

**TRANSVENÖSE EMBOLISATION DES PERSISTIERENDEN DUCTUS ARTERIOSUS ($\leq 4,0$ MM)
MIT EINEM VERLÄNGERTEN COIL BEIM HUND**

CHRISTINA SCHNEIDER

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2010

© 2010 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere
(Innere Medizin und Chirurgie)
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. R. Neiger

**Transvenöse Embolisation des
persistierenden Ductus arteriosus ($\leq 4,0$ mm)
mit einem verlängerten Coil beim Hund**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Christina Schneider

Tierärztin aus Groß-Gerau

Gießen 2010

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. habil. G. Baljer

Gutachter/in Prof. Dr. R. Neiger

PD. Dr. S. Tacke

Tag der Disputation: 28.06.2010

Meinem Vater

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

1	EINLEITUNG.....	1
2	LITERATURÜBERSICHT	2
2.1	Begriffsbestimmungen	2
2.2	Grundlagen	2
2.2.1	Entwicklung und Funktion.....	2
2.2.2	Aufbau	3
2.2.3	Physiologischer Verschluss	3
2.2.4	Pathophysiologie des PDA	4
2.2.5	Häufigkeit	6
2.2.6	Vererbung.....	6
2.2.7	Rassedisposition	7
2.2.8	Symptomatik.....	7
2.2.9	Klinische Untersuchung.....	8
2.3	Therapie des PDA	8
2.3.1	Medikamentelle Behandlung	9
2.3.2	Indikation zum Verschluss des PDA.....	10
2.3.3	Chirurgischer Verschluss.....	11
2.3.4	Interventionelle Therapie	15
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....	43
3.1	Material und Methoden	43
3.1.1	Patientenauswahl	43
3.1.2	Medikamentelle Behandlung	43
3.1.3	Durchführung der Embolisation	44
3.2	Ergebnisse.....	52
3.2.1	Patientendaten	52
3.2.2	Medikation vor Kathetereingriff	53
3.2.3	Ausgangsbefunde und Embolisation	53
3.2.4	Komplikationen	56
3.2.5	Veränderungen unmittelbar nach der Embolisation.....	57
3.2.6	Follow-up.....	71
4	DISKUSSION	79

4.1	Patientenauswahl	79
4.2	Embolisationssystem	80
4.2.1	Langer Coil gegen andere Coil-Systeme	80
4.2.2	Transvenöse Applikation	82
4.2.3	Kontrollangiographie und Repositionierung vor dem Ablösen	84
4.2.4	Kosten des Eingriffs.....	84
4.3	Befunde vor dem Eingriff	85
4.3.1	Angiographie und Shunt-Volumen.....	86
4.4	Veränderung nach dem Eingriff	87
4.5	Grenzen der Studienaussage	93
4.6	Abschließende Bewertung	93
5	ZUSAMMENFASSUNG	94
6	SUMMARY	96
7	LITERATURVERZEICHNIS	98

Im Rahmen der Arbeit verwendete Abkürzungen:

A	Arterie
ADP	Arteria dorsalis pedis
ASD	Atrium Septum Defekt
Ao asc.	Aorta ascendens
Ao desc.	Aorta descendens
CO ₂	Kohlendioxid
DSH	Deutscher Schäferhund
F	French
FS	Fractional Shortening
FPNA	First-Pass Nuclear Angiokardiographie
G	Gauge
ggr.	geringgradig
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
n	Patientenanzahl
n.d.	nicht durchgeführt
LPA	linke Pulmonalarterie
MPA	Pulmonalarterienstamm
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NSAID	Nicht-steroidales Antiphlogistikum
PA	Pulmonalarterie
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PON	Polsky Owczarek Niziny
Q _p	Pulmonaler Blutfluss
Q _s	Systemischer Blutfluss
RA	Rechter Vorhof
RL-Shunt	Rechts-Links-Shunt
RV	Rechter Ventrikel
SAO ₂	Systemisch arterielle Sauerstoffsättigung
SMVO ₂	Gemischt venöse Sauerstoffsättigung
SO ₂	Sauerstoffsättigung
SpAO ₂	Sauerstoffsättigung innerhalb der Pulmonalarterie
V	Vene
VSD	Ventrikel-Septum-Defekt

1 Einleitung

In den letzten Jahren hat die Interventionelle (Kathetergestützte) Methode zum Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus (PDA) in der Veterinärmedizin deutlich an Bedeutung zugenommen^{2,36,76,145,166,176,181,188,203} und stellt mittlerweile eine Alternative zur chirurgischen Therapieform dar.

Die in der Humanmedizin vielfach verwendeten Drahtspiralen (Coils) der Stärke 0,038 inches zeigen auch in der Anwendung beim Hund sehr gute Implantationsergebnisse beim kleinen bis mittelgroßen PDA. Allerdings ist der angestrebte vollständige Verschluss mit einem singulären Coil mit max. 5 Windungen oftmals nur beim kleinen, nicht aber beim mittelgroßen PDA zu erzielen^{109,166}. Zur Reduzierung der Restshuntrate wird daher die „Multiple-Coil-Technik“, mit konsekutiver Implantation mehrerer Drahtspiralen empfohlen³⁶. Wesentliche Nachteile dieser Methode sind zum einen das Risiko, den zuvor implantierten Coil durch die Manipulation zu dislozieren und zum anderen die längeren Durchleuchtungs- und Eingriffszeiten.

Alternativ zum Einsatz von Drahtspiralen werden mitunter verschiedenste Verschlussysteme aus der Humanmedizin (z.B. Rashkind double-umbrella, Gianturco-Grifka vascular occlusion device, Amplatz duct occluder, Amplatz Vascular Plug u.a.) in der Tiermedizin übernommen oder eigens für den Hund entwickelte Systeme (Amplatz Canine Duct Occluder) angewendet. Jedoch machen die hohen Kosten dieser Systeme den Einsatz beim Hund deutlich teurer bis unerschwinglich. Außerdem ist ihre Verwendung wegen der relativ großen Implantationskatheter auf größere Human- und Veterinärpatienten beschränkt.

Ziel der vorliegenden prospektiven Arbeit war es, die Durchführbarkeit und Effektivität der Embolisation des kleinen und mittelgroßen PDA beim Hund mit einem verlängerten, singulären, ablösbaren Coil zu prüfen. Im Weiteren sollte die Frage beantwortet werden, inwiefern evtl. Restshunts eine hämodynamische Relevanz besitzen.

2 Literaturübersicht

2.1 Begriffsbestimmungen

Der Begriff „Ductus“ (lat. Leitung) beschreibt zunächst eine Verbindung mit umschriebenen Wandabschnitten. In der englischsprachigen Literatur wird dann weiterhin zwischen dem „ductus arteriosus“, einem prinzipiellen Vorhandensein eines arteriellen Kanals und dem „patent ductus arteriosus“, einem *offenen* Kanal mit *persistierendem* Lumen, unterschieden.

Damit wäre die im deutschen Sprachgebrauch häufig verwendete Bezeichnung des „persistierenden Ductus arteriosus“ nicht ganz korrekt, bezeichnet sie doch einen jeden in der Fetalzeit angelegten Ductus, unabhängig von der weiterhin bestehenden Durchgängigkeit seines Lumens.

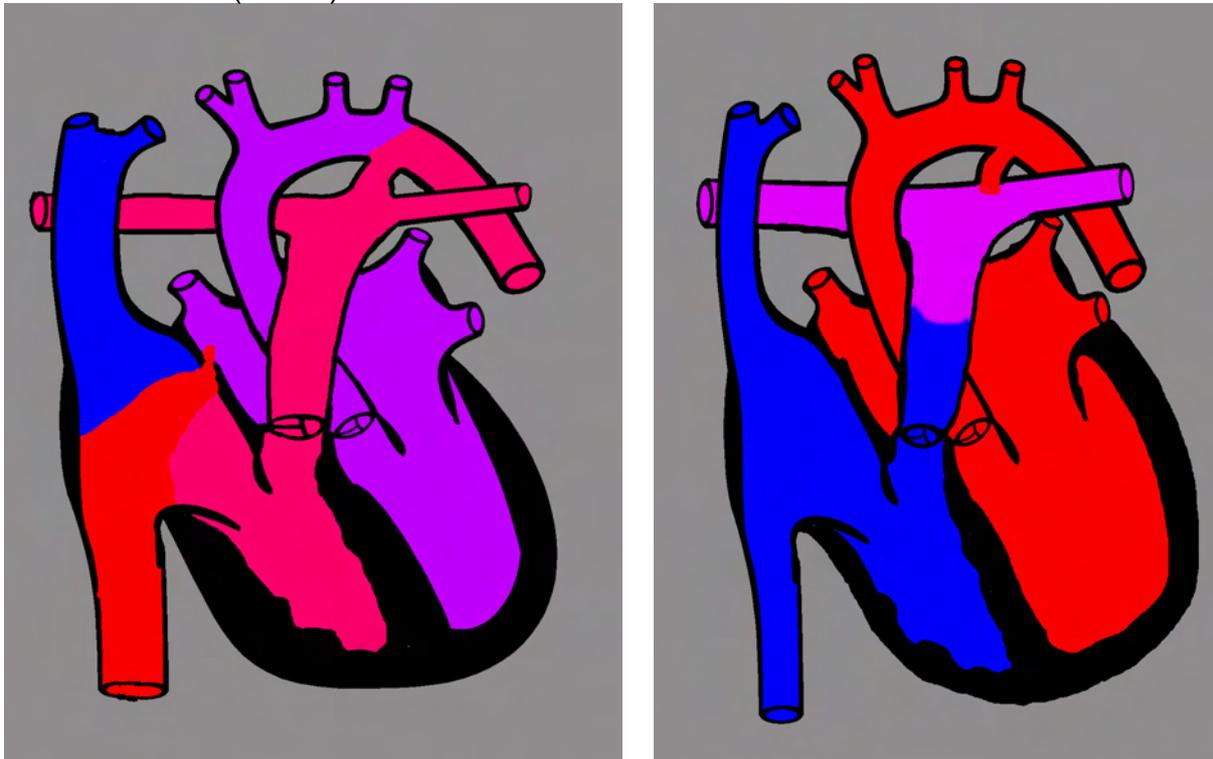
Dennoch werden die Begriffe „offener Ductus arteriosus“, „patent ductus arteriosus“ und „persistierender Ductus arteriosus“ bzw. nach dem vermeintlichen Erstbeschreiber auch „persistierender Ductus arteriosus Botalli“ als Synonyme verwendet und als PDA abgekürzt⁷⁹.

2.2 Grundlagen

2.2.1 Entwicklung und Funktion

Der Ductus arteriosus ist eine Kurzschlussverbindung zwischen Aorta descendens und Truncus pulmonalis³⁰. Embryonal geht er aus dem distalen Anteil der linken sechsten Kiemenbogenarterie hervor¹⁶⁸. Während der Fetalzeit wird über ihn das Blut aus der Pulmonalarterie an der noch funktionslosen Lunge vorbei in die Aorta geführt²⁰⁹ (s. Abbildung 1).

Abbildung 1: Fetaler Blutkreislauf (links) und Hämodynamik beim Persistieren des Ductuslumens (rechts)



2.2.2 Aufbau

Der Ductus arteriosus ist ein muskuläres Blutgefäß. Physiologisch besteht die Wand aus 98% glatter Muskulatur, weiterhin subadventitial gelegenen elastischen Fasern durchsetzt mit losem Kollagen in der Adventitia^{30,112}. Das Gefäß entspricht in seiner Größe ungefähr der jeweiligen Aorta bzw. Pulmonalarterie und setzt dem durchströmenden Blut kaum Widerstand entgegen¹¹².

2.2.3 Physiologischer Verschluss

Zum Zeitpunkt der Geburt kommt es zur Entfaltung der Lunge, d.h. die systemische Sauerstoffspannung steigt, die Lungenarterien erweitern sich und der Lungenwiderstand sinkt auf ca. 20% des systemischen Gefäßwiderstands. Durch das Ansteigen der systemischen Sauerstoffspannung kommt es zur Stimulation und

daraus resultierend zur Kontraktion der glatten Muskulatur¹¹². Zusätzlich spielt Prostaglandin (P4) beim Verschluss eine Rolle: Während der Fetalzeit besteht ein hoher Prostaglandinspiegel; durch die vasodilatatorische Wirkung wird das „offen halten“ des Ductus unterstützt. Nach der Geburt kommt es durch den Anstieg der systemischen Sauerstoffsättigung zur Hemmung der lokalen Prostaglandinsynthese und fördert somit den Verschluss¹¹². Der PDA schließt sich demnach als eine Folge der Konstriktion der Muskelzellen innerhalb der Ductuswand¹¹³, beginnend an der pulmonalen Seite des Ductus, dies geschieht innerhalb der ersten 12-14 Stunden nach der Geburt²⁰. Nach ca. 48 Stunden beginnt bereits die nicht-entzündliche Muskeldegeneration³⁰. Nach ungefähr 14 Tagen^{59,151} kann man - nachdem zelluläre Umbaumaßnahmen (Zytolyse) in der Ductuswand erfolgten - vom Ligamentum arteriosum sprechen, das aus den restlichen elastischen Fasern der Adventitia besteht^{30,112}.

2.2.4 Pathophysiologie des PDA

Bei einem postnatalen Persistieren des Ductuslumens kommt es durch den niedrigen pulmonalen und hohem systemischen Widerstand zu einem Links-Rechts-Shunt (Abbildung 1).

In Abhängigkeit von der Größe des Defekts führt dieser Shunt zu einer Volumenbelastung des linken Vorhofs und des linken Ventrikels und evtl. zur sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Eine Ursache für den fehlenden Verschluss ist die unzureichende Ausstattung des Ductus arteriosus mit glatter Muskulatur^{150,192}. BUCHANAN (2001)³⁰ fand heraus, dass Größe und Form der Ductusmuskulatur und das Verhältnis dieser Muskelmasse zu den angrenzenden Wandsegmenten aus elastischen Fasern bei Hunden mit PDA in einer bestimmten Art variieren: Die Muskelmasse war schmaler als bei Hunden ohne PDA und die Wandsegmente beinhalten – wie in der Aorta - elastische Elemente unterschiedlicher Größe statt Muskelmasse. Man spricht also von einer primären Abnormität, nämlich zu wenig Muskelmasse und einer (daraus resultierenden) sekundären Abnormität, dem

Vorhandensein von elastischen Faser. In Abhängigkeit von dem zirkulären Anteil an fehlender Muskelmasse unterscheidet der Autor 6 Formen (Schweregrade) des PDA:

Grad 1, 2

Es existiert zu wenig Muskel, um die aortale Seite zu schließen, allerdings ausreichend, um die pulmonale Seite zu verschließen. Als Folge entsteht in der Regel ein sog. Ductal aneurysm oder auch Ductus Divertikel genannt, eine aneurysmale Erweiterung der Aorta descendens im Bereich der Lokalisation der Pulmonalarterie. Das Aneurysma kommt in erster Linie durch zu wenig Ductusmuskulatur in der Aortenwand und weniger durch die Hämodynamik des Blutflusses zustande.

Grad 3, 4, 5

Dies entspricht einem schmalen (3), mittelgroßen (4) oder großen (5) PDA, abhängig von der Menge der Muskelmasse und dem daraus möglichen Verschluss. Dabei befindet sich keine Muskulatur am aortalen Ende, wenig entlang des Gefäßes, am meisten am pulmonalen Ende des PDA. Daraus resultiert ein teilweiser Verschluss des Gefäßes. Hierbei fließt das Blut von der aortalen Seite durch den PDA in die Pulmonalarterie, es kommt zur Entstehung eines Links-Rechts-Shunts.

Grad 6

Hier kommt es zu keiner sichtbaren Veränderung des Gefäßes, es hat keine Konstriktion stattgefunden, die Form entspricht der in der Fetalperiode existierenden Form. Aus dem anfangs bestehenden Links-Rechts-Shunt kann ein Rechts-Links-Shunt entstehen bzw. der RL-Shunt bleibt nach der Geburt aufgrund eines fehlenden Abfalls des pulmonalen Widerstands bestehen. Manchmal befindet sich ein PDA gerade in der Shuntumkehr, das äußert sich dann in einem bi-direktionalen Blutfluss³⁰.

2.2.5 Häufigkeit

Während der PDA in Amerika mit 23-32% an erster oder zweiter Stelle unter den Herz- und Gefäßmissbildungen des Hundes steht^{27,112}, kommt dieser Defekt in Europa^{19,51,70,192} nicht ganz so oft vor. Sowohl in einer schwedischen Studie¹⁹² als auch in einer deutschen Untersuchung¹⁶⁴ nimmt der PDA etwa 11% der Fälle ein und steht damit an vierter bzw. dritter Stelle der Herzmissbildungen des Hundes in Europa.

2.2.6 Vererbung

Dass beim Auftreten des PDA eine genetische Komponente eine Rolle spielt, ist seit 25 Jahren bekannt. Die Genetik wurde an Miniatur-Pudeln und Pudeln-Kreuzungen überprüft und man kam zu dem Ergebnis, dass die Vererbung nicht nach den Mendelschen Gesetzen, sondern nach einem polygenetischen Schwellenmodell abläuft¹⁵¹.

Die Schwellen repräsentieren Punkte auf einer Skala der möglichen Ausprägungen, d.h. zwischen normal und abnormal. Die erste unterscheidet zwischen normalem vollständigen Verschluss und Ductus Divertikel und die zweite zwischen Ductus Divertikel und PDA. Je mehr die PDA ausprägende Menge des Genoms zunimmt, desto mehr steigt in der Nachkommenschaft die Tendenz zum PDA.

Daher ist es wichtig, selbst Tiere, die keine klinischen Symptome zeigen, aber von ihrem Erbgut prinzipiell einen PDA vererben könnten (z.B. Tiere mit einem Ductus Divertikel), ebenfalls von der Zucht auszuschließen. Für Merkmalsträger mit klinischer Ausprägung ist dies dringend anzuraten.

Während bei Katzen der PDA fast ausschließlich als Einzelmissbildung auftritt (selten kombiniert mit Klappen oder Septumdefekten), findet man beim Hund die Kombination mit weiteren Defekten wie z.B. persistierender rechter Aortenbogen, VSD, Patent Foramen ovale, Pulmonalstenose, Fallot'sche Tetralogie.

2.2.7 Rassedisposition

Rassedispositionen bestehen für Toy- und Miniatur-Pudel und andere Toy-Rassen (z.B. Yorkshire-Terrier) sowie Malteser, DSH, Collie, Pomeranian/Zwergspitz, Irish Setter, Cocker Spaniel, Keeshound, Shetland Sheepdog, Affenpinscher, Neufundländer und Springer Spaniel^{3,102,112,122}. Weiterhin besteht eine höhere Prädisposition für weibliche Tiere^{27,60,102,150} mit einem Verhältnis von 2:1 bis 3:1.

2.2.8 Symptomatik

Die Größe des Shunts bestimmt die Schwere der klinischen Symptomatik. So versterben einige der Tiere mit PDA kurz nach der Geburt¹²² bzw. in den ersten zwei bis sechs Lebenswochen¹⁵⁰ oder zeigen ausgeprägte Anzeichen einer kardialen Erkrankung.

Die meisten Patienten fallen dagegen zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr durch ein Herzgeräusch oder klinische Symptomatik auf, dabei schwankt das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 3 Monaten und bis zu 6,5 Jahren¹¹².

Wenige Patienten mit einem sehr kleinen arteriovenösen Shunt zeigen keine klinische Symptomatik und werden erst in höherem Alter bei einem Routine-Check eher zufällig diagnostiziert^{17,62,77,155}.

Klinisch auffällige Tiere werden in der Regel wegen Leistungsschwäche vorgestellt, d.h. den Besitzern fällt unter Belastung eine rasche Ermüdbarkeit ihrer Hunde auf, weiterhin kann vermehrtes Hecheln und Kurzatmigkeit bis hin zur Dyspnoe sowie Husten auffällig sein^{3,60,102,112,192,203}. Auch Wachstumsverzögerung, Anorexie, Gewichtsverlust und Mattigkeit werden in diesem Zusammenhang beschrieben^{70,122,203}.

