien nach einer Alternative.

Mit dem Einsatz des ersten Elephant Trunk im Jahr 1982 gelang der Durchbruch. Entwickelt hat Borst das Verfahren ohne Tierversuche und ohne die Unterstützung durch Drittmittel. Er veröffentlichte das Verfahren ein Jahr später. [41] 1988 und 1992 folgten Fallserien. [42, 43]

In evolutionären Schritten wurde das Verfahren weiter optimiert. [44-48] Heute wird das Verfahren als „frozen Elephant Trunk“ weltweit erfolgreich eingesetzt.

1985

Laparoskopische Cholezystektomie

Ermutigt durch die laparoskopische Appendektomie entwickelte Erich Mühle ein minimalinvasives Verfahren zur Entfernung der Gallenblase. Ähnlich wie Semm entwickelte er eigene Instrumente, verzichtete aber auf Tierversuche. Weltweit erstmalig führte Mühle am 12. September 1985 am Kreiskrankenhaus Böblingen eine laparoskopische Cholezystektomie durch. Eine externe Förderung erhielt Mühle nicht. [49, 50] Mühle präsentierte das Verfahren auf nationalen Kongressen und in Publikationen. [51, 52] Auch im Ausland wurde die Technik zunehmend angewandt. In Frankreich war es Dubois, der 1987 das Verfahren als erster anwendete. [52, 53] Die erste große Fallserie stammt aus dem Jahr 1990 und wertet die Ergebnisse von über 2000 Eingriffen aus. [55] Heute ist die laparoskopische Cholezystektomie die Therapie der Wahl bei symptomatischen Gallensteinleiden.

1986

Split-Lebertransplantation

Der Auslöser für die Entwicklung der Split-Lebertransplantation war der Mangel an geeigneten Spenderlebern. Mit der Teilung einer Spenderleber gelang es Rudolf Pichlmayr 1986, erstmalig mit einem Spenderorgan zwei Patienten zu versorgen. [56] Zwei Jahre nach dem Eingriff veröffentlichte er das Verfahren als Fallbericht auf nationaler Ebene. Für die Entwicklung des Verfahrens erhielt Pichlmayr Drittmittel von der Stiftung Volkswagenwerk. [57] Auf die Durchführung von Tierversuchen wurde verzichtet. [56] Im Jahr 1989 berichtete auch Bismuth et. al. über eine leicht modifizierte Split-Lebertransplantation. [58] Die erste Fallserie mit sechs Patienten veröffentlichte Pichlmayr 1990. [59] In einem Vergleich zwischen Split-Lebertransplantation, Leberlebendspende und postmortale Transplantation der gesamten Leber zeigten sich 2005 keine signifikanten Unterschiede. [60]

1987

Klassifikation der AEG-Tumoren

Motiviert durch eine bisher uneinheitliche Definition und Therapie des oberen Gastrointestinaltraktes entwickelte eine Gruppe um Jörg Rüdiger Siewert an der TU München eine Klassifikation der Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs.

Basierend auf einer retrospektiven Analyse des eigenen Krankengutes, leiteten sie eine dreiteilige Einteilung ab. Maßgeblich war hierbei die anatomische Lage des Tumors. Zur Vereinheitlichung der Behandlungsstrategien wurde eine klassifikationsabhängige Therapiestrategie durchgeführt. Die Evaluation der neuen Klassifikation erfolgte im Rahmen einer prospektiven, nicht randomisierten Beobachtungsstudie. [61, 62]

1988

Ex situ Leberresektion

Ende des 20. Jahrhunderts standen mit der anatomischen Leberresektion, der atypischen Leberresektion und der Eukleation vielseitige Verfahren zur Teilresektion der Leber zur Verfügung. Allerdings waren zentrale Anteile nicht erreichbar. Um Tumoren, die mit herkömmlichen Verfahren nicht erreicht werden konnten zu resektieren, entwickelte Rudolf Pichlmayr ohne Tierversuche die ex situ-Leberresektion. [63] Hierbei erfolgte nach der vollständigen Entnahme der Leber die Resektion des Tumors extrakorporal. Das Vorgehen orientierte sich an der Lebertransplantation. Erstmals wandte er das Verfahren 1988 an der Medizinischen Hochschule Hannover an. Bei der Entwicklung der Methode wurde er durch Drittmittel von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. Pichlmayr veröffentlichte sein Verfahren als Fallbericht. [64] Im selben Jahr erfolgte auch die Präsentation beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. [65] Zwei Jahre später folgte eine Fallserie mit neun Patienten. [66] Ab 1990 verbreitet sich das Verfahren besonders in Europa und Japan. [67] Die ersten Langzeitergebnisse wurden 2000 publiziert. [68]

1997

Prophylaktische Thyreoidektomie

Es war wohl Walter Burk, der 1901 in seiner Dissertation die erste Beschreibung des hereditären medullären Schilddrüsenkarzinoms im Rahmen der damals noch unbekannten MEN lieferte. [69] Im Jahr 1993 wurde das RET-Protoonkogen als auslösende Keimbahnmutation identifiziert. [70] Dies ermöglichte im folgenden Jahr die ersten prophylaktischen Thyreoidektomien bei asymptomatischen Genträgern [71]. In der Folge entwickelte eine Gruppe um Hennig Dralle Empfehlungen für das operative Management von asymptomatischen Genträgern. [72, 73] Hiermit wurde für eine potentiell tödliche Erkrankung im asymptomatischen Stadium ein sicherer kurativer Ansatz geschaffen.