2.2.9 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung fällt meistens eine erhöhte Pulsamplitude an der A. femoralis auf^{112,203}. Dies ist zurückzuführen auf einen Anstieg des systolischen Blutdrucks in Folge der vermehrten Linksherzfüllung bei gleichzeitigem Abfall des diastolischen Blutdrucks durch Angleichung an den niedrigen Pulmonalarteriendruck¹¹².

Das Charakteristikum des Links-Rechts-Shunts ist bei der Auskultation des Herzens zu finden: Man hört ein meist lautes (Grad 4-6/6²⁰³) kontinuierliches Herzgeräusch d.h. ein sowohl in Systole als auch in Diastole präsenten Geräusch^{30,112}. Aufgrund des an- und abschwellenden Charakters wird dieses oftmals als „Maschinengeräusch“ bezeichnet³. Am deutlichsten ist dieses Geräusch linksseitig am Thorax im Bereich des 3. bis 4. Intercostalraums^{25,53} zu hören und kann dort mitunter auch als Schwirren wahrgenommen werden^{3,70,112,203}. Das Geräusch kann – je nach Lautstärke - auch in andere Bereiche des Thorax ausstrahlen bzw. über dem gesamten Thorax zu hören sein⁵³. Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz, pulmonalem Hochdruck oder Vorhofflimmern ist mitunter kein Herzgeräusch im Bereich des PDA mehr feststellbar²⁰⁹. Weiterhin kann über der linken Herzspitze zusätzlich das systolische Geräusch einer Mitralinsuffizienz festzustellen sein^{30,203}, dies vor allem bei Hunden mit einem großen PDA, die bereits unter einer Dilatation des Herzens und somit auch unter einer Erweiterung des Mitralklappenrings leiden^{112,209}. Im fortgeschrittenen Stadium, d.h. bei bereits bestehender Herzinsuffizienz, kann auch ein verschärftes Atemgeräusch bei Auskultation der Lunge aufgrund von Kongestion festgestellt werden.

2.3 Therapie des PDA

Die in der Humanmedizin vielfach eingesetzte medikamentelle Behandlung zum Verschluss eines PDA spielt in der Veterinärmedizin keine Rolle (siehe unten). Als

Behandlungsmöglichkeiten stehen daher die chirurgische und die interventionelle Therapie zur Verfügung.

2.3.1 Medikamentelle Behandlung

2.3.1.1 Medikamentell induzierter Verschluss

In der Humanmedizin wird bei zu früh geborenen Kindern ein erfolgreicher Verschluss mittels Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) erzielt. Hier hat sich im besonderen Indomethacin bewährt^{44,183}. Der Wirkungsmechanismus besteht in einer Synthesehemmung der vasodilatatorischen Prostaglandine und damit kann eine Kontraktur der Muskelzellen in der Ductuswand erreicht werden. Indomethacin kann nicht wirken, sobald die Muskeldegeneration eingesetzt hat bzw. wenn wie beim Hund eine Hypoplasie des Ductusmuskels vorliegt³⁰. Daher ist eine prinzipielle Wirksamkeit dieser Therapie beim Hund sehr unwahrscheinlich^{21,73,112}. Eine Fallbeschreibung¹¹ bestärkt diese theoretische Überlegung und nur in Einzelfällen scheint noch ausreichend Muskulatur in der Wand vorhanden zu sein, um eine Kontraktur unter NSAIDs beim Hund zu gewährleisten⁸⁷.

2.3.1.2 Symptomatische medikamentelle Therapie

Anders verhält es sich mit der symptomatischen medikamentellen Therapie. Diese führt beim Hund zur Reduktion der kongestiven Symptome und damit zur Verminderung des operativen Risikos. Sie sollte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung begonnen und bis zum Verschluss bzw. auch danach noch über einen gewissen Zeitraum – je nach Schwere der Symptomatik - beibehalten werden. Die Medikation und Dosierung ist dabei abhängig von den erhobenen Befunden, d.h. vom Grad der Linksherzinsuffizienz, des Lungenödems und der Myokardschwäche. Zum Einsatz kommen hier Vor- und Nachlastsenker (ACE-Hemmer), Diuretika (Furosemid) und positiv inotrope Medikamente (Digoxin)^{21,112,166,209}.

2.3.2 Indikation zum Verschluss des PDA

Die oben beschriebene Volumenbelastung des linken Herzens führt zur progredienten linksventrikulären Erweiterung mit Stauungsinsuffizienz und schließlich zum kongestiven Herzversagen⁷⁶. Ohne Verschluss des PDA versterben ca. 64% der Hunde innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnosestellung⁶⁰. Diese hohe Sterblichkeit stellt somit eine lebenserhaltende Indikation zum Verschluss des PDA beim Hund dar⁷⁶.

Beim Menschen hingegen liegt die Sterblichkeit mit ca. 4% für die ersten 10 Jahre deutlich niedriger³⁷. Dennoch wird auch hier der Ductusverschluss angeraten, um das Endokarditis- (v.a. Pulmonalklappenendokarditis) und Endarteritisrisiko (Endarteritis des Ductus) zu reduzieren^{14,32,120}. Auch kann es zu rezidivierenden peripheren Embolisationen kommen¹⁸². Aus diesen Gründen ist das Ziel der Therapie in der Humanmedizin stets der vollständige Verschluss des PDA. Auch beim Hund wird der vollständige Verschluss angestrebt, allerdings scheint das Risiko einer Endarteritis durch einen Restshunt beim Hund deutlich geringer, so dass mittels Auskultation nicht detektierbare, hämodynamisch nicht wirksame Restshunts ebenso als Therapieerfolg gewertet werden.

Der rein prophylaktische Verschluss eines extrem kleinen und deshalb nicht hörbaren („silent“) PDA wird in der Humanmedizin kontrovers diskutiert^{98,169,191}. In der Veterinärmedizin sind vergleichbare Fälle bisher nicht beschrieben.

Die Therapie sollte rasch nach der Diagnosestellung erfolgen^{76,96,122,209}, da die oben erwähnten Folgeerscheinungen fortschreiten und somit die Langzeitprognose beeinflussen. Sind die Veränderungen nicht zu weit fortgeschritten, so ist der Verschluss des PDA i.d.R. kurativ, d.h. der Patient hat eine gute²⁰² bis normale Lebenserwartung ohne Symptome¹²².

Die einzige Kontraindikation bezüglich des Verschlusses eines PDA mit Links-Rechts-Shunt besteht darin, dass eine zweite kardiale Missbildung besteht, die durch eine verminderte Lungenperfusion eine Zyanose auslöst (z.B. eine schwere

Pulmonalstenose). Hierbei wird der PDA zur Aufrechterhaltung der Lungendurchblutung benötigt und sollte daher nicht verschlossen werden³⁰.

2.3.3 Chirurgischer Verschluss

2.3.3.1 Chirurgischer Verschluss mittels Thorakotomie

Der erste chirurgische Verschluss des PDA wurde 1939 von GROSS und HUBBARD⁸⁵ beschrieben. Über Jahrzehnte war die chirurgische Vorgehensweise das Standardverfahren in der Humanmedizin und bis Mitte der 90er Jahre auch in der Tiermedizin²⁰.

2.3.3.1.1 Methodik

Bei allen chirurgischen Verfahren ist zunächst eine linksseitige Thorakotomie erforderlich, meist im 4. oder 5. Intercostalraum, abhängig vom Ort der stärksten Intensität des Herzgeräuschs²⁴. Dann entscheidet das jeweils angewandte Verfahren die weitere Vorgehensweise.

Bei der Standardmethode⁸⁵ erfolgt nach vorsichtigem Freipräparieren des Shuntgefäßes eine Doppelligatur des PDA mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial. Diese Vorgehensweise ist leicht durchzuführen (im Vergleich zu anderen chirurgischen Techniken) und gilt als Methode der Wahl, wenn der Durchmesser des Ductus einen Zentimeter oder weniger beträgt und der PDA lang genug ist, um zwei komprimierende Ligaturen zu gewährleisten²⁹. In manchen Fällen wird auch noch eine dritte Ligatur mittels Durchstichligatur angebracht^{25,29,70,189}.

Vorteile des Standardverfahrens sind zum einen die relativ kurze Operationsdauer (abhängig von der Erfahrung des Operateurs, ein erfahrener Chirurg benötigt i.d.R. ca. 45 bis 90 Minuten²⁸). Weiterhin gilt es als eine sichere und gut durchzuführende Methode. Schwierigkeiten treten jedoch bei Patienten mit kurzem und breitem PDA

auf, auch bei älteren Hunden mit schon steiferem Ductusgewebe stößt das Standardverfahren an seine Grenzen. Bei Komplikationen wie Blutungen im Bereich der großen Gefäße oder des Ductus selbst wird eine Durchtrennung des PDA mit anschließender Übernähung beider Ductusstümpfe empfohlen^{46,122}. Dies beinhaltet aber kein höheres Risiko für den Patienten im Vergleich zur reinen Ligaturtechnik²⁹.

Im Laufe der Zeit sind verschiedene Modifikationen der Standard-Operationsmethode angewendet worden, mit dem Ziel, die sowohl intra- als auch post operationem auftretenden Komplikationen (wie z.B. Blutungen) zu verringern, sowie die Anzahl der Restshunts zu reduzieren und das Risiko der Rekanalisation zu minimieren. Dabei bewährten sich neben der oben erwähnten Standardmethode und dem Durchtrennen und Übernähen der Stümpfe die Jackson/Henderson-Methode und schließlich der Einsatz von Klammern.

Die Jackson/Henderson-Methode¹⁰⁸ wurde entwickelt, um das Risiko intraoperativer Blutungen zu senken. Grundgedanke dabei war es, die Freipräparation des PDA so gering als möglich zu gestalten, insbesondere der dünnere und somit rupturgefährdete mediane Teil des PDA sollte ausgespart werden. HUBER und MONTAVON (1992)¹⁰⁰ beschreiben eine Vorgehensweise, bei der die Vorteile der normalen Darstellung des PDA mittels Präparation mit der Fadenführung der Jackson/Henderson-Methode kombiniert werden.

Als Alternative zu den oben beschriebenen Ligaturverfahren gibt es Klammern, sog. Ligationsclips, aus unterschiedlichen Materialien (z.B. hemostatic clips aus Tantalum). Vorteile dieser Methode sind die größere Effizienz bezüglich der Hämostase, hohe Stabilität und Sicherheit, sowie die Anwendbarkeit bei schlecht zugänglichem Situs, da eine Freipräparation um den gesamten PDA herum nicht erforderlich ist^{24,48}. Allerdings ist eine gewisse Erfahrung in der Handhabung notwendig, insbesondere aufgrund der Instabilität innerhalb des Applikators. Ein weiterer Nachteil liegt darin, dass einmal gesetzte Clips in ihrer Position nicht mehr zu korrigieren oder zu verändern sind. Beim Hund wurden diese Clips ebenfalls eingesetzt, dabei zeigt sich, dass sie für den großen PDA mitunter nicht breit genug sind.

2.3.3.1.2 Komplikationen

Die zu beobachtenden Komplikationen sind intraoperative Blutungen, Arrhythmien, Aneurysmen-Ruptur, Branham-Reflex, Chylothorax, Pneumothorax, Endokarditiden, kongestives Herzversagen, Herzstillstand, Thromboembolien und Rekanalisation^{26,103}. Die Mortalitätsrate beim Hund intra operationem liegt bei 2-8%^{15,18,26,29,60,102}. In erster Linie sind als Ursache hierfür Blutungen, Lungenödeme und Herzrhythmusstörungen (Kammerflimmern, Herzstillstand) anzuführen^{18,102,103}. Die häufigste Komplikation war die intraoperative Blutung mit 6 - 11%^{18,26,29,46,103,203}. In einer Studie wird sogar eine Häufigkeit von 17% angegeben, in denen es zu einer tödlich verlaufenden Blutung kam³. Beim Auftreten einer intraoperativen Blutung steigt das Sterblichkeitsrisiko auf 50%²⁹.

2.3.3.1.3 Rekanalisierung

Das Phänomen der Rekanalisierung konnte beim Menschen in 3 - 10% der Fälle nach chirurgischer Behandlung des PDA verzeichnet werden^{64,86,199}. Nach Feststellung eines erneuten Ductusstroms wird entweder eine erneute operative Therapie oder, in neueren Studien, eine interventionelle Therapie angeraten^{127,152,153}. Die Häufigkeit einer Rekanalisierung liegt beim Hund mit 1 - 2% deutlich niedriger als beim Menschen^{18,22,61}. Nach erfolgter Rekanalisierung wird im Rahmen einer Folgeoperation angeraten, den Ductus zu durchtrennen und die entstehenden Stümpfe einzeln mit einer chirurgischen Naht zu versorgen^{18,60,61}.

2.3.3.1.4 Verschlussrate

Ein Herzgeräusch konnte bei 24 - 39% der Menschen nach einer Operation noch festgestellt werden^{56,199}, wobei nur ca. 10% aller Patienten noch ein kontinuierliches Herzgeräusch aufwiesen¹⁹⁹. SORENSEN und Mitarbeiter (1991)¹⁸⁰ ermittelten durch Farb-Doppleruntersuchungen eine relativ hohe prozentuale Häufigkeit (23%) von Restshunts im Zeitraum von 1 bis 13 Monaten nach operativer Ligatur. Deutlich

bessere Resultate mit einer Restshuntrate von 3 – 6% konnten nach Verwendung von Mehrfachligaturen erzielt werden^{144,149,156,199,213}.

Beim Hund war in einer Studie nach operativer Ligatur noch in 10% der Patienten ein kontinuierliches und in 25% ein rein systolisches Herzgeräusch zu verzeichnen¹³⁶. Mittels Farb-Dopplerechokardiographie liegt die Restshuntrate in zwei Studien sehr verschieden zwischen 20%¹³⁶ und 45%²⁰³, mit einem geringen Unterschied zwischen dem Standardverfahren (49%) und der Jackson/Henderson-Methode (38%)²⁰³. Niedriger lag die Restshuntrate mit 5% nach Verwendung von Hämoclips⁴⁸.

2.3.3.2 Videounterstützte thorakoskopische Methodik

Methodik

Seit 1993 besteht in der Humanmedizin die Möglichkeit, eine chirurgische Korrektur des PDA unter endoskopischer Kontrolle^{65,119} durchzuführen. Dabei werden unter Vollnarkose von der linken Thoraxseite aus zwei Zugänge (von ca. 5 mm Durchmesser) geschaffen, durch die eine Videokamera und die notwendigen Instrumente in den Brustraum eingeführt werden^{45,117,119}. Nach Präparation des PDA inklusive der Einmündungsbereiche in die Aorta und die Pulmonalarterie erfolgt entweder die Platzierung von zwei Titaniumclips¹¹⁷ oder dreier Ligaturen⁴⁵. Diese Art des chirurgischen Eingriffs ist auch bei jungen Patienten mit niedrigem Körpergewicht (ab etwa 2 kg) erfolgreich durchführbar^{117,119}.

Die videounterstützte thorakoskopische Methodik kam beim Hund bisher nur in geringem Umfang zum Einsatz²³. Als Verschlussmaterial wurden bei allen drei Hunden (5 - 20 kg) zwei bis drei Titanium Hemostatic-Clips eingesetzt. Alle Patienten konnten erfolgreich mit dieser Methode behandelt werden. 24 Stunden nach Eingriff stellte sich bei 2 von 3 Patienten der Ductus in der Sonographie als vollständig verschlossen dar²³.

Komplikationen

Postoperative Komplikationen beinhalteten einen linksseitigen Pneumothorax, einen Chylothorax und Traumatisierung des linken Nervus laryngeus recurrens^{45,117,119}, wobei sich deren Häufigkeit nicht von der offenen Chirurgie unterscheidet^{34,118}.

2.3.3.2.1 Verschlussrate

Eine erfolgreiche Unterbindung des PDA war in allen Fällen möglich¹¹⁷. Ein Restshunt konnte mittels Farb-Dopplerechokardiographie in 3% bis 8% festgestellt werden, die restlichen Patienten zeigten einen sofortigen vollständigen Verschluss^{45,117,119}. Bei einem von 38 Patienten verzeichneten LABORDE und Mitarbeiter (1993)¹¹⁹ nach ursprünglich vollständigem Verschluss nach 24 Stunden Farb-Dopplerechokardiographisch einen erneuten Shuntfluss mit wiederaufgetretenem kontinuierlichem Herzgeräusch. Ursache war ein teilweises Abrutschen der Clips, das in einem zweiten Eingriff erfolgreich korrigiert werden konnte¹¹⁹.

2.3.4 Interventionelle Therapie

Begonnen wurde die intraluminale Verschluss technik des PDA 1967 in der Humanmedizin durch PORSTMANN¹⁵⁴ an 62 Patienten. Seit dieser Zeit nahm die Anwendung der Kathetertechnik stetig zu und stellt in der Humanmedizin inzwischen die häufigste Art des PDA-Verschluss bei Kindern dar.

Der erste Bericht über den Versuch eines transvaskulären PDA-Verschlusses beim Hund wurde 1992 während eines Kongresses vorgestellt¹³⁰. Es folgten nach und nach Fallbeschreibungen und Studien^{2,36,76,166,176,181,203}, so dass die interventionelle Therapie mittlerweile auch beim Hund eine Alternative zur chirurgischen Therapieform darstellt. Über die letzten 40 Jahre hinweg wurden verschiedene Systeme mit verschiedenen Formen, Materialien, Führsystemen und Zugangswegen entwickelt, meistens tierexperimentell geprüft und dann am Humanpatienten und z.T

auch beim Hund eingesetzt. SHARAFUDDIN und Mitarbeiter (1996)¹⁷⁰ publizierten eine Übersicht zu den verschiedenen interventionellen Verschlussystemen, wobei eine Einteilung anhand der technischen Gegebenheiten durchgeführt wurde. Diese Zusammenstellung wurde von GRABITZ (1998)⁷⁹ und SCHNEIDER (2002)¹⁶³ aufgegriffen und um die jeweils neuen Systeme ergänzt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der interventionellen Verschlussysteme

Kategorie	Verschlussysteme
I Schaum-Pfropf-Verschluss	Porstmann Ivalon Pfropf Abwerfbares Schaumschirmchen Botallo Occluder Monoblock-Occluder Ivalon-Pfropf (SKS-Ductus-Plug)
II Verschluss durch doppelseitige „Flicken“	Rashkind PDA Occluder System Doppel-Ballon-Verschluss Umgewidmete ASD-Verschlussysteme - Clamshell Septal Occluder - Adjustable Buttoned Device
III Ballondilatierbare Verschlussysteme	Stent-Sleeve Occluder Constricted Stent Occluder
IV Verschluss durch Flussreduktion und/oder Induktion von Thrombosen	Nylon Sack Gianturco-Grifka vascular occlusion device Tulip selbstexpandierender Occluder Amplatz PDA Occluder Amplatz Canine Duct Occluder Amplatz Vascular Plug Coils mit Polyester Fasern - Gianturco-Coil - Replazierbarer Cook-Coil - Tornado-Coil Coils ohne Polyester Fasern - Replazierbarer pfm-Coil - Mini-Coil - Doppelhelix-Coil - Nitinol-Pfropf - Memory Metall Coil - Coil mit Ivalon-Plug

Von den hier aufgeführten Systemen wurden unter klinischen Bedingungen beim Hund meistens Gianturco coils^{36,76,96,166,181,188,203} und nur vereinzelt andere Systeme wie der Rashkind PDA Occluder¹³⁰, das Gianturco-Grifka vascular occlusion device⁸², der Amplatz PDA Occluder^{76,175}, und aktuell der Amplatz Vascular Plug² sowie der Amplatz Canine Duct Occluder¹⁴⁵ eingesetzt. Als Gründe hierfür sind einerseits die Größe des Einführungskatheters (zwischen 5 – 12 F) andererseits die Kosten der Systeme (500 – 1500 Euro) zu nennen. Die Coils sind dagegen durch relativ kleine Katheter (4-6F) implantierbar und wegen ihrer geringeren Kosten (50-200 Euro) auch beim Hund regelmäßig einsetzbar.

Betrachtet man die aktuelle humanmedizinische Literatur, so zeigt sich, dass beim kleinen bis mittelgroßen PDA oftmals Coils eingesetzt werden, beim großen PDA dagegen mehrheitlich andere Systeme verwendet werden. Die hier vorgestellte Arbeit prüfte die Therapie des kleinen und mittelgroßen PDA beim Hund und beschränkt sich im kommenden Teil auf die detaillierte Beschreibung der verschiedenen Coilsysteme in Human- und Tiermedizin, die anderen in der klinischen Veterinärmedizin eingesetzten Systeme werden anschließend genannt aber nicht im Detail beschrieben.

2.3.4.1 Coils

Coils sind kleine Metallspiralen. In gestrecktem Zustand können sie durch einen Katheter vorgeschoben werden und nehmen beim Verlassen der Katheterspitze wieder ihre ursprünglich dreidimensionale Struktur an. Man unterscheidet Coils mit bzw. ohne Polyesterfasern (dienen der Gerinnungsaktivierung) und freie oder ablösbare Coils. Freie Coils sind nicht an einen Führdraht fixiert, daher sind sie, sobald ihre Windungen aus der Katheterspitze freigesetzt sind, nur noch sehr eingeschränkt zu steuern^{35,127}. Ablösbare Coils sind an einen Führdraht fixiert und dadurch replatzierbar.

2.3.4.1.1 Gianturco Coils und Modifikationen

Gianturco stellte 1975 in seiner Studie erstmals die freien, faserlosen Metallspiralen aus rostfreiem Edelstahl vor, die mittels Kathetertechnik zum Verschluss arterieller Gefäße gedacht waren⁷¹. Später wurden sie durch Polyesterfasern (Dacron) ergänzt, um so neben der rein mechanischen Einengung auch eine thrombosierende Funktion zu erreichen²⁰⁶. Zusammen mit den Dacron-Fasern haben die Coils einen Außendurchmesser von etwa 0,038 Inches. In gestrecktem Zustand können sie durch einen 4F-5F-Katheter implantiert werden.

In der Humanmedizin kamen die Coils erstmals bei Patienten mit kleinem PDA (< 2,5mm) zum Einsatz³⁵; weitere Studien folgten^{33,91,127,141}.

Kommerziell sind die freien Coils inzwischen in verschiedenen Stärken erhältlich (s.u.), die Coils mit 0,038 Inches gibt es in unterschiedlichen Längen und Windungsdurchmessern (3-15mm). Mit zunehmendem Durchmesser nimmt jedoch auch die Festigkeit ab⁷⁹, so dass sie nur beim PDA mit minimalem Durchmesser bis zu 4,0mm^{137,157} oder 5,0 mm¹⁷⁰ verwendet werden sollten. Beim tubulären Ductus ist der Einsatz fraglich¹⁷⁰. Die meisten Autoren orientieren sich bezüglich der Größenauswahl des Coils an der Studie von LLOYD (1993)¹²⁷. Darin gibt er – aufgrund seiner Untersuchungen - die Empfehlung, den Windungsdurchmesser des Coils immer doppelt so groß wie den minimalen Ductusdurchmesser (d.h. den Durchmesser der Engstelle) zu wählen. Die Länge des Coils sollte mindestens 3 Windungen zulassen⁵⁴.

Vorgehensweise

Die ursprüngliche Embolisation des PDA erfolgte transarteriell von der A. femoralis ausgehend. Eine Windung wird dann in der Pulmonalarterie freigesetzt, die restlichen Windungen beim Zurückziehen des Katheters in der Ductusampulle. Damit wird die Gefahr einer nachträglichen Dislokation reduziert¹²⁷. In späteren Studien wird die Coilapplikation transvenös durchgeführt⁹¹. Meist wurde eine „multiple Coil-Technik“ angewendet, d.h. es werden nacheinander mehrere Coils appliziert bis ein

vollständiger oder fast vollständiger Verschluss erzielt worden ist^{78,171}. Allerdings besteht dabei die Gefahr, bereits platzierte und freigesetzte Coils zu verschieben¹⁵².

Ergebnisse Humanmedizin

Bei den in der Humanmedizin durchgeführten Studien stellte sich ein Zusammenhang zwischen minimalen PDA-Durchmesser und Implantationserfolg, Verschlussraten und der Häufigkeit von Komplikationen heraus.

Bei kleinen PDA (minimaler Durchmesser bis 2,0 bzw. max. 3,0mm) lag die Implantationsrate bei nahezu 100% und die Verschlussrate – ausgehend von den mittels Angiographie ermittelten Ergebnissen – bei ca. 80-90%. Bei den mit Doppler-Echokardiographie durchgeführten Kontrolluntersuchungen nach mehreren Monaten betrug die Verschlussrate 90-100%^{35,141,208,210}. Komplikationen in Form einer Coil-Abschwemmung traten selten auf (4%¹⁴¹), eine mechanische Hämolyse wurde nicht beobachtet.

Mit zunehmenden PDA-Durchmesser (mittelgroße PDA mit bis zu 4-5mm) nimmt die Zahl der benötigten Coils zu^{33,93}, damit verbunden stieg auch die Gefahr der Komplikationen. Die Erfolgsrate lag bei 90-95% der Fälle, die Verschlussrate noch bei 60-80% in der Angiographie und bei 80-97% in den Kontrolluntersuchungen^{8,40,78,121}. Das Risiko der Coilabschwemmung und damit der Embolisation nahm deutlich zu (8%³³). Vorteilhaft an den Coils ist, dass sie im Falle einer Abschwemmung i.d.R. mit geringem Aufwand interventionell entfernt werden können³³.

Beim Verschluss der großen PDA (> 4-5 mm) nahmen die oben beschriebenen Schwierigkeiten und Komplikationen weiter zu^{8,92}. Hierzu zählt auch das Auftreten einer mechanischen Hämolyse, die bei der Existenz eines Restshunts vorkommen kann^{90,110,172,196}. Diese Komplikation tritt meistens dann auf, wenn es sich um einen Restshunt mit schneller Flussgeschwindigkeit handelt^{90,170}. Mitunter verschwindet die Hämolyse nach einigen Tagen von selbst^{110,174,196} oder kann durch medikamentelle Blutdrucksenkung und die Gabe von Antiplasmin - beides soll dem weiteren Verschluss des Shuntgefäßes dienen - reduziert werden⁵⁵. In den meisten Fällen ist

jedoch eine erneute Coil-Implantation erforderlich^{90,172,196} oder eine chirurgische Ligatur notwendig¹⁹⁶. Weiterhin kam es gelegentlich zur Einengung der Pulmonalarterie, bedingt durch die Implantation mehrerer Coils. In den günstigsten Fällen kam es dadurch lediglich zu leichten Flussanomalien ohne signifikanten Gradienten, mitunter war allerdings eine erhöhte Flussgeschwindigkeit in der linken Pulmonalarterie festzustellen^{8,38,58,68}.

Spät-Abschwemmung

Während bei dem Eingriff die Gefahr einer Coil-Abschwemmung je nach Größe des PDA und somit Zahl der zu implantierenden Coils variiert, ist das Langzeit-Risiko einer Coil-Abschwemmung und anschließenden Thromboembolie sehr gering, da der Coil an beiden Seiten von Neoendothel überzogen wird. Gleiches gilt auch für die Gefahr einer infektiösen Endokarditis, beides setzt jedoch einen vollständigen Verschluss des PDA voraus¹⁹⁸.

Rekanalisation

Von einer Rekanalisation wird in der Humanmedizin in Einzelfällen berichtet, wobei die Häufigkeit des Auftretens zwischen 3%¹⁷² bis zu 25%⁵⁰ variiert. Denkbar ist, dass dieser Unterschied durch die unterschiedliche PDA-Form bedingt sein könnte. Offenbar führt eine kurze PDA-Ampulle und der PDA-Typ B häufiger zur Rekanalisation⁵⁰. Zu einem ähnlichen Schluss kommt auch INO (1998)¹⁰⁷ in ihrem Fallbericht über die Rekanalisation nach Coil-Embolisation.

Ein weiteres Einsatzgebiet der Coils ist der Verschluss von Restshunts nach operativer Ligatur oder nach Implantation eines anderen Verschlusssystems^{43,153}.

Nachteile

Der gravierendste Nachteil der freien Gianturco Coils besteht darin, dass ein Zurückholen oder Repositionieren während der Applikation nicht möglich ist und damit die Gefahr der Abschwemmung und daraus resultierende Embolisation anderer Gefäße groß ist. Als weiterer Nachteil ist anzusehen, dass durch die

schlechte Steuerbarkeit häufiger Restshunts bleiben^{4,10}. Ebenso stellen die verschiedenen anatomischen Formen des PDA mitunter Ansprüche, die mit der „Standardimplantationsprozedur“ der freien Coils nicht zu erfüllen sind. Aus diesem Grund wurden zahlreiche Modifikationen des Implantationsvorgangs erprobt^{49,78,104,115,179}. In den meisten Fällen wurde hierbei versucht, den Coil während der Implantation zu fixieren, um die Kontrolle während des Eingriffes zu erhöhen und um die Möglichkeit zu haben, die Spirale bei inkorrekt Position wieder entfernen zu können.

Die erste eingesetzte Modifikation bestand aus der Verwendung einer transvenös eingeführten Fangschlinge, um den arteriell applizierten Coil „einzufangen“^{104,106,179}. Nach Erreichen der korrekten Position kann die Spirale wieder freigegeben werden. Großer Vorteil dieser Technik ist zum einen die Möglichkeit vor Freisetzung mittels Angiographie den korrekten Sitz prüfen zu können, zum anderen im Falle eines Einsatzes mehrerer Coils den ersten Coil bis zum Ende der Prozedur fixieren zu können. Verwendet wurde diese Technik vor allem bei einer PDA-Dimension oberhalb von 3,0 mm. Nachteile sind die Schwierigkeit, lediglich die letzten 3 - 4 mm des zu applizierenden Coils zu erfassen und die Schlinge ohne Veränderung der Coil-Position wieder abzulösen. Des Weiteren kann sich der Coil bei einer eventuell erforderlichen Entfernung in der Trikuspidalklappe oder Iliofemoralvene verfangen.

Einen anderen Sicherungsmechanismus stellt der temporäre Verschluss des PDA mit einem Ballonkatheter dar. Diese Methode erwies sich als nicht ausreichend sicher, da es dennoch zur Abschwemmung des Coils in die Aorta oder Pulmonalarterie kommen kann^{49,78}.

Auch die Anwendung von Kathetern mit einer durch Hitze verengten Spitzenöffnung¹¹⁵ ist beschrieben, hat sich aber nicht durchsetzen können.

Die am häufigsten verwendete Technik zur Erzielung einer Replazierbarkeit ist der Einsatz einer Biopsiezange^{88,105}. Dieses Verfahren wurde zunächst für die unten aufgeführten stabileren (0,052 inches) Coils entwickelt und dann auf die 0,038 inch-

Coils übertragen. Von Nachteil ist, dass ein etwas größerer Implantationskatheter (6 - 7 F) erforderlich wird.

Um Gianturco-Coils auch bei großen PDA einsetzen zu können, wurden weitere Modifikationen geprüft. Eine davon ist die simultane Applikation zweier Coils über verschiedene Zugänge; dies führt zu einem verbesserten Implantationserfolg beim großen PDA⁹².

Als wesentliche Verbesserung zeigte sich die Einführung stabilerer (0,052 inches) Coils^{81,148}, die später durch die Applikationstechnik mit Biopsiezange optimiert wurde⁸¹. Der Einsatz dieser Coils kann transvenös oder transarteriell über einen 6 F - 7 F Zugang erfolgen. Die Bemessung des Coil-Durchmessers war 1,8 - bis 2,2 - mal größer als der minimale PDA-Durchmesser, im Idealfall betrug der Durchmesser der Spirale weniger oder war dem Durchmesser der Ductusampulle äquivalent⁸¹. Die 0,052 inch-Coils sollten eine Länge von mindestens 3 bis zu 5 Windungen besitzen⁸¹. Nachteil des neuen Coils ist die erhöhte Steifigkeit, die sich besonders bei der Entfernung nach einer Abschwemmung als Problem herausstellte⁸¹.

Einsatz in der Veterinärmedizin

Im Jahr 1995 werden die ersten Erfahrungen vom Einsatz der Coils in der Veterinärmedizin veröffentlicht^{132,178}. In diesem Vortrag¹³² bzw. Fallbericht¹⁷⁸ verwendeten die Autoren freie Coils zur Embolisation des PDA beim Hund. Seither sind einige Fallberichte, Fallserien und Studien veröffentlicht worden:

Im Jahre 1999 fassen MILLER und Mitarbeiter¹³⁴ ihre Erfahrungen bei der transarteriellen Embolisation mit multiplen freien Gianturco-Coils der Stärke 0,038 Inches bei 43 Hunden zusammen. Die Implantation gelang bei 37 Tieren. Der minimale Ductusdurchmesser bei den erfolgreich behandelten Hunden lag im Bereich von $2,5 \pm 0,9$ mm, wobei hiervon 60% einen vollständigen Verschluss in der Kontrollangiographie aufwiesen. Die Patienten, bei denen keine zuverlässige Applikation möglich war, hatten meistens einen großen PDA ($5,4 \pm 2,5$ mm) oder eine tubuläre Ductuskonfiguration. Als Komplikationen berichten die Autoren von

zahlreichen Coil – Abschwemmungen (19%) und bei einem Patienten von einer partiellen Protrusion in die Aorta.

In einer weiteren Studie mit größeren Patientenzahlen (37 Hunde)⁶⁷ kamen sowohl freie als auch ablösbare Coils zum Einsatz, wobei eine genaue Differenzierung nicht angegeben wird.

Verschiedene Modifikationen der Coil–Applikation sind in der Veterinärmedizin beschrieben. Eine Fangschlinge wurde bei 2 Hunden mit Erfolg angewandt⁶⁶. Allerdings kam es zu Schwierigkeiten beim Ablösen des Coils, da sich Dacronfasern in der Fangschlinge verfangen. Ein Ablösen war erst unter Zuhilfenahme einer zweiten Fangschlinge möglich. Auch der teilweise Verschluss des PDA mit einem Ballonkatheter ausgehend von der Pulmonalarterie ist bei zwei Hunden beschrieben¹⁶².

Cook detachable Coils

Die mittlerweile beim Menschen am häufigsten zur Embolisation des PDA eingesetzten Coils sind die „Detachable Coils for PDA Closure“ der Firma COOK, kurz auch COOK detachable coils oder nur detachable Coils. Es handelt sich dabei um modifizierte Gianturco Coils der Stärke 0,038 Inches (einschl. Polyesterfasern), mit einem Gewinde und dazu passendem Führungsdraht. Durch die Fixierung am Führdraht ist der Coil replatzierbar, damit wird eine größere Sicherheit bei der Platzierung erreicht^{5,32,194,201}. Zum einfacheren Vorführen wird der Coil durch eine „Seele“ im Führungsdraht begradigt. Nach dem Herausschieben aus dem Katheter und dem Rückzug der Seele nimmt der Coil seine spiralisierte Form an und kann bei korrekter Position durch Drehen des Führungsdrahts abgelöst werden. Ursprünglich waren die COOK detachable Coils mit einem Windungsdurchmesser von 3, 5 und 8mm (inzwischen auch 6,5 mm) Windungsdurchmesser und 3, 4 oder 5 Windungen erhältlich. Die Länge des Führungsdrahts beträgt 80 oder 110 cm. Die Implantation kann sowohl transarteriell als auch transvenös erfolgen, i.d.R. wird dabei ein 4F- oder

5F- Katheter verwendet^{5,32,194}. Die aktuelle Variante erlaubt eine spätere Verwendung eines Magnet-Resonanz-Tomographen.

Auch bei der Verwendung von detachable Coils gilt weiterhin der Grundsatz, dass der Windungsdurchmesser doppelt so groß wie der minimale PDA-Durchmesser sein sollte^{5,32}. Damit wird das Einsatzgebiet aufgrund der kommerziell erhältlichen Coil-Durchmesser auf PDA mit maximal 4,0 mm Durchmesser beschränkt^{95,152}.

Allerdings ist ab einem PDA-Durchmesser von 3,0 mm⁵ bzw. 3,5 mm⁹ die simultane Applikation von 2 oder 3 Coils empfehlenswert. Damit ist in Einzelfällen auch der Verschluss des PDA bis zu einer Größe von 5,5 mm möglich⁹.

Die Implantation der detachable Coils ist grundsätzlich in jede Ductus-Form möglich, auch bei der tubulären Form ist eine Implantation und sichere Fixation i.d.R. möglich¹⁵². Am schwierigsten ist die Fixation im PDA Typ B, hier stößt der Coil an seine Grenzen^{5,95,194}.

Sind mittels Kontrollangiographie noch Restshunts feststellbar, besteht auch hier die Möglichkeit, weitere Coils in entsprechender Weise zu implantieren (Multiple-Coil-Technik)^{5,152,194,201}.

Um zu vermeiden, dass der bereits implantierte Coil in seiner Position verrutscht oder sogar abgeschwemmt wird, kann man den ersten Coil solange am Führungsdraht belassen, bis der zweite platziert ist^{5,9,194}.

Die Erfolgsrate bezüglich der Implantation der detachable Coils in einen PDA mit maximal 4,0-5,0 mm lag bei 95-100%, auch durch Anwendung der beschriebenen simultanen Implantation mehrerer Coils^{5,16,32,153,193,201}. Zu einem vollständigen Verschluss unmittelbar nach der Implantation kam es bei 60-80% der Fälle, nach 24h lag die Verschlussrate bei 70-90% und nach einigen Monaten konnte bei 85-98% der Patienten ein vollständiger Verschluss festgestellt werden^{5,16,32,95,152,194,201}.

Nur selten war noch ein Herzgeräusch festzustellen²⁰¹.

Trotz der verbesserten und sichereren Applikationsmethode kam es zu Coil-Abschwemmungen, diese lagen zwischen 0 und 12%^{5,9,16,32,68,152,201}. Die abgeschwemmten Coils ließen sich jedoch ohne größere Schwierigkeiten mit einer (Fang-)Schlinge entfernen^{152,194,195}.

Von zwei Autoren^{95,194} wird über Probleme beim Ablösen des Coils vom Führungsdraht berichtet, dies trat allerdings nur bei 1% der implantierten Coils auf. Lediglich ein Autor berichtet über eine Rekanalisation nach Verschluss mit ablösbaren Coils²⁰⁰.

In der Tiermedizin wurde 1996 ein Fallbericht über eine erfolgreiche Embolisation des PDA beim Hund mittels ablösbarer COOK-Coils veröffentlicht¹⁶⁵. Bei dem zu embolisierenden PDA handelte es sich um einen großen Ductus mit einer Engstelle von 4,5 mm. Die Implantation eines Coils erfolgte transvenös. Unmittelbar nach Embolisation war noch ein Restshunt festzustellen, das typische Herzgeräusch war jedoch nicht mehr auszukultivieren. Komplikationen wie Hämolyse, Protrusionen oder Abschwemmungen werden nicht beschrieben. Der Patient verstarb an einer Magen–Darm-Infektion und konnte daher nicht weiter untersucht werden.

In einem weiteren Fallbericht⁶³ war bei einem Ductus von 5,0 mm die konsekutive Implantation von 2 Coils (8 mm, 4 Windungen) über einen transvenösen Zugang möglich. Nach der Implantation der Coils war kein Herzgeräusch mehr festzustellen, aber angiographisch war noch ein Restshunt nachzuweisen. In den Kontrolluntersuchungen (nach 10 Tagen) zeigte sich ein vollständiger Verschluss des Ductus.

Zwei weitere Fälle mit ablösbaren COOK – Coils bei Hunden mit einer PDA-Engstelle von 2,4 und 4,0 mm sind berichtet⁷⁵. Diese sind Teil der später erwähnten Studie der Arbeitsgruppe⁷⁶.