1998

Computergestützte MKG-Chirurgie

Bedingt durch enge anatomische Lagebeziehungen im Gesichtsschädel erfordert die computergestützte Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie den Einsatz platzsparender Referenzierungssysteme. Basierend auf einer rahmenlosen, nicht invasiven Referenzierungsschiene [74] begann eine Gruppe um Rainer Schmelzeisen 1998 an der Universitätsklinik Freiburg, virtuelle Modelle in die operative Realität umzusetzen. Präklinisch wurde das Vorgehen an Modellschädeln getestet. Durch gezielte Planung konnte die Anzahl der nötigen Eingriffe minimiert werden, um das Therapieziel zu erreichen. [75-78]

2002

Mitwachsende Herzklappe

Herkömmliche biologische und mechanische Klappenprothesen passen sich nicht dem Wachstum des kindlichen Herzens an und stellen daher keine optimale Therapieform für Herzfehler bei Kindern dar. Um diesen besonderen Anforderungen Rechnung zu tragen, entwickelte eine Gruppe um Serghei Cebotari und Axel Haverich einen dezellularisierten Homograft, den sie von patienteneigenen Zellen in vivo neu besiedeln ließen. [79] Ermöglicht wurde das Projekt durch Gelder des Leibniz-Preises, den Haverich für seine wissenschaftliche Tätigkeit erhalten hatte. Eine projektspezifische Drittmittelförderung gab es nicht. Nach erfolgreichen Tierversuchen [80] wurde das Verfahren erstmalig im Jahr 2002 in Moldawien angewandt. 2005 wurde das Verfahren bei der 34. Jahrestagung der DGTHG in Hamburg präsentiert. 2006 berichtete Haverich in einer Fallserie über die Langzeitergebnisse der ersten Eingriffe. [81]

Seit dem 1. Januar 2012 läuft die internationale prospektive Studie ESPOIR. Trotz anfänglicher Kritik [82] ist das Verfahren zum Goldstandard für die Therapie von Klappenfehlern bei Kindern gereift.

2008

Extrakorporale Membranoxygenierung für nicht-beatmete Patienten

Erstmals zur Therapie des akuten Lungenversagens in den 1970er Jahren in den USA angewendet, [83] konnten die Indikationen der ECMO in der Folge erweitert werden. Regelmäßig war eine Allgemeinanästhesie des Patienten notwendig. Dies führte zu einer erhöhten Komplikationsrate. Mitarbeiter von Axel Haverich versorgten auf dessen Anweisung im Jahr 2008 erstmals einen Patienten der pneumologischen Abteilung von Tobias Welte mit einer ECMO in Lokalanästhesie ohne endotracheale Intubation. Neben der Vermeidung von narkoseassoziierten Nebenwirkungen war der Patient wach und kontaktierbar. Erstmals wurde das neue Vorgehen im Jahresrückblick 2008 der Abteilung für HTTG als Vortrag präsentiert. Im Jahr 2010 erfolgte die Publikation als Fallserie mit fünf Patienten. [84] Zwei Jahre später folgte eine Fallserie mit 26 Patienten. [85]

2013 wurde erstmals über die Anwendung bei Kindern berichtet. [86] Die Methode wurde spontan aus der klinischen Notwendigkeit heraus ohne experimentellen Vorlauf entwickelt.

Eine Analyse der Ergebnisse wurde ausführlich in den beiden zitierten Publikationen vorgenommen [2, 3]. Folgende Schlussfolgerungen wurden gezogen:

- Chirurgische Forschung erfolgt hypothesengestützt.
- Sie wird eher patienten- und krankheitsbezogen denn molekular- oder zellbiologisch durchgeführt.
- Sie generiert medizinische Evidenz, anders als in der pharmazeutischen Forschung faktisch nicht über kontrollierte prospektive Studien.
- Sie führt dennoch zu einem bedeutsamen Fortschritt der klinischen Behandlung und deren Verbesserung.
- Veröffentlichungen erfolgen ganz überwiegend in Fachzeitschriften mit niedrigem Impactfaktor.
- Eine Drittmittelförderung, öffentlich oder privat, bildet die Ausnahme bei der Projektfinanzierung.
- Solche Innovationen entstehen in wissenschaftlich hochaktiven Einrichtungen.
- Chirurgische Forschung bedarf einer gesonderten Bewertung im Vergleich zu anderen medizinischen Disziplinen.
- Chirurgische Forschung sollte seitens der öffentlichen Drittmittelgeber eher institutionell als projektbezogen gefördert werden.
- Diese Aussagen treffen auf alle chirurgischen Disziplinen zu und spiegeln das Bild chirurgischer Forschung im westlichen Ausland.

Haverich A. / Weber S. Chirurgische Innovationen in Deutschland. Passion Chirurgie. 2016 Dezember, 6(12): Artikel 03_01.

Autoren des Artikels



Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich

Ärztlicher Direktor

Medizinische Hochschule Hannover

Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Carl-Neuberg-Straße 1

30625 Hannover



Steffen Weber

Assistenzarzt

Abteilung für Innere Medizin

DRK-Krankenhaus Clementinenhaus

Lützerodestr. 1

30161 Hannover