2001 erscheint ein Casereport¹⁸⁶ mit zwei Fällen, in denen bei einem Ductus von jeweils 5 mm ein einzelner 8 mm detachable Coil mit 5 Windungen implantiert wurde. Da das Herzgeräusch während des Eingriffs nur noch leise (Grad 1-2) auskultierbar

war, wurden keine weiteren Coils appliziert. Ein kleiner Shunt persistierte zunächst, aber nach 8 bzw. 18 Monaten zeigte sich ein spontaner Verschluss.

Im selben Jahr berichtet die gleiche Arbeitsgruppe¹⁸⁷ in einem andere Journal, dass bei einem Ductus von 4,4 mm zwar die Applikation eines 8 mm detachable Coils (5 Windungen) erfolgreich war, daß aber nach drei Monaten wegen des Bestehen eines deutlichen Herzgeräuschs eine Zweit-Intervention mit einem Coil (8 mm Jackson detachable Coil mit 2 Windungen) durchgeführt wurde und nach 8 Monaten zum vollständigen Verschluss führte.

Im Jahr 2000 wird die erste Studie zu ablösbaren COOK coils bei 15 Hunden (Körpergewicht 1,2 – 38,7 kg; median 5,1) veröffentlicht, wobei 13 einen Ductus von maximal 5,0 mm aufwiesen¹⁸¹. Die Implantation erfolgte transarteriell. Bis 2,0 mm wurde ein 5 mm Coil und über 2,0 mm ein 8 mm Coil implantiert. Es wurden pro Patient maximal 3 Coils implantiert, Voraussetzung für die Implantation von Coil Nummer 2 bzw. 3 war, dass nach dem ersten Coil noch ein Maschinengeräusch zu hören war. Die Implantation gelang bei 11 von allen 15 (73%) bzw. 11 von 13 (85%) mit einem Ductus von maximal 5,0 mm. Exakte Angaben, bei welcher Größendimension die Implantation misslang, sind nicht angegeben. Bei allen Hunden zeigte sich nach erfolgreicher Implantation in der Angiographie und Dopplerechokardiographie am darauffolgenden Tag ein vollständiger Verschluss. Zur Angiographie muss jedoch angemerkt werden, dass sie allein auf einer Fluoroskopie aufgezeichnet wurde und daher ein Shuntgrad 1 ggf. nicht zu erkennen war. Komplikationen traten in Form von Coil-Abschwemmungen in die Pulmonalarterie bei 6/13 Tieren auf. 3/13 Tiere zeigten eine partielle Aortenprotrusion.

In einer weiteren retrospektiven Auswertung wird über die transarterielle Applikation von COOK detachable Coils bei 11 Hunden berichtet⁷⁶. Bei 8 Hunden mit einem maximal mittelgroßen PDA ($\leq 4,0$ mm; Körpergewicht 3,4-9,0 kg; median 6,05 kg) war die Implantation erfolgreich, hierzu wurde der erste Coil immer mindestens doppelt so groß wie die Engstelle gewählt, weitere kleinere Coils wurden implantiert bis das transösophageal aufgezeichnete Herzgeräusch maximal eine Lautstärke

Grad 1/6 hatte. Bei allen Hunden bestand in der Angiographie nach Coilimplantation noch ein Restshunt.

Bei 2 Hunden mit einem kleinen PDA und 4 Hunden mit einem mittelgroßen PDA wurde zunächst nur ein Coil implantiert, einer der letztgenannten entwickelte post operativ eine Hämolyse, so dass in einem zweiten Eingriff weitere Coils implantiert werden mussten. Blutungen an der arteriellen Punktion bei dem ersten Patienten führten zu einem Wechsel der Technik hin zum chirurgischen Gefäßzugang. Bei der Kontrolle nach 3 Monaten zeigten alle 8 Hunde einen vollständigen Verschluss. Bei drei Hunden mit einem großen PDA (5,0 mm, 5,0 mm, 5,5 mm) war die Implantation der COOK detachable Coils nicht möglich, und die Coils wurden an ihrem Führungssystem wieder entfernt.

2003 berichtet eine englische Arbeitsgruppe²⁰³ über ihre Erfahrung mit detachable COOK Coils bei 16 Hunden. Allerdings fehlen Angaben zur Größe und Morphologie und zur Zahl der pro Patient verwendeten Coils. Bei den Komplikationen ist unklar, welche sich auf die Coils und welche auf den Rashkind occluder beziehen. Einzig die mäßige Verschlussrate kurz nach dem Eingriff (4/9, 45%) ist den Coils zuzuordnen. Alle Hunde mit Restshunt wiesen auch noch ein kontinuierliches Herzgeräusch auf. In der anschließenden Langzeitstudie²⁰² war ein Komplett-Verschluss nur bei 5/11 (45%) zu verzeichnen.

Die erste Studie zur Embolisation des PDA beim Hund mit COOK detachable Coils in Single-Coil-Technik erscheint 2001¹⁶⁶. Bei 24 Hunden mit kleinen oder mittelgroßen PDA ($\leq 4,0$ mm; range 1,5 - 3,6; median 2,9 mm) des Typs E oder Typs A erfolgte eine transvenöse Implantation eines einzelnen detachable COOK coils, der mindestens doppelt so groß war wie die PDA Engstelle. Bei 10 Hunden mit einem kleinen PDA ($\leq 2,5$ mm) wurde ein 5 mm Coil und bei 14 Hunden mit einem mittelgroßen PDA (2,6-4,0 mm) wurde ein 8 mm Coil erfolgreich implantiert. Die angiographische Verschlussrate lag insgesamt bei 50% (10/20 Hunden). Dies resultierte aus einer 100% Verschlussrate (9/9 Hunden) beim kleinen PDA bzw. 9% Verschlussrate beim mittelgroßen PDA. Die Doppler-echokardiographisch bestimmten Verschlussraten in den Tagen nach dem Eingriff waren ähnlich: 90%

(9/10) bzw. 21% (3/14). Bei der Kontrolle nach 3 Monaten war ein Kompletverschluss bei insgesamt 11/19 (58%) festzustellen, auch hier gab es deutliche Unterschiede zwischen den Hunden mit kleinem PDA (7/7; 100%) und mittelgroßem PDA (4/12; 33%) wobei 6/12 der letztgenannten Gruppe sogar noch eine kontinuierliches PDA-Geräusch aufwiesen. Schwerwiegende Komplikationen wie Coil-Dislokation oder Hämolyse traten nicht auf. Ein Hund hatte einen verstärkten Branham-Reflex, ein anderer Patient zeigte eine arterielle Blutung an der Punktionsstelle.

2007 erscheint eine Arbeit zur Single-Coil-Technik mit transarterieller Applikation beim Hund¹⁸⁸. Bei 37/48 Hunden mit einem PDA ohne pulmonale Hypertension hielten die Autoren einen Kathetereingriff für möglich und versuchten die Coil-Implantation. Alle Ductus hatten in der Angiographie einen „Megaphone-ähnlichen Ductus“ mit einer Engstelle von $3,7 \pm 1,5$ mm. Die Implantation war bei 36/37 (97%) der Hunde möglich, bei einem Hund dislozierte der Coil und der Hund wurde chirurgisch behandelt. Bei 33 Hunden ist die Coilgröße angegeben und so wurde ein 8 mm Coil bei 19, ein 6,5 mm Coil bei 10 und ein 5 mm Coil bei 4 Hunden eingesetzt. Eine angiographische Verschlussrate ist nicht berichtet, die postoperative Doppler-Echokardiographie zeigte bei 19/37 (51%) Patienten einen Kompletverschluss, die Restshunts wurden vom Autor aufgrund des geringen Ausmaßes als nicht reinterventionsbedürftig eingestuft. Eine Hämolyse und Hämaturie zeigte sich bei 18/37 (49%) Hunden postoperativ, dabei sind weder Schweregrad noch Verlauf angegeben. Ein Hund entwickelte postoperativ eine eitrige Arthritis ohne Bezug zur Coil-Embolisation. Echokardiographisch ließ sich eine Abnahme der Fractional Shortening, nicht aber des Schlagvolumenindex nachweisen.

Schwere Hämolysen sind in Einzelfällen bei unvollständigem PDA-Verschluss berichtet^{204,205}.

Modifikationen der Coil-Steifheit

Um eine höhere Festigkeit der ursprünglichen Gianturco-Coils (0,038 Inches) zu erreichen und damit größere Einsatzmöglichkeiten zu erzielen, wurden verschiedene Ansätze versucht. Ziel war es, den Coil auch in PDA, deren Engstelle größer als 4 mm ist, sicher zu verankern.

Als eine Möglichkeit wurde die simultane Applikation mehrerer 0,038 Inches Coils beschrieben^{5,52}. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Implantation von Coils einer größeren Stärke, nämlich 0,052 Inches (s.unten)^{7,81,148,198} oder in der Verflechtung mehrerer Drahtspiralen vor der Implantation¹¹⁶. GRABITZ (1998)⁷⁹ beschreibt in seinen Studien sowohl den „Doppel-Helix Coil“, eine besondere Kombination zweier Edelstahldrähte als auch den „Nitinol Pfropf“, bei dem ein steifer Innendraht im Coil zum Einsatz kommt.

Gianturco- Coils der Stärke 0,052 Inches

Im humanmedizinisch-klinischen Einsatz ist die Verwendung von dickeren (0,052 Inches) Edelstahl-Coils mit Dacronfasern beim mittelgroßen (> 2,5 mm) bis großen (> 4,0 mm) Ductus erprobt^{7,81,148,198}. Die Applikation erfolgt transarteriell oder transvenös durch eine lange 4F-Schleuse oder einen 6F-Katheter. Zur Steuerung kann der Coil mit einer Biopsiezange gehalten werden. Bei einem PDA bis 4,0 mm reicht manchmal ein einziger Coil zur Flussreduktion aus, oder es werden dann 0,038 Inches Coils zusätzlich appliziert¹⁹⁸. Bei einem PDA > 4,0 mm ist die simultane Applikation von 2 oder 3 Coils möglich^{7,198}. Die Implantationsrate liegt je nach Größe des PDA zwischen 70% und 100%^{7,81,148,198}. Die Verschlussraten sind bei gleicher PDA-Dimension deutlich besser als bei der Anwendung von 0,038 Inches Coils (Angiographie 40% - 50%, Echokardiographie nach 24 Stunden 70% - 71% und nach 3-6 Monaten 80% - 82%)^{7,198}. In einer Studie zum mittelgroßen Ductus (2,4-3,9 mm, median 3,1 mm) konnte sogar ein Kompletverschluss bei allen 6 Patienten erzielt werden. Bei Verwendung eines 0,052 Inches Coils ohne Biopsie-Zange lag die

Embolisationsrate nach OWADA et al. (1997)¹⁴⁸ bei 20%, wobei für die interventionelle Bergung eine 7F-Schleuse nötig war. Die Verwendung einer Biopsiezange senkte die Embolisationsrate bis auf 0%⁸¹. Als weitere Komplikation wurde bei 14% der Patienten von einer Stenose der linken Pulmonalarterie berichtet¹⁴⁸, die allerdings bei Verwendung der Biopsiezange vermieden werden kann, da hier eine Korrektur der Position möglich ist. Die Bergung eines embolisierten Coils kann sich aufgrund der Steifheit schwierig gestalten.

In der Veterinärmedizin schildern MILLER und Mitarbeiter¹³⁵ auf einem Kongress im Jahr 2000 ihre Erfahrungen mit dem Einsatz von 0,052 Inches Coils. Allerdings fehlen detaillierte Angaben.

Die einzige publizierte Studie zum Einsatz von 0,052 Coils beim Hund erscheint im Jahre 2006³⁶. Die stabilen Coils wurden immer benutzt, wenn der Hund einen entsprechend großen Einführkatheter in der Arteria femoralis tolerierte, daher kamen sie bei allen Ductusgrößen, dominierend aber beim großen Ductus (> 4,0 mm), zum Einsatz. Die 0,052 Coils wurden mittels Biopsiezange geführt und in der Multiple-Coil-Technik mit schmalere, replazierbaren Coils (0,035 und 0,038) oder freien 0,025 Inches Coils kombiniert, bis kein oder nur ein trivialer angiographischer Restshunt bestehen blieb. Bei 108 von 125 (86%) war eine Implantation möglich, wobei ein Misserfolg nicht mit einem absolut gemessenen Ductusdurchmesser, sondern mit Marker eines großen Shuntvolumens (Index des Ductusdurchmesser und des linken Ventrikeldurchmessers in Diastole und Systole zum Körpergewicht^{1/3}). Die unmittelbare angiographische Verschlussrate war in den drei Gruppen, unterteilt nach der Ductusgröße, sehr unterschiedlich: kleiner Ductus (< 2 mm) 67%, mittlerer Ductus (2 - 4 mm) 35% und großer Ductus (> 4 mm) 0%. Trotz der Verwendung der stabilen Coils kam es zu einer erheblichen Anzahl (38 Coils bei 27 Hunden) von Coil-Abschwemmungen: In den meisten Fällen wurde während des Eingriffs ein Coil in die Pulmonalarterie abgeschwemmt, allerdings sind auch Einzelfälle der arteriellen Abschwemmung eines Coils (6 Hunde) oder der pulmonalen Abschwemmung mehrerer Coils (5 Hunde) und der Spätabschwemmung (3 Hunde) beschrieben. Eine genaue Angabe, welche Coils disloziert sind, fehlt. Eine makroskopische Hämaturie

war bei 2/108 Hunden zu verzeichnen, diese legte sich aber spontan innerhalb von 48 Stunden. Andere Komplikationen waren nur in Einzelfällen zu beobachten. Im Langzeit Follow-up war bei 13/54 Hunden ein Spontanverschluss zu verzeichnen, die kumulative Verschlussrate erreichte damit 45%, die geschätzte Verschlussrate nach 6, 12 und 24 Monaten lag bei 46%, 59% bzw. 70%. Wobei im Langzeit Follow-Up (> 12 Mon.) die Restshunts keinen signifikanten Einfluss auf die Volumenbelastung (Index der diastolischen Ventrikelgröße) aufwiesen, allerdings ist hier die geringe Gruppengröße zu berücksichtigen.

Gianturco-Coils der Stärke 0,025 Inches

Diese freien Coils können durch einen 3F Katheter implantiert werden, daher dienen sie dem Verschluss des PDA bei sehr kleinen Hunden ($1,38 \pm 0,22$ kg, $n=10$ ⁹⁶ bzw. 1,2-1,8 kg; median 1,5 kg $n=4$ ³⁶). Aber die Implantation gelang in einer Studie nur bei 8/10 Patienten⁹⁶, bei den beiden anderen Patienten kam es zur Embolisation des Coils in die Pulmonalarterie und sogar zum Tod eines Patienten, der zweite wurde chirurgisch behandelt.

Tornado-Coils aus Platin

Tornado-Coils sind ebenfalls freie, mit Fasern besetzte Spiralen. Im Gegensatz zu den Gianturco-Coils besitzen sie einen sich verjüngenden Windungsdurchmesser, um eine verbesserte Anpassung an das Gefäß zu erreichen. Sie sind aus Platin gefertigt und haben dadurch eine geringere Stabilität als Edelstahl-Coils gleicher Stärke (0.035 – 0.038 Inch). Allerdings sind sie MRT kompatibel¹⁸⁴.

Beim PDA des Menschen wurde diese Coil-Art bisher einmal verwendet¹⁸⁴. Mittels einer Biopsiezange und eines 5 F Katheters erfolgte eine transarterielle oder transvenöse Implantation. Auch hier wurden im Fall eines angiographischen Restshunts mehrere (multiple) Coils nacheinander eingesetzt. Einsatzgebiet dieser

Spiralen ist insbesondere der kleine und mittelgroße PDA¹⁸⁴, so ist diese Coilart gut geeignet, um PDA bis zu einem minimalen Durchmesser von 2,8 mm vollständig zu verschließen, ggf. durch Implantation zweier Coils. Grenzwertig ist der Einsatz bei PDA-Durchmessern von ≥ 3 mm, bei 3,6 mm war die Stabilität der 3 benötigten Coils zu gering. Ansonsten war die Platzierung auch zweier Coils problemlos möglich, ohne dass es zur Abschwemmung oder Dislokation kam. Ebenso waren die Kosten vergleichbar mit dem Einsatz der Edelstahlcoils¹⁸⁴.

Lediglich eine veterinärmedizinische Publikation berichtet über die Verwendung von Tornado-Coils, jedoch nur in Kombination mit einem Amplatz Occluder¹⁶².

Basierend auf einer tierexperimentellen Arbeit⁸⁰ wurde ein Doppelhelix Coil mit zwei verschiedenen thrombogenen Materialien bei 20 Hunden mit großem Ductus ($> 4,0$ mm) eingesetzt. Die Implantationsrate war gut aber die Verschlussraten gering¹².

2.3.4.1.2 Coils ohne Polyesterfasern

DuctOcclud PFM

Der DuctOcclud PFM besteht aus einem Edelstahldraht. Durch Hitzeanwendung wird er in die Form einer Sanduhr gebracht¹⁴². An einem Führdraht mittels Schnappverschluss befestigt, wird er durch eine Seele gestreckt. Der Durchmesser am distalen (aortalen) Ende kann zwischen 4,0 und 7,0 mm variieren. Die Höhe des PFM-Coils liegt zwischen 5,0 und 8,0 mm¹⁴⁶. Der Coil ist limitiert auf einen PDA von maximal 4,0 mm Ductus-Engstelle¹⁹³. Auch findet man in der Literatur den Hinweis, dass auch tubuläre Ductus-Formen mit diesem Coil zu verschliessen sind¹⁴⁶. Die Empfehlung bezüglich der Auswahl des passenden Coils lautet, dass die aortale Windung 1-2 mm größer als der Ampullen-Durchmesser in der Ampullenmitte¹⁹³ oder der aortalen Öffnung der Ampulle¹⁴⁶ sein sollte. Weiterhin sollte die Höhe des Systems mindestens 10% kleiner als die Länge der Ampulle sein¹⁴⁶. Die Implantation erfolgt i.d.R. transvenös, üblicherweise durch eine 4F-Katheter. Aber auch arterielle Implantationstechnik ist möglich¹⁹³, wenn die Sondierung des Ductus von rechts nicht gelingt. Die Fixierung auf der pulmonalen Seite sollte durch Freisetzung einer halben

bis max. einer Windung gewährleistet werden. Freigesetzt wird der Coil durch Lösen des Schnappverschlusses, durch den er am Führungsdraht befestigt ist. Eine Angiographie vor dem Ablösen dient der Positionskontrolle und ggf. der Repositionierung des Coils¹⁴⁶.

Der Implantationserfolg und die Verschlussraten unterscheiden sich zwischen den ersten beiden publizierten Studien. TOMETZKI und Mitarbeiter¹⁹³ konnten bei 44 Patienten mit einem kleinen bis mittelgroßen PDA (1,0 – 4,3 mm) in allen Fällen erfolgreich einen Coil implantieren und nach 24 Stunden bereits bei 91% einen vollständigen Verschluss in der Echokardiographie zeigen. OHO und Mitarbeiter¹⁴⁶ dagegen lagen bei 35 Patienten mit etwas kleinerem Ductus (1,0 – 3,0 mm) mit einem implantierten Coil nur bei 77% (27/35) und konnten die Implantationsrate durch die simultane (pulmonal und aortal) Implantation zweier Coils auf 91% erhöhen. Dennoch waren die Verschlussraten (in der Angiographie bei 34%, in der Echokardiographie nach 48 Stunden 71%, und nach 6 Monaten bei 84%) nicht zufriedenstellend. Zudem zeigte sich ein signifikanter Einfluss des minimalen Ductus Durchmesser auf den Therapieerfolg: Bei allen 17 Patienten mit einem kleinen Ductus (< 2 mm) war eine Implantation möglich und ein vollständiger Verschluss zu verzeichnen, wohingegen bei 18 Patienten mit einem mittelgroßen PDA (2,0 - 3,3 mm) die Implantationsrate bei 15/18 (83%) und die Verschlussrate nach 6 Monaten 12/17 (71%) lag. Andere Faktoren wie Alter, Gewicht, Ampullen-Durchmesser oder Länge und Qp/Qs waren ohne Einfluss auf das Persistieren eines Restshunts.

Diese Ergebnisse führten zur Entwicklung neuer Modelle mit höherer Festigkeit des gesamten Coils (Stärke 0,032 Inches), einer Versteifung des aortalen Endes (Re-inforced Modell) und modifizierter pulmonaler Form mit einer Doppellage an Windungen (Re-inforced-Reverse-Cone-Modell)^{142,160} und maximal 11 mm Durchmesser. Implantiert werden sie transvenös durch einen speziellen 5F Katheter. Mit Einführung dieser Variante wird das Standard-Modell für den kleinen PDA (< 2,0 mm) bzw. triviale Shunts und das Re-inforced-Modell für den mittelgroßen (2,0-4,0 mm) bzw. größere Shunts (insbesondere mit einem Qp/Qs >1,4) empfohlen^{139,142}. Im

Farb-Doppler darf der Ductus nicht mehr als 4 mm haben, dieses muss in der Angiographie bestätigt werden¹³⁹. Es können nahezu alle Ductusformen behandelt werden. Die Patienten sollten ein Mindestgewicht von 3kg¹³⁹ bzw 4kg¹⁴⁰ aufweisen. Der Device Durchmesser sollte gleich groß oder etwas größer als die aortale Mündung der Ampulle, und die Länge nicht größer als die Ampullenlänge sein. Eine Angiographie vor dem Ablösen ist angeraten.

Die Interpretation der Europäischen Registry¹⁴² ist dadurch erschwert, dass anfänglich (1994-1996) nur das Standard-Modell und ab 1996 bis 2000 zusätzlich eines der beiden Re-inforced-Modelle zur Verfügung stand. Letzteres und der durchschnittlich kleine PDA (MW 1,6 mm) erklären die spätere Verteilung zwischen Standard-Modell und Re-inforced-Modell (615/128). Die Implantation eines Device war bei 90,5% (743/821) möglich. Auskultatorisch zeigte sich bei allen Probanden ein Verschluss nach 2-3 Monaten, echokardiographisch war die Verschlussrate 86% nach 2-3 Monaten und 93% nach 12 Monaten. Zum Teil sind diese Daten schon in einer früheren Arbeit¹⁹³ publiziert. Major-Komplikationen gab es nur in 0,2% der Fälle. Die häufigste Minor-Komplikation war eine pulmonale Dislokation bei 25 Patienten (3,4%), die in 22 Fällen per Katheter wieder entfernt werden konnte.

In der dreijährigen Food and Drug Administration Zulassungsstudie¹⁴⁰ stand im gesamten Zeitraum das Standard-Modell, im zweiten Jahr das Re-inforced-Modell und im dritten Jahr das Re-inforced-Reverse-Cone-Modell zur Verfügung. Bei einem Ductus zwischen 0,6 und 3,6 mm (mean 1,7 mm) gelang die Implantation in 77% der Fälle. 29 mal wurde das Standard-Modell und 19 mal eines der Re-inforced-Modelle implantiert. Auskultatorisch war bei allen Patienten der PDA bei Entlassung verschlossen. Die echokardiographische Verschlussrate bei Entlassung lag bei 54%, bei der Jahreskontrolle dagegen bei 94%. Coil-Dislokationen gab es bei 3 (4,8%) der Patienten, alle konnten mittels Schlinge wieder entfernt werden.

Nit-Occlud PFM

Eine Weiterentwicklung dieses Produkts stellt der aus einer Nickel-Titanverbindung hergestellte Nit-Occlud PFM dar. Von der Grundkonzeption ähnelt er dem Duct-Occluder und kann weiterhin über einen 4 - 5 F Zugang implantiert werden. Erhältlich sind der Nit-Occlud Flex (flexibler Coil für den kleinen PDA), der Nit-Occlud Medium (re-inforced Coil für den mittelgroßen Ductus), der Nit-Occlud Stiff (re-inforced Coil für den mittelgroßen bis großen PDA), sowie ein Nit-Occlud Double Disk (für ein aortopulmonales Fenster). Wesentlicher Unterschied zu seinem Vorgänger ist die steifere, kompakte Coil-Konfiguration. Ebenso wie sein Vorläufermodell besitzt dieser Coil keine Polyesterfasern³⁹.

Die Implantationsrate lag bei einem Ductusdurchmesser von 1,2 - 4,2 mm bei 92% (24/26 Patienten), wobei die beiden Misserfolge die größten PDA Durchmesser (3,9 und 4,2 mm) aufwiesen und unter 3,7 mm die Implantation immer gelang. Es zeigte sich anschließend ein progredienter Verschluss (Angiographie 13%, Echokardiographie nach 24 Stunden 71% und nach 12 Monaten 90%).

Ähnlich gute Ergebnisse werden 2007 von Gamboa und Mitarbeitern⁶⁹ bei einem Ductus von maximal 4,0 mm berichtet. Bei Einbeziehung größerer PDA sinkt allerdings die Implantationsrate deutlich (61%)¹⁴³.

Der veterinärmedizinische Einsatz dieses Systems beschränkt sich bisher auf zwei Patienten¹²⁹, wobei keine differenzierten Daten vorliegen, lediglich die erfolgreiche Implantation bei beiden Hunden ist dokumentiert.

Doppel-Helix-Coil

Eine weitere Modifikation der Versteifung der Coils ist die Variante, durch das Ineinanderdrehen zweier Edelstahlspiralen eine sogenannte Doppel-Helix-Konfiguration herzustellen. Dies führt zur Versteifung der großen äußeren

Windungen. Das Coil-System ist an einem Führungsdraht befestigt und somit gezielt zu steuern. Die Coils können transvenös implantiert werden, die Größe des benötigten Katheters liegt dabei bei 5 F. Geeignet sind diese Modifikationen vor allem für die größeren Ductus. GRABITZ, 1998⁸⁰ bescheinigt im Tierexperiment eine gute Eignung für PDA > 5 mm. Der Doppel-Helix-Coil war bei allen 8 Tieren mit einem PDA mit einem Durchmesser zwischen 5,2 und 7,8 mm implantierbar, die Verschlussrate betrug in der Angiographie unmittelbar nach dem Eingriff 25% und in der Echokardiographie 6 Tage nach der Implantation 75%. Bei den übrigen Tieren war noch ein geringer Restshunt festzustellen. Als Komplikation ist einmal eine pulmonale Embolisation aufgetreten.

Memory Metall Coil

Dieser Coil wurde 1996 erstmalig von LIU¹²³ beschrieben. Es handelt sich dabei um einen sanduhrförmigen Coil aus Nickel-Titan (Memory Metall) mit einem Durchmesser von ca. 3 mm in der Mitte und 10 mm Durchmesser der äußeren Windungen. Der Coil ist mittels der an den jeweiligen Enden befindlichen Ösen an ein Führsystem zu fixieren und somit steuerbar. Zur Implantation ist eine 7 F-Schleuse erforderlich.

Um den Coil zu testen, wurde im Rahmen einer experimentellen Studie bei 10 Hunden die Aorta abdominalis chirurgisch auf einen Durchmesser von 2,0 mm +/- 0,6 mm verengt. Bei 7/10 Hunden konnte 24 h nach Implantation des Memory Metall Coils ein vollständiger Verschluss festgestellt werden. Bei den 3 anderen Hunden blieb ein Restshunt bestehen, der auch in der Kontrolle nach 2 Wochen noch festzustellen war. Auffällig war, dass die Hunde, bei denen es zu einem vollständigen Verschluss gekommen war, einen signifikant geringeren Durchmesser der Aorteneinengung aufwiesen als die Hunde mit Restshunt (1,8 mm +/- 0,2 mm gegenüber 2,9 mm +/- 0,4 mm).

Kombination aus Edelstahl-Coil und Ivalon-Plug

Dabei handelt es sich um die Verbindung eines Ivalon - Schwammes mit einer Edelstahlspirale²¹². Der sogenannte Ivalon-Plug mit einem Durchmesser von 7 - 8 mm wird dabei komprimiert und an das Ende eines Edelstahlcoils fixiert. Zur Implantation ist ein Katheter der Größe 8 F erforderlich.

In einer experimentellen Studie konnte festgestellt werden, dass bei allen 8 Hunden die eingesetzte Kombination aus Coil und Ivalon-Plug zu einem schnellen und kompletten Verschluss führte.

2.3.4.2 Andere Verschlusssysteme

Andere Verschlusssysteme, die beim klinisch erkrankten Hund eingesetzt wurden, sind im Folgenden kurz aufgeführt:

2.3.4.2.1 Rashkind Occluder System (ROS)

MARTIN und Mitarbeiter (1992)¹³⁰ berichten über den Versuch, ein Rashkind Occluder System beim Hund einzusetzen. In der Folge fand dieses Kathetersystem lediglich bei drei weiteren Veterinärpatienten seinen Einsatz²⁰³. Detaillierte Informationen über die durchgeführten Implantationen liegen allerdings nicht vor. Lediglich der Tod eines Patienten nach ROS-Applikation als Folge einer Blutung im Bereich der Arteria femoralis ist als Komplikation beschrieben²⁰³.

2.3.4.2.2 Gianturco-Grifka vascular occlusion device (GGVOD)

Es besteht aus einem kugeligen Nylon-Sack, der mit einem Standard-Führungsdraht (0,025 Inches) gefüllt wird. Die Fixierung an einem 4,5 F-Katheter wird bei korrekter Position des Systems mechanisch abgelöst. Bis zu diesem Zeitpunkt ist das System vollständig replatzierbar. Es ist in 4 Größen (3 mm, 5 mm, 7 mm und 9 mm) erhältlich⁸³. Die Implantation des GGVOD erfolgt transvenös über einen 8 F großen Zugang^{54,84}

Dieses interventionelle Verschlussystem fand beim PDA des Hundes nur in einem Fall Anwendung. GRIFKA und Mitarbeitern (1996)⁸² war es hierbei möglich, bei einem 5,5 kg schweren Neufundländer Welpen einen PDA mit einem Durchmesser von 5,6 mm mittels eines 7 mm GGVOD transvenös sofort vollständig und komplikationslos zu verschließen.

2.3.4.2.3 Amplatz Duct Occluder (ADO)

Das im Tierexperiment am Hund erprobte System¹⁷⁰ besteht aus einem sich selbst entfaltenden Nitinoldrahtgeflecht (0,004 Inch) in Form eines zylindrischen Rahmens mit einem flachen Verankerungskranz an seinem aortalen Ende. Das Innere des Drahtgeflechts ist zur Gerinnungsaktivierung mit Polyesterfasern versehen^{131,170,190}. Er wird vor der Implantation über ein kleines Gewinde an der pulmonalen Seite mit dem Führungsdraht verbunden. Zur Implantation wird eine 5 F bis 8 F Schleuse vom Mullins-Typ transvenös in den Ductus gelegt.

Auch beim Hund kam der ADO inzwischen in zwei Publikationen zum Einsatz, wobei insbesondere Patienten mit einem mittelgroßen bis großen PDA (> 2 mm) als Klientel vertreten waren^{76,176}.

Die Implantation des Verschlussystems erfolgte transvenös über eine 5 - 6 F große Schleuse^{74,76,176}. Zum Einsatz kamen, wie beim Menschen, je nach PDA-Dimension Größen von 4 bis 12 mm (pulmonale Seite ADO). Bei der Auswahl kamen

verschiedene Kriterien zum Tragen: Zum einen wurde der aortal gelegene Anteil des Systems 20 - 30 % größer als der angiographisch ermittelte Durchmesser in der Ampullenmitte gewählt¹⁷⁶. GLAUS und Mitarbeiter (2003)⁷⁶ dagegen wählten den ADO mindestens 2 mm größer als die ermittelte PDA-Engstelle.

GLAUS und Mitarbeiter (2003)⁷⁶ beschreiben die erfolgreiche Implantation bei fünf großen Hunden (17-29 kg) mit einem sehr großen PDA (6 - 10 mm), wobei hier genaue Angaben zu der durchgeführten Angiographie fehlen. Am Tag nach dem Eingriff hatten alle 5 kein kontinuierliches Herzgeräusch mehr und 3 keinen echokardiographischen Shunt. Nach 3 Monaten war der Shunt bei allen Tieren verschlossen. Die größte Studie¹⁷⁶ wurde an 23 Hunden mit einem Körpergewicht \geq 3,0 kg und einem Ductus mit einer Engstelle zwischen 2,0 und 8,5 mm (davon 8mal \geq 4,0 mm) durchgeführt. Bei 21/23 (91%) Patienten gelang eine sichere Applikation¹⁷⁶, wobei die Misserfolge auf Dislokation des Implantats durch Fehler des Operators zurückzuführen waren und unter den ersten 7 Fällen lagen. Bei 15/20 (75%) konnte die anschließende Angiographie einen vollständigen Verschluss dokumentieren. Blutungen an der Punktionsstelle bei 5 Tieren waren die wesentlichen Minorkomplikationen, daneben gab es Probleme beim Vorführen der langen Schleuse bei kleinen Hunden. Trotz dieser Ergebnisse verstarben 2 Hunde postoperativ: ein Patient plötzlich vermutlich aufgrund von Rhythmusstörungen, der zweite wurde euthanasiert, da innerhalb einer Woche Zeichen der kongestiven Herzinsuffizienz wieder auftraten. Die echokardiographischen Kontrollen zeigten 24 Stunden nach dem Eingriff eine Verschlussrate von 75% (15/20) und eine Abnahme der Größe des linken Ventrikels und Vorhofs. Die Verschlussraten steigerten sich bei den späteren Kontrollen (1 Mon: 15/19 = 79%, 3 Mon 17/19 = 90% und 11-25 Mon: 18/19 = 89%). Als problematisch sind vor allem die hohen Kosten des Systems anzusehen, die einen Routineeinsatz in der Veterinärmedizin erschweren⁷⁴.

2.3.4.2.4 Amplatz Vascular Plug (AVP)

Dieses System besteht aus einem Zylinder aus Nitinolmaschenwerk ohne Polyestherfasern und Retentionsscheibe. Es ist mit dem Haltemechanismus zu

steuern und in Größen zwischen 6 und 16 mm verfügbar. Es benötigt je nach Größe einen Implantationskatheter zwischen 5 – 8 F. Es wurde für den Verschluss peripherer Gefäße entwickelt und sollte dabei um den Faktor 1,3-1,5 größer als der Gefäßdurchmesser angewendet werden. Sowohl beim Mensch^{72,99} als auch in einigen Fällen beim Hund^{2,97,97,177} wurde der Amplatz Vascular Plug zum PDA-Verschluss eingesetzt.

Der erste Fallbericht beim Hund wurde 2006 veröffentlicht⁹⁷. Im selben Jahr berichten die gleichen Autoren auf einem Kongress über den Einsatz bei 8 Hunden. Dabei arbeiteten sie mit sehr verschiedenen großen Hunden ($7,2 \pm 5,4$ kg) und minimalen Ductusdurchmessern von $3,9 \pm 2,6$ mm. Zumeist transarteriell ($n=7$) und nur einmal transvenös gelang die Implantation mit einem Oversizefaktor von $1,35 \pm 0,22$. Ein sofortiger Verschluss zeigte sich bei 7/9 Patienten, der eine Restshunt persistierte bei der letzten Untersuchung einen Monat nach dem Eingriff. Andere Komplikationen wurden nicht berichtet.

In der ersten publizierten Case-Serie wurde der AVP bei 6 Hunden (2,9 - 27,6 kg, median 6,0 kg) eingesetzt¹⁷⁷. Der Ductus hatte stets zumindest eine pulmonale Engstelle mit einer Dimension zwischen 1,5 und 4,3 mm. Bei allen Hunden gelang die transvenöse Implantation des AVP, dessen Größe 1,45-1,82mal größer war als der Durchmesser der Ampulle. Einmal musste das Device getauscht werden, da es mit 31% nicht genügend groß ausgewählt und daher nicht sicher fixierbar war. Während ein kleiner (1,5 mm) und 3 mittlere (2,9; 3,0; 3,8 mm) Ductus spätestens am Tag nach dem Eingriff verschlossen waren, blieb bei beiden Hunden mit großem PDA (4,3 bzw. 4,4 mm) ein deutlicher echokardiographischer Restshunt mit hörbarem Geräusch und Volumenüberlastung auch bei der Langzeitkontrolle (18 bzw. 8 Monate) bestehen.

In der größten Studie hatten alle 31 Hunde (2,4 – 22,0 kg; median 6,4 kg) eine pulmonale Engstelle (0,5 – 5,0 mm; $2,0 \pm 0,9$ mm). Die transarterielle Implantation des AVP durch eine lange Schleuse (4-6F) war bei 29/31 erfolgreich, wobei das Device um den Faktor $1,3 \pm 0,3$ größer war als der maximale Ampullendurchmesser. Die beiden Misserfolge waren einmal auf das zu geringe Gewicht der Patienten (und

damit auf die zu kleinen Arterien) und das zweite Mal auf eine pulmonale Dislokation zurückzuführen. Die Verschlussrate in der Angiographie betrug 45% (10/21) und in der Echokardiographie nach 24 Stunden 76% (22/29). Langzeitbeobachtungen wurden selten durchgeführt: 2 Hunde zeigten in ca. 3 Monaten einen Spontanverschluss, so dass die kumulative Rate bei 83% lag.

2.3.4.2.5 Amplatz Canine Duct Occluder (ACDO)

Der spezifisch für den Hund entwickelte ACDO ist ebenfalls ein Nitinol Maschenwerk, welches zwei unterschiedliche Scheiben (pulmonal gerade, aortal konisch) mit einem Mittelsteg formt. Ein Gewindemechanismus an der aortalen Seite dient der Fixierung des Führdrahts. Das System ist dadurch auf eine transarterielle Applikation beschränkt. Es ist in Größen 3 bzw. 4 mm und bis 14 mm in 2 mm Schritten verfügbar. Die Untersuchung des Prototyps beim Hund wurde kürzlich veröffentlicht¹⁴⁵ und aktuell gibt es 2 Kongressberichte anderer Arbeitsgruppen über das System.

In der ersten publizierten Studie mit 18 Hunden (3,8 – 32,3 kg; median 17,8 kg) lagen die angiographisch gemessenen minimalen PDA-Durchmesser zwischen 1,1 – 6,9 mm; median 3,7 mm. Einer der Ductus wies keine Engstelle auf (tubulär). Die transarterielle Implantation des ACDO erfolgte durch einen Führungskatheter zwischen 5-9 F. In der frühen Phase kam es bei einem Oversizefaktor der PDA-Engstelle von 1,2 zur Spätdislokation bei einem Hund. Bei einem Oversizefaktor von 1,5 - 2,7 (median 2,0) konnte das System stets implantiert werden. Die Verschlussrate in der Angiographie betrug sowohl in der Angiographie als auch in der Echokardiographie nach 24 Stunden und nach 3 Monaten 94% (17/18) und bei der 12 Monats-Untersuchung 92% (12/13). Der eine persistierende Shunt war in der Angiographie verschlossen, am Tag danach in der Echokardiographie trivial und bei der 3 und 12 Monats-Untersuchung moderat. Einzige Minorkomplikation war eine Übermessung der Ductusengstelle und damit ein zu groß ausgewähltes Device, dieses machte ein Austausch des Systems erforderlich. Andere Komplikationen traten nicht auf.

Die beiden Vorträge zum ACDO berichten über ähnlich gute Ergebnisse bei einem weiten Spektrum an Ductusgröße bei 23¹ bzw. 46¹⁴⁷ Hunden. Einzig bei einem Fall konnte kein System implantiert werden, da der Hund bzw. seine Arterie zu klein für den Implantationskatheter war. Bemerkenswert ist, dass aus der zweiten Studie trotz des vollständigen Verschlusses im Follow-Up 3 Hunde an einen plötzlichen Herztod verstarben, alle drei hatten vor dem Eingriff ventrikuläre Rhythmusstörungen.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Patientenauswahl

Im Zeitraum von April 1999 bis März 2003 wurden alle Hunde, die als Patienten in der Klinik für Kleintiere, Innere Medizin und Chirurgie vorgestellt wurden, in die Studie aufgenommen, wenn sie ein kontinuierliches Herzgeräusch durch einen sonographisch bestätigten PDA mit Links-Rechts-Shunt und in der Angiographie einen minimalen PDA-Durchmesser $\leq 4,0$ mm aufwiesen. Die Patienten mussten ein Körpergewicht von mehr als 3,0 kg aufweisen. Das Bestehen einer Herzinsuffizienz war kein Grund zum Ausschluss. Zusätzliche schwere angeborene kardiale Defekte galten jedoch als Exklusionskriterium; zwei Hunde mit einer leichten subaortalen Einengung im zweidimensionalen Echokardiogramm blieben in der Studie, wurden aber bei der Auswertung der echokardiographischen Größendimensionen und Flussmessungen nicht berücksichtigt. Insgesamt gingen 53 Hunde in die Studie zur PDA-Embolisation mittels eines verlängerten Coils ein.

3.1.2 Medikamentelle Behandlung

Entsprechend der jeweiligen klinischen Symptomatik bekamen die Patienten eine kardiale Vortherapie bereits durch den überweisenden Haustierarzt oder nach der Untersuchung in der Klinik. Zur antibiotischen Prophylaxe wurden alle Hunde mit Amoxicillin und Clavulansäure^a (15 - 20 mg/kg KM 2x/d i.v. bzw. p.o.) für 7 Tage, beginnend am Tag der Intervention, behandelt.

^a Augmentan, SmithKline Beecham, Bönien, Deutschland bzw. Synulox, Pfizer GmbH, Karlsruhe, Deutschland

3.1.3 Durchführung der Embolisation

3.1.3.1 Ablösbare Coils

Bei den verwendeten Coils^b handelt es sich um Drahtspiralen aus chirurgischem Edelstahl, welche zur Verstärkung der Thrombose mit Polyesterfasern versehen sind. Die Stärke der Coils wird vom Hersteller mit 0,038 Inches angegeben, d.h. sie benötigen einen Implantationskatheter mit einem minimalen Innenlumen von 0,038 Inches. Zum Zeitpunkt der Studie waren Coils mit einem Windungsdurchmesser von 3 mm, 5 mm, 6,5 mm und 8 mm mit 3 bis 5 Windungen kommerziell verfügbar.

Die Drahtspiralen werden vor der Implantation durch ein Gewinde an ihrem distalen Ende an einen Führungsdraht^c konnektiert und durch einen Innendraht („Seele“) gestreckt. Bei korrektem Sitz im Gefäßsystem werden sie durch Drehen des Führdrahts abgelöst.

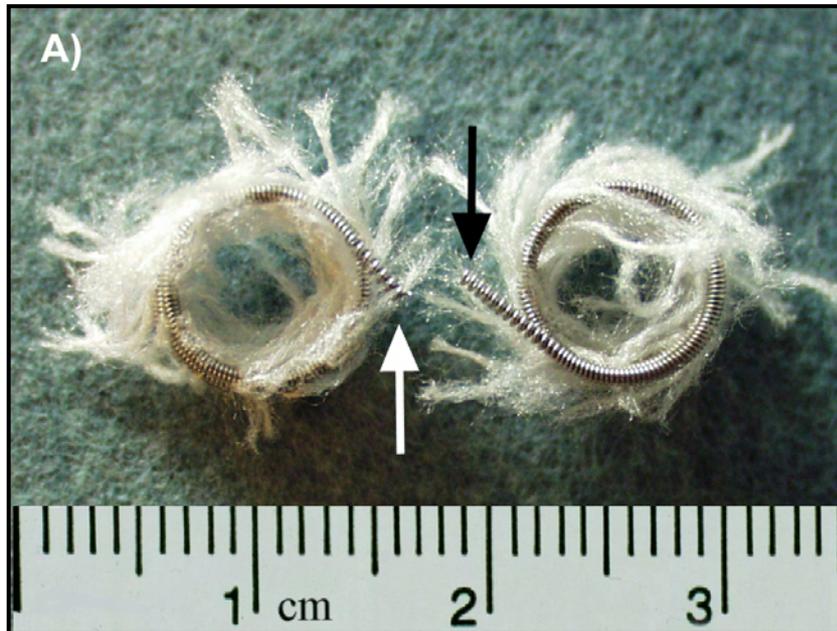
3.1.3.2 Verlängerte Coils

Die Coils mit 3 bzw. 5 mm Durchmesser wurden nicht verändert. Die Coils mit 6,5 bzw. 8 mm Durchmesser wurden auf 8 bzw. 10 Windungen verlängert, indem 2 Coils mit gleichem Durchmesser miteinander kombiniert wurden. Zu diesem Zweck wurde das distale Ende eines Coils manuell etwas ausgezogen, so dass ein Gewinde von ca. 4 – 5 mm entstand, welches an das bereits vorhandene, aber auf etwa 4 - 5 mm gekürzte Gewinde des zweiten Coils passte (Abbildung 2).

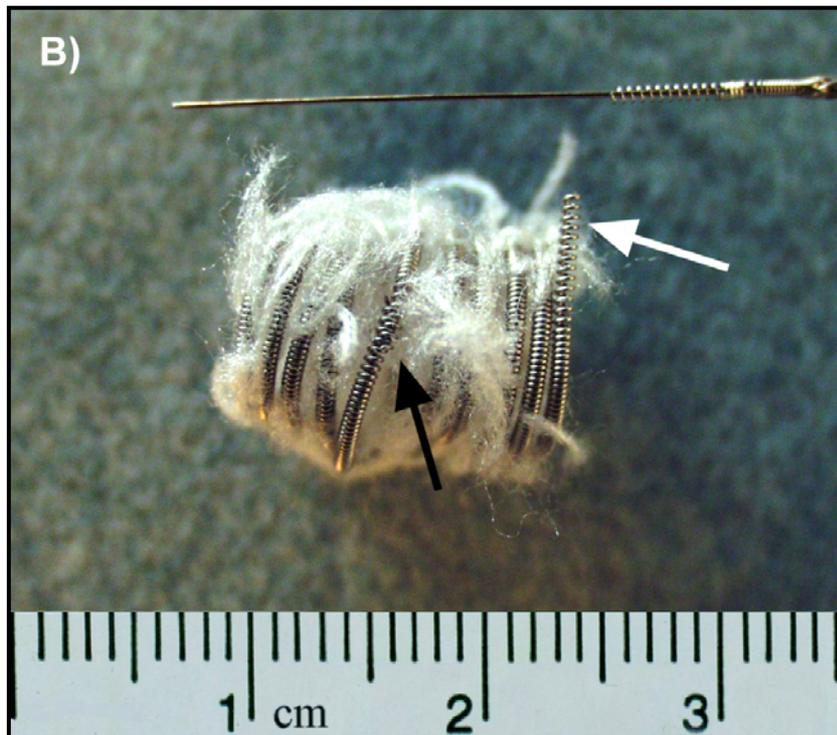
^b Detachable Coil for PDA Closure (MWCE-PDA), COOK Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland

^c TDS 110 PDA, COOK Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland

Abbildung 2: Verlängerter Coil 8 mm mit 10 Windungen



Ein kommerzieller ablesbarer Coil (Cook-Coil, 8 mm Windungsdurchmesser und 5 Windungen) wurde an einem Ende zu einem Gewinde ausgezogen (weißer Pfeil), welches zum bereits vorhandenen Gewinde des zweiten identischen Coils (schwarzer Pfeil) passte.



Durch Drehen wurden die beiden Coils miteinander verbunden. Hierbei wurde darauf geachtet, dass sich die Drehrichtung der Coils an der Verbindungsstelle (schwarzer Pfeil) nicht änderte. Der weiße Pfeil zeigt das freibleibende Gewinde zur Konnektion an den Führungsdraht.

3.1.3.3 Anästhesie

Nach einer Nahrungskarenz von 12 Stunden wurden die Hunde mittels intravenöser Gabe von Levomethadonhydrochlorid mit Fenpipramidhydrochlorid^d (0,5 mg/kg KM) und Diazepam^e (0,5 mg/kg KM) anästhesiert. Nach Intubation wurde die Narkose mittels Inhalation von Isofluran (1,5 - 2,0%) und einem Luft-Sauerstoffgemisch (FiO₂ 21%) aufrechterhalten und die Patienten gemäß der endexpiratorischen CO₂-Konzentration kontrolliert beatmet. Während des Eingriffs erfolgte eine kontinuierliche Überwachung des EKGs, des arteriellen Blutdrucks und der arteriellen Sauerstoffsättigung mittels Pulsplethysmographie an der Zunge.

3.1.3.4 Diagnostisches Vorgehen

Zur Angiographie befanden sich die Hunde in rechter Seitenlage. Mittels eines automatischen Hochdruckinjektors und eines Pigtail-Katheters (Größe 4F - 5F) wurden 0,8 - 1,2 ml/kg KM eines Kontrastmittels^f innerhalb einer Sekunde in den kranialen Abschnitt der Aorta descendens injiziert. Die Dokumentation der Angiographie erfolgte auf 35 mm Film (50 Bilder/sec) und auf Videoband. Bei 47 von 53 Hunden konnte ein perkutaner Gefäßzugang zur Arteria brachialis realisiert werden. Bei 6 der Hunde gelang die Punktion der Arteria brachialis nicht. Bei diesen wurde der Angiographiekatheter von einem venösen Gefäßzugang (Vena femoralis) ausgehend durch das rechte Herz und antegrad durch den PDA in der Aorta platziert. Zur Embolisation wurde bei allen Hunden ein 5F-Einführbesteck perkutan in die rechte Vena femoralis eingebracht. Das Monitoring des systemischen arteriellen Blutdrucks erfolgte mit end-offenen Kathetern bzw. Pigtail-Kathetern und die Druckmessung im rechten Herzen mit 5F-Wedge-Kathetern. Die Druckwerte wurden

^d Polamivet, Intervet, Unterschleissheim, Deutschland

^e Valium, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland

^f Imeron 350, Byk Gulden, Konstanz, Deutschland

im Pulmonalarterienstamm (MPA) und der Aorta bzw. einer peripheren Arterie aufgezeichnet. Zur Berechnung des Shunt-Quotienten erfolgte die Messung der Sauerstoffsättigung mittels eines Blutgasanalysators⁹ bei 52 Hunden aus Blutproben des rechten Vorhofs, der linken Pulmonalarterie und der Aorta bzw. einer peripheren Arterie. Bei einem Hund konnte diese Messung nicht durchgeführt werden, da der Blutgasanalysator zur Zeit des Eingriffs defekt war.

3.1.3.5 Embolisation des PDA mit einem verlängerten Coil

Zur Embolisation wurde über den Zugang an der rechten Vena femoralis ein end-offener 5F-Katheter^h durch das rechte Herz bis in den Pulmonalarterienstamm geführt. Durch diesen konnte dann ein gerader Führungsdraht (0,038 Inches Durchmesser) mit flexibler Spitze vorgeschoben und durch den PDA bis in die Aorta gelegt werden. Über den Führungsdraht war es möglich, den Katheter ebenfalls durch den PDA in die Aorta descendens zu führen. Anschließend wurde der Führungsdraht entfernt.

Einer der oben beschriebenen Coils mit einem Durchmesser, der mindestens dem Zweifachen des minimalen Ductusdurchmessers entsprach, wurde vorbereitet, dabei kamen der 5 mm Coil mit 5 Windungen, der 6,5 mm Coil mit 8 Windungen und der 8 mm Coil mit 10 Windungen zum Einsatz. Das Gewinde am Ende des Coils wurde um genau drei Umdrehungen an das Gewinde des Applikationsdrahts konnektiert. Der durch die vorgeschobene Seele begradigte Coil konnte nun in den Katheter eingebracht und vorgeführt werden. Beim Erreichen der Katheterspitze wurde die Seele stückweise zurückgezogen, 2 - 3 Windungen des Coils aus dem Katheter in die Aorta descendens freigegeben und der Katheter mit dem Coil an seiner Spitze in die PDA-Ampulle zurückgezogen. Hier erfolgte die Freisetzung weiterer Windungen, wobei $\frac{1}{2}$ - 1 Windung im Katheter verblieb. Beim Zurückziehen des Katheters in den

⁹ AVL 995 Hb AVL Biomedical Instruments, Stachl, Deutschland

^h HN5.0-NT-100-PW-NS-MPA, COOK Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland

Pulmonalarterienstamm wurde der Coil durch das Nachschieben des Führungsdrahts in seiner Position gehalten. Kurz vor dem Ablösen des Coils sicherte ein leichter Zug am Führungsdraht den festen Sitz, ggf. musste die Lage des Coils korrigiert werden. Die letzte $\frac{1}{2}$ - 1 Windung wurde im Pulmonalarterienstamm freigegeben und der Coil durch Drehen des Führungsdrahts abgelöst. Unabhängig vom Grad des Rest-Shunts erfolgte immer nur die Implantation eines einzigen Coils. Die Zahl der Implantationsversuche und die gesamte Durchleuchtungszeit wurden dokumentiert.

3.1.3.6 Kontrolluntersuchungen

Nach einem Zeitraum von mindestens 15 min erfolgte eine erneute Bestimmung von Blutdruckwerten und Sauerstoffsättigungen im Blut an den oben genannten Lokalisationen. Ferner wurde eine Kontrollangiographie zur Bestimmung des Shuntgrads nach Implantation durchgeführt. Letzteres war bei den bereits erwähnten 6 Hunden ohne arteriellen Zugang zur A. brachialis nicht möglich. Anschließend wurden alle Katheter und Einführbestecke entfernt. Die Punktionsstelle der Vena femoralis wurde ausschließlich mit 15minütiger manueller Kompression, die der Arteria brachialis zusätzlich mit einem 12stündigen Druckverband behandelt. Der Zugang zur Arteria dorsalis pedis blieb erhalten, damit während der 6-12stündigen Überwachung Blutkontrollen (Elektrolyte, Blutglukose, Säure-Basenabweichung) durchgeführt werden konnten. Weiterhin erfolgte in der Überwachungsphase ein kontinuierliches Monitoring von EKG und nicht-invasivem Blutdruck.

Verlaufsuntersuchungen mit erneuter klinischer Untersuchung, Röntgenaufnahmen des Thorax, Elektrokardiogramm und Herzultraschalluntersuchung sowie eine Urinuntersuchung fanden innerhalb der nächsten 3 Tage statt und wurden dem Besitzer für 3, 12 und dann alle 24 Monate nach dem Eingriff angeraten.

3.1.3.7 Datenerhebung

Die Bestimmung des Shuntgrads erfolgte mittels Farb-Doppler-Echokardiographie. Dabei wurde der Shuntgrad - in Anlehnung an eine humanmedizinische Publikation¹⁸⁵ - in 3 Shuntgrade unterteilt:

Grad 0:	kein Shunt	keine Turbulenz im Pulmonalarterienstamm;
Grad 1:	kleiner Shunt	minimaler Fluss nur unmittelbar am Eintritt des PDA in den Pulmonalarterienstamm;
Grad 2:	mäßiger Shunt	schmaler Jet durch den PDA, dessen Fluss die Pulmonalklappen nicht erreicht;
Grad 3:	großer Shunt	breiter Fluss durch den Pulmonalarterienstamm, der die Pulmonalklappe erreicht.

Während des Herzkathetereingriffs wurden EKG, Herzfrequenz und Blutdruckwerte auf einem Monitor verfolgt und die jeweilige Kurvendarstellung mittels Mehrkanalschreiber oder Personal Computer dokumentiert.

Die Berechnung des Verhältnisses des pulmonalen zum systemischen Blutfluss (Shuntquotient Q_p/Q_s) erfolgte mittels Fick'scher Methode aus den Sauerstoffsättigungen des Bluts aus dem rechten Vorhof (SO₂-RA), der linken Pulmonalarterie (SO₂-LPA) und aus der Aorta kranial des Abgangs des PDA bzw. einer peripheren Arterie (SO₂-AO). Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel (modifiziert nach Kienle, 1998¹¹¹):

$$Q_p/Q_s = [(SO_2-AO) - (SO_2-RA)] / [(SO_2-AO) - (SO_2-LPA)]$$

Zur angiographischen Klassifizierung des Shunts in 4 Grade kam die Einteilung von LLOYD et al. (1993)¹²⁷ zum Einsatz.

Grad 0:	kein Shunt	keine Anfärbung der Pulmonalarterie;
Grad 1:	trivialer Shunt	teilweise Anfärbung der Pulmonalarterien- bifurkation, aber nicht des Pulmonalarterienstamms oder der Pulmonalarterienäste;
Grad 2:	kleiner Shunt	Anfärbung des Pulmonalarterienstamms;
Grad 3:	mäßiger Shunt	intensive Anfärbung des Pulmonalarterienstamms mit teilweiser Anfärbung der Pulmonalarterienäste;
Grad 4:	großer Shunt	Anfärbung der Pulmonalarterienäste in nahezu gleicher Intensität wie die Aorta.

Die Form des PDA in der Angiographie wurde nach KRICHENKO et al. (1989)¹¹⁴ beurteilt. Die Messung des minimalen PDA-Durchmessers erfolgte in der frühen Phase der Angiographie an seiner engsten Stelle (Abbildung 3), zusätzlich wurde der Durchmesser der PDA-Ampulle bestimmt. Durch den Vergleich zu den Markierungen auf dem Angiographiekatheter oder einem graduierten Führungsdraht wurde der Vergrößerungseffekt der Röntgenanlage korrigiert. Weiterhin wurde der Quotient (A/C) aus dem Ampullen-Durchmesser des PDA (A) und Coil-Durchmesser (C) berechnet.

Die Größendimensionen des linken Ventrikels und des linken Vorhofs wurden gemäß publizierter Methoden⁴⁷ als Index zum Körpergewicht ausgewertet.

3.1.3.8 Statistische Auswertung

Eine Testung der Daten auf Normalverteilung erfolgte mittels des D'Agostino & Pearson omnibus Test und graphisch anhand der Datenhistogramme. Um einen Vergleich mit anderen Studien zu ermöglichen, wurden unabhängig von diesem Ergebnis in den Datentabellen jeweils Wertebereich, Median und Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Ausgangswerte wurden abhängig von ihrem Verteilungsmuster mittels Student-T-Test oder Mann-Whintney Test auf signifikanten

Unterschied geprüft. Die hämodynamischen Daten wurde mittels zweiseitigem ANOVA-Test untersucht. Die Langzeitverschlussrate wurde mittels Kaplan-Meier Analyse geprüft und der Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B mittels log-rank Test bewertet. Die Beurteilung der Relevanz eines Rest-Shunts auf die echokardiographischen Messungen zum Zeitpunkt der Dreimonats-Kontrolle wurde mittels ungepaartem Student-T-Test untersucht, beim Grad der Mitral-Insuffizienz kam der Mann-Whintney Test zum Einsatz. Die statistische Aufarbeitung erfolgte mit Hilfe des Softwareprogramms GraphPad Prism 5.0. Ein P-Wert $\leq 0,05$ galt als statistisch signifikant.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Patientendaten

3.2.1.1 Rassenverteilung

Unter den 53 Patienten traten 24 verschiedene Rassen auf. Am häufigsten war dabei der Polski Owczarek Nizinny (n=10). Die Rasse Sheltie kam 4mal vor, West-Highland-White-Terrier und Jack-Russel-Terrier jeweils 3mal. Weiterhin traten die Rassen Border Collie, Schapendose, Rauhaardackel, Yorkshire-Terrier, Chihuahua sowie Deutscher Schäferhund mit je 2 Tieren auf. Aus den übrigen Rassen stammte jeweils nur ein Tier. Die Anzahl der untersuchten Mischlinge lag bei 9 Tieren.

3.2.1.2 Geschlechtsverteilung

In der Geschlechtsverteilung dominierten die weiblichen Hunde mit 36 Tieren, davon waren 3 Hündinnen kastriert. 17 männliche Tiere kamen in der Studie vor, davon war wiederum ein Hund kastriert.

3.2.1.3 Altersverteilung

Das Alter betrug zwischen 1,8 und 101,5 Monaten mit einem Median von 8,5 Monaten. Das Körpergewicht der behandelten Hunde lag zwischen 3,2 und 48,7 kg (Median 9,1 kg).

3.2.1.4 Klinische Symptomatik

38 Hunde wurden wegen eines Herzgeräuschs vorgestellt, ohne klinische Beschwerden aufzuweisen (NYHA 1). 15/53 (28%) Hunde zeigten unterschiedliche Symptome wie Leistungsschwäche, Husten oder Dyspnoe in unterschiedlicher Ausprägung (NYHA 2 n=9; NYHA 3 n=1, NYHA 4 n=5). Klinische, radiologische und echokardiographische Untersuchungen sicherten die Diagnose PDA mit Links-Rechts-Shunt. Zwei Hunde zeigten eine im 2D-Bild sichtbare milde Subaortenstenose. In der Doppler-echokardiographischen Untersuchung vor dem Eingriff wiesen alle Patienten einen kontinuierlichen Blutfluss im PDA auf. Bei 37/53 (70%) Patienten zeigte sich zusätzlich eine Mitralinsuffizienz (geringgradig n=24; mittelgradig n=9; hochgradig n=4).

3.2.2 Medikation vor Kathetereingriff

Die Patienten waren zum Teil mit einem zugelassenen ACE-Hemmer (n = 13) in empfohlener Dosierung sowie Furosemidⁱ (1,0-3,0 mg/kg KM 2-3x/d p.o.; n = 21) vorbehandelt. Weiterhin wurde β -Methyldigoxin^j (0,005 mg/kg KM 2x/d p.o.; n = 28) eingesetzt.

3.2.3 Ausgangsbefunde und Embolisation

Die Übersicht zu den Patientendaten (Alter und Körpergewicht zum Zeitpunkt des Eingriffs, PDA-Typ, minimaler PDA-Durchmesser, PDA-Ampullen-Durchmesser, Art des Coils, Zahl der Implantationsversuche, Durchleuchtungszeit, Shunt-Grad, Shunt-Quotient) sind in der folgenden Tabelle zu entnehmen:

ⁱ Lasix, Hoechst, Frankfurt, Deutschland

^j Lanitop, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland

Tabelle 2: Ausgangsdaten und Implantations-Daten der Hunde mit einem kleinen PDA ($\leq 2,5$ mm; Gruppe A) bzw. mittelgroßen PDA (2,6-4,0 mm; Gruppe B)

Parameter	Min	Max	Median	MW	SD	N	Normal- verteilung
Gruppe A							
Alter	3,4	22,5	5,4	8,86	6,61	13	JA
Gewicht	3,2	23,0	5,5	7,42	5,41	13	NEIN
Enge	1,6	2,4	2,1	2,01	0,26	13	JA
Amp	4,7	6,5	5,4	5,36	0,53	13	JA
Shunt vor	3,0	4,0	4,0	3,69	0,48	13	JA
Qp/Qs vor	1,4	3,3	2,2	2,34	0,71	13	JA
LPA-s vor	20	27	23	23,3	2,5	13	JA
LPA-d vor	10	20	14	14,6	3,0	13	JA
Versuche	1,0	2,0	1,0	1,08	0,28	13	NEIN
Zeit	0,9	10,0	2,7	3,52	2,36	13	NEIN
Amp/coil	0,9	1,3	1,1	1,07	0,11	13	JA
Gruppe B							
Alter	1,8	101,5	14,4	26,50	28,69	40	NEIN
Gewicht	4,5	48,7	11,8	13,96	10,08	40	NEIN
Enge	2,6	4,0	3,25	3,21	0,50	40	NEIN
Amp	5,3	11,6	8,3	8,35	1,69	40	JA
Shunt vor	3,0	4,0	4,0	3,93	0,27	40	NEIN
Qp/Qs vor	1,4	5,4	3,0	3,15	1,09	39	JA
LPA-s vor	10	31	22	21,5	4,2	40	JA
LPA-d vor	7	21	14	14,3	3,4	40	JA
Versuche	1,0	4,0	1,0	1,25	0,63	40	NEIN
Zeit	1,2	13,0	5,0	5,67	2,54	40	NEIN
Amp/coil	0,8	1,5	1,1	1,16	0,17	40	JA

Qp/Qs = Shuntverhältnis; LPA-s = systolischer Blutdruck in der linken Pulmonalarterie; LPA-d = diastolischer Blutdruck in der linken Pulmonalarterie

Das Alter war nicht signifikant ($P = 0,0533$) unterschiedlich zwischen der Gruppe A mit kleinem Ductus und der Gruppe B mit mittelgroßem Ductus. Die Tiere der Gruppe A waren signifikant leichter als die der Gruppe B ($P = 0,0041$).

In der Angiographie zeigte sich folgende Verteilung der verschiedenen Ductusformen zwischen den Gruppen A und B: Typ E (lang und konisch) 9 bzw. 32, Typ A (konisch) 4 bzw. 5, Typ D (mehrere Engstellen) 0 bzw. 3. Typ B (aortale Engstelle) und Typ C (tubulär) fand sich bei keinem der Hunde.

Der Durchmesser des PDA an der pulmonalen Engstelle bzw. in der Mitte der Ampulle betrug in der gesamten Gruppe 1,6 – 4,0 mm ($2,92 \pm 0,69$ mm) bzw. 4,7 –

11,6 mm (median 7,2 mm). Aufgrund der Gruppeneinteilung lag der minimale PDA-Durchmesser in Gruppe A deutlich höher als in Gruppe B (Median 2,1 bzw. Median 3,25; $P < 0,0001$) und auch die Ampulle war deutlich breiter ($5,36 \pm 0,53$ mm bzw. $8,35 \pm 1,69$ mm, $P < 0,0001$).

Der angiographisch bestimmte Shuntgrad betrug in Gruppe A bei 9 Hunden Grad 4 und bei 4 Hunden Grad 3, in Gruppe B war die Verteilung Grad 4 bei 37 und Grad 3 bei 3 Hunden.

Der Shuntquotient (Q_p/Q_s) in der Gesamtgruppe betrug $2,89 \pm 1,13$ ($n = 52$) und war in der Gruppe A signifikant niedriger als in Gruppe B ($2,34 \pm 0,71$ $n = 13$ bzw. $3,15 \pm 1,09$ $n = 39$, $P = 0,0164$).

Weder der systolische noch der diastolische Druck in der linken Pulmonalarterie waren signifikant unterschiedlich ($P = 0,1519$ bzw. $P = 0,7314$). Ein pulmonaler Hochdruck bestand systolisch (> 30 mmHg) nur bei einem Hund aus Gruppe B, diastolisch (> 15 mmHg) dagegen bei 5/13 Hunden aus Gruppe A und 14/40 Hunden aus Gruppe B.

Bei allen 53 Patienten gelang die Implantation des Coils in den PDA. Dabei wurde bei 13 Patienten aus Gruppe A jeweils ein Coil mit 5 mm Durchmesser und 5 Windungen implantiert, dies gelang beim ersten ($n=12$) oder zweiten ($n=1$) Implantationsversuch. In Gruppe B wurde bei jeweils 20 Hunden ein Coil mit 6,5 mm Durchmesser und 8 Windungen bzw. ein Coil mit 8 mm Durchmesser und 10 Windungen eingesetzt. In 33 Fällen gelang dies im ersten Versuch; bei 5 im zweiten und bei jeweils einem erst im dritten bzw. vierten Versuch. Die Durchleuchtungszeit betrug in der Gesamtgruppe zwischen 0,9 – 13,0 min (median 5,0 min) und war in der Gruppe A signifikant kürzer als in Gruppe B (Median 2,7 bzw. Median 5,0; $P = 0,0025$).

Das Verhältnis zwischen dem Durchmesser der Ampulle des Ductus und des Coils (A/C) war nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen ($1,07 \pm 0,11$ bzw. $1,16 \pm 0,17$, $P=0,0994$)

3.2.4 Komplikationen

3.2.4.1 Intraoperativ

Bei nahezu allen Hunden kam es während des Eingriffs zu Arrhythmien während der Katheterführung durch den rechten Ventrikel. Diese verschwanden bei Veränderung der Katheterposition vollständig, eine medikamentelle Therapie war nicht erforderlich.

Bei einem Hund kam es zu supraventrikulären Extrasystolen, die spontan wieder verschwanden.

Ein Hund zeigte einen AV-Block 2. Grades nach Coil-Implantation, der ohne medikamentelle Therapie wieder zum Sinusrhythmus konvertierte.

Wiederum ein Patient bekam eine ventrikuläre Tachykardie während des Eingriffs, die nach der Gabe von Lidocain (2 mg/kg i.v.) wieder verschwand.

Ein Patient zeigte durch Irritation mit dem Katheter im rechten Vorhof Vorhofflimmern, daraufhin wurde eine Defibrillation vorgenommen, die zum Sinusrhythmus führte.

Ein weiterer Patient bekam nach Manipulation Vorhofflimmern, hier erfolgte zunächst die Gabe von Esmolol (0,5 mg/kg i.v.), dann wurde ein externer Schrittmacher gelegt, als damit keine Besserung erzielt werden konnte, wurde Diltiazem (0,25 mg/kg i.v.) verabreicht, schließlich musste auch bei diesem Hund eine Defibrillation durchgeführt werden, die zur Konvertierung in den Sinusrhythmus führte.

Schwierigkeiten, den Coil zu platzieren, traten bei 3 Patienten auf. In allen Fällen war der Coil nicht in der Ampulle unterzubringen, da die Windungen nicht in derselben

Drehrichtung lagen. Der Coil wurde jeweils entfernt und neu konfiguriert und die erneute Implantation verlief komplikationslos.

Andere Komplikationen, wie das Unvermögen, den Coil vom Führungsdraht abzulösen, eine Coil-Abschwemmung in die Aorta oder Pulmonalarterie bzw. eine partielle Einengung der Aorta oder der linken Pulmonalarterie traten nicht auf.

3.2.4.2 Postoperativ

Bei der röntgenologischen Kontrolle 1 - 3 Tage nach der Implantation konnte bei allen 53 (100%) Patienten eine unveränderte, d.h. korrekte Position des Coils nachgewiesen werden.

Ein Hund zeigte Anzeichen einer milden Hämolyse unmittelbar nach dem Eingriff, dies verschwand innerhalb von 3 Tagen ohne merklichen Hämatokritabfall unter der Therapie mit einer verdoppelten Dosis des ACE-Hemmers.

10 Hunde entlasteten das rechte Vorderbein (aufgrund der intraoperationem erfolgten Punktion der A. brachialis und anschließendem Druckverband) für ein bis maximal drei Tage.

3.2.5 Veränderungen unmittelbar nach der Embolisation

Die Tabelle 3 und Tabelle 4 zeigen die Übersicht zu den Veränderungen nach der Embolisation.

Tabelle 3: Zusammenfassung der hämodynamischen Veränderungen vor und 15 Minuten nach der Embolisation des PDA bei 53 Hunden

Parameter	Minimum	Maximum	Median	Mean	SD	n	Normalverteilung
A- Angio v	3	4	4	3,8	0,4	9	NEIN
A- Angio n	0	1	0	0,2	0,4	9	NEIN
B- Angio v	3	4	4	3,9	0,3	38	NEIN
B- Angio n	0	3	1	1,2	1,3	38	NEIN
A- QpQs v	1,4	3,3	2,2	2,34	0,71	13	JA
A- QpQs n	1,0	1,3	1,1	1,09	0,10	13	JA
B- QpQs v	1,4	5,4	3	3,15	1,09	39	JA
B- QpQs n	1	2,1	1,1	1,19	0,24	39	NEIN
A- LPA-s v	20	27	23	23,3	2,5	13	JA
A- LPA-s n	18	27	21	21,2	2,9	13	JA
B- LPA-s v	10	31	22	21,5	4,2	40	JA
B- LPA-s n	12	24	19	18,8	2,7	40	JA
A- LPA-d v	10	20	14	14,6	3,0	13	JA
A- LPA-d n	5	16	10	10,1	3,1	13	JA
B- LPA-d v	7	21	14	14,3	3,4	40	JA
B- LPA-d n	4	15	10	9,8	2,7	40	JA
A- Art-s v	54	175	109	109,8	32,4	13	JA
A- Art-s n	66	147	99	104,2	25,1	13	JA
B- Art-s v	82	211	128,5	133,3	31,5	40	JA
B- Art-s n	72	178	123,5	122,0	26,1	40	JA
A- Art-d v	25	72	39	40,9	13,2	13	JA
A- Art-d n	35	82	50	53,5	14,7	13	JA
B- Art-d v	22	85	41	44,0	15,9	40	NEIN
B- Art-d n	33	93	61	61,8	15,5	40	JA
A- HF v	58	103	89	82,9	15,5	13	JA
A- HF n	58	93	83	77,9	11,9	13	JA
B- HF v	59	119	84	87,0	15,2	40	JA
B- HF n	53	108	78,5	78,9	14,9	40	JA

A = Gruppe A (PDA \leq 2,5 mm); B = Gruppe B (PDA 2,6 – 4,0 mm); v = vor; n = nach; LPA-s = systolischer Blutdruck in linker Pulmonalarterie; LPA-d = diastolischer Blutdruck in linker Pulmonalarterie; Arteriell-s = systolischer arterieller Blutdruck; Arteriell-d = diastolischer arterieller Blutdruck; HF = Herzfrequenz

Tabelle 4: Zusammenfassung der echokardiographischen Veränderungen vor und 1-3 Tage nach der Embolisation des PDA bei 53 Hunden

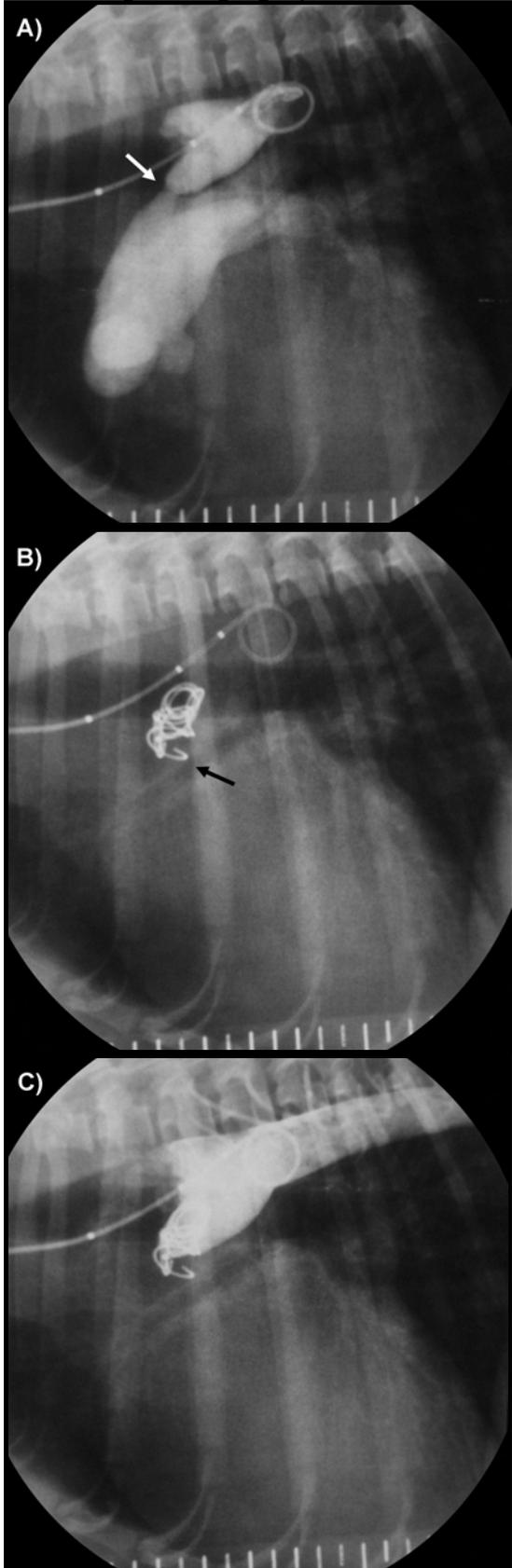
Parameter	Minimum	Maximum	Median	Mean	SD	n	Normal- verteilung
A- LVDd-I v	1,57	2,32	1,99	1,957	0,240	13	JA
A- LVDd-I n	1,38	2,04	1,62	1,646	0,195	13	JA
B- LVDd-I v	1,51	2,85	2,08	2,098	0,345	38	JA
B- LVDd-I n	1,29	2,48	1,785	1,831	0,298	38	JA
A- LVDs-I v	0,94	1,65	1,23	1,248	0,217	13	JA
A- LVDs-I n	0,96	1,71	1,19	1,243	0,213	13	JA
B- LVDs-I v	0,93	1,86	1,375	1,361	0,248	38	JA
B- LVDs-I n	0,86	2,04	1,335	1,340	0,270	38	JA
A- LA-I v	0,61	1,13	0,97	0,934	0,135	13	NEIN
A- LA-I n	0,59	1,07	0,84	0,846	0,154	13	JA
B- LA-I v	0,62	1,73	1,035	1,048	0,208	38	NEIN
B- LA-I n	0,69	1,28	0,92	0,943	0,171	38	JA
A- Vmax v	1,4	2,7	1,9	1,99	0,36	13	JA
A- Vmax n	0,9	1,9	1,5	1,42	0,32	13	JA
B- Vmax v	1,6	3,8	2,4	2,41	0,48	38	JA
B- Vmax n	1	2,4	1,6	1,59	0,29	38	JA
A- FDShunt v	3	3	3	3,00	0,00	13	NEIN
A- FDShunt n	0	3	0	0,31	0,85	13	NEIN
B- FDShunt v	3	3	3	3,00	0,00	40	NEIN
B- FDShunt n	0	3	0	1,10	1,34	40	NEIN

A = Gruppe A (PDA \leq 2,5 mm); B = Gruppe B (PDA 2,6 – 4,0 mm); v = vor; n = nach; LVDd-I = Index des diastolischen linken Ventrikeldurchmessers; LVDs-I = Index des systolischen linken Ventrikeldurchmessers; LA-I = Index des linken Vorhofdurchmessers; VmaxAo = maximale Aortenflussgeschwindigkeit; FD Shunt = Shuntgrad im Farb-Doppler

3.2.5.1 Angiographischer Shuntgrad

Die folgende Abbildung zeigt exemplarisch die Angiographien eines Patienten dieser Studie:

Abbildung 3: Angiographie vor und nach der PDA Embolisation



Angiographie vor der Embolisation: Das Kontrastmittel färbt die Aorta descendens, den PDA, den Pulmonalarterienstamm und die Pulmonalarterienäste (Shuntgrad 4). Der Ductus hat eine konische Form (Typ A). Der minimale Ductus-Durchmesser (weißer Pfeil) beträgt 2,9 mm (Gruppe B).

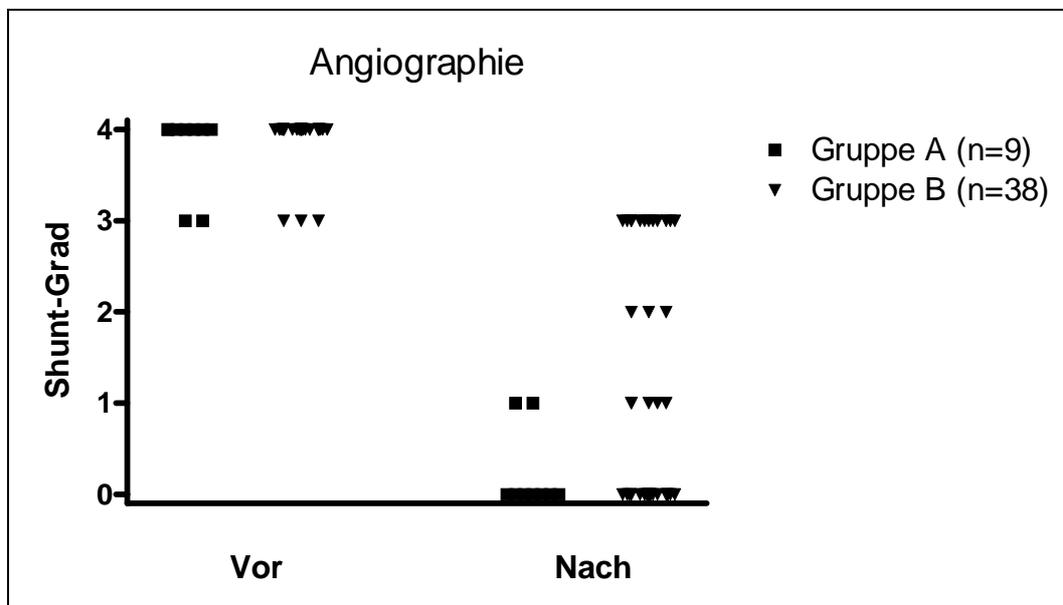
Abbildung des Coils: Ein verlängerter Coil mit 6,5 mm Durchmesser und 8 Windungen wurde implantiert. Die Mehrzahl der Coil-Windungen liegt in der Ductus-Ampulle, nur eine halbe Windung (schwarzer Pfeil) befindet sich im Pulmonalarterienstamm.

Angiographie nach der Embolisation: Das Kontrastmittel färbt die Aorta descendens und die Ductus-Ampulle. Es tritt kein Kontrastmittel in die Pulmonalarterie über, d.h. der Ductus ist vollständig verschlossen.

Bei 6/53 Tieren konnte eine Angiographie nach Embolisation nicht durchgeführt werden, da ein arterieller Gefäßzugang (Zugang in die A. brachialis) fehlte und die Angiographie vor Verschluss über einen venösen Zugang retrograd durch den PDA erfolgte. Damit war eine Angiographie 15 Minuten nach der Coilimplantation bei 47/53 Tieren möglich.

In beiden Gruppen kam es zum Abfall des angiographischen Shuntgrads (Abbildung 4), allerdings war dieser Abfall in der Gruppe A deutlicher ausgeprägt. So zeigten 7/9 (78%) Hunden aus Gruppe A einen vollständigen Verschluss und nur 2 noch einen Restshunt Grad 1. In Gruppe B fand sich in der Kontrollangiographie bei 18/38 (47%) ein Kompletverschluss, ein Grad 1, Grad 2 bzw. Grad 3 Restshunt war dagegen bei 5, 3 bzw. 12 Hunden zu finden. In der Gesamtgruppe betrug die Verschlussrate 25/47 (53%).

Abbildung 4: Entwicklung des angiographischen Shuntgrads

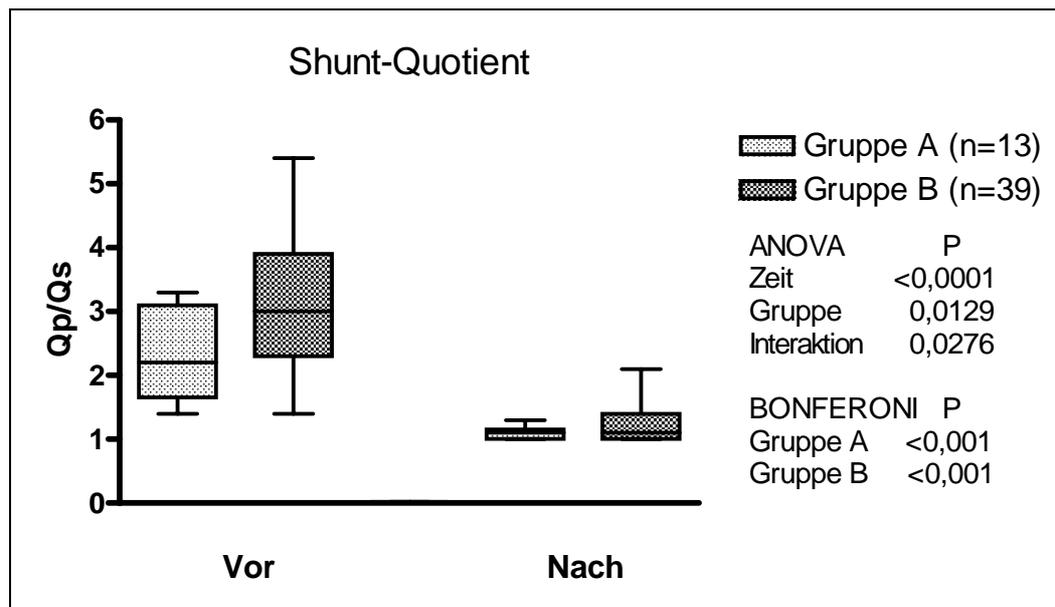


3.2.5.2 Shunt-Quotient

Bei 52/53 Tieren wurde der Shunt-Quotient (Q_p/Q_s) mit Hilfe der Fick'schen Methode vor und nach dem Eingriff berechnet.

In beiden Gruppen kam es zum Abfall des Shunt-Quotienten (Abbildung 5), insgesamt lagen die Werte der Gruppe B signifikant höher und auch der Abfall über die Therapie war signifikant stärker als in Gruppe A. Kein Hund von 13 Patienten aus Gruppe A aber 3 Hunde von 39 Tieren aus Gruppe B hatten nach dem Eingriff einen Shuntquotienten größer 1,5.

Abbildung 5: Entwicklung des Shunt-Quotienten



3.2.5.3 Druck in der linken Pulmonalarterie

Bei den systolischen Pulmonalisdrukken (Abbildung 6) kam es in der Gesamtpopulation zu einem signifikanten Abfall, wobei die Werte in Gruppe A

insgesamt etwas höher lagen, der zeitliche Abfall allerdings nicht signifikant beeinflusst war von der Gruppe.

Der diastolische Pulmonaldruck (Abbildung 7) zeigte eine Abnahme über die Zeit, ohne Einfluss der Gruppe oder Wechselwirkung der Gruppe und der Zeit.

Abbildung 6: : Entwicklung des systolischen Pulmonalarteriendrucks

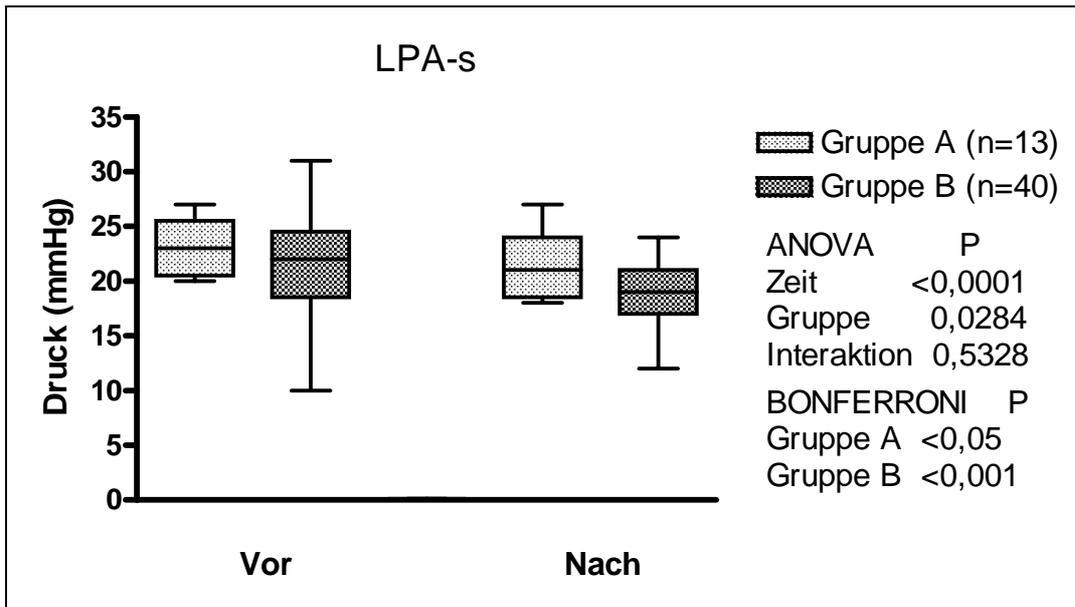
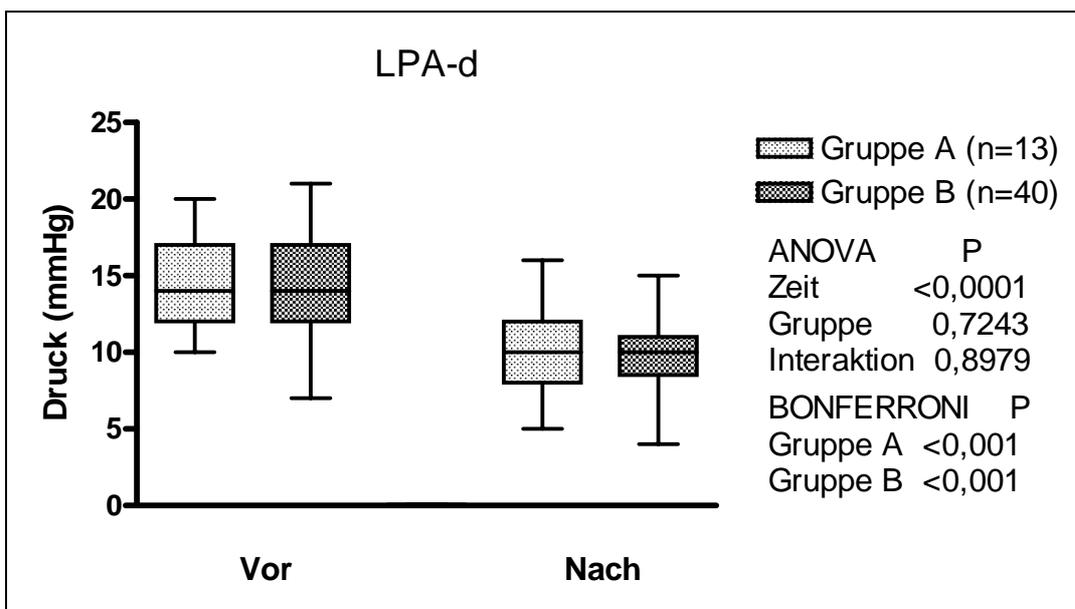


Abbildung 7: : Entwicklung des diastolischen Pulmonalarteriendrucks



3.2.5.4 Druck in der systemischen Arterie

Bei den systolischen arteriellen Drücken (Abbildung 8) kam es in der Gesamtpopulation zu einem signifikanten Abfall, wobei die Werte in Gruppe A insgesamt etwas niedriger lagen, der zeitliche Abfall allerdings nicht signifikant beeinflusst war von der Gruppe.

Der diastolische arterielle Druck (Abbildung 9) zeigte einen Anstieg über die Zeit, ohne Einfluss der Gruppe oder Wechselwirkung der Gruppe und der Zeit.

Abbildung 8: : Entwicklung des systolischen arteriellen Drucks

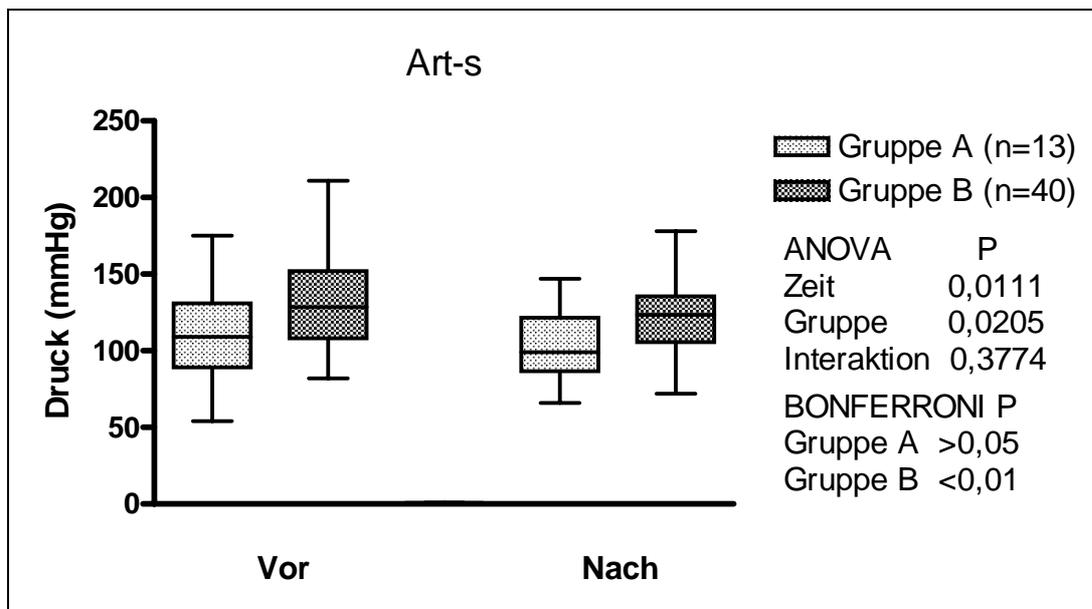
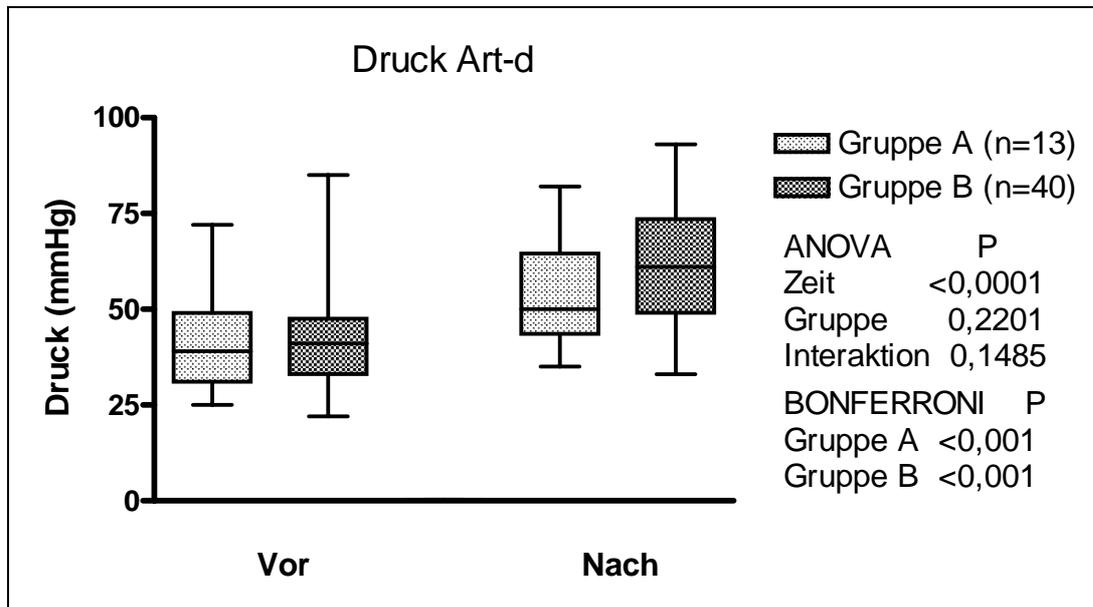


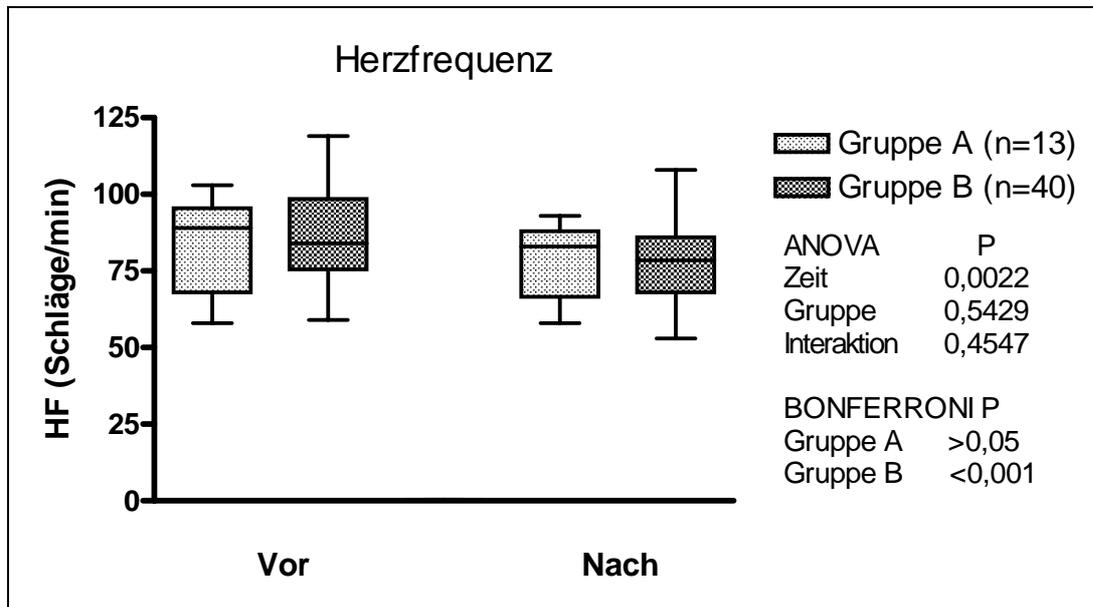
Abbildung 9: : Entwicklung des diastolischen arteriellen Drucks



3.2.5.5 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz (Abbildung 10) fiel in der Gesamtpopulation signifikant ab, wobei weder die Gruppe noch der Einfluss der Gruppe auf den Zeitverlauf signifikant war.

Abbildung 10: : Entwicklung der Herzfrequenz



3.2.5.6 Auskultation

Alle Tiere zeigten vor dem Eingriff ein kontinuierliches Herzgeräusch mit Punctum maximun über der Pulmonalklappe. Bei 41/53 (77%) war dieses Geräusch nach dem Eingriff nicht mehr wahrnehmbar, dagegen bestand es weiterhin bei 1/13 (8%) Hunden aus Gruppe A und 11/40 (28%) Hunden aus Gruppe B.

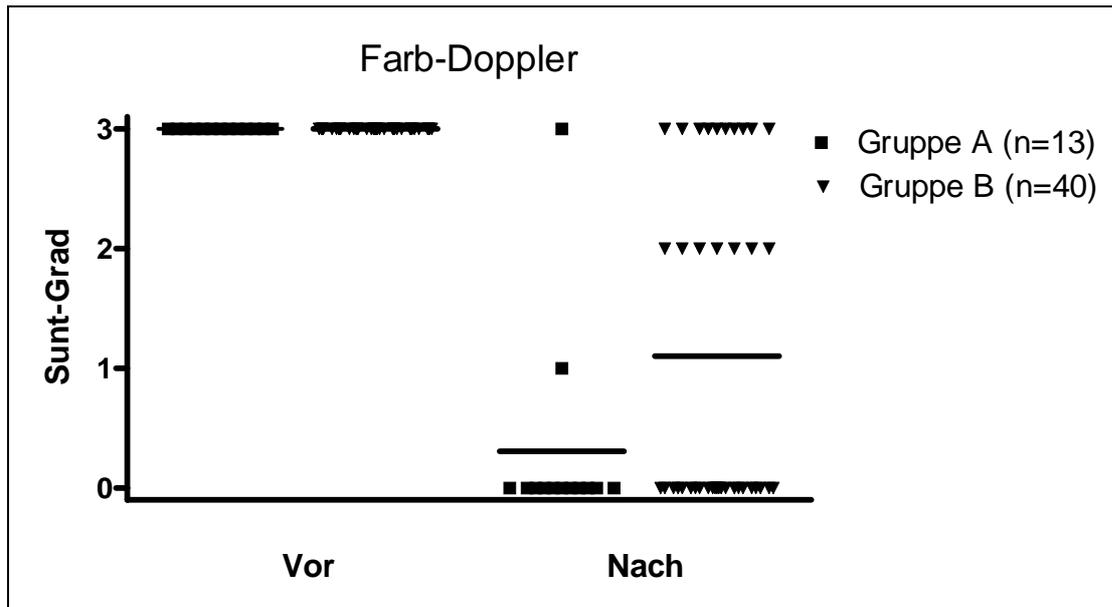
3.2.5.7 Farb-Doppler Shunt-Grad

Vor dem Eingriff war der im Farb-Doppler beurteilte Shuntgrad (Abbildung 11) bei allen Hunden Grad 3.

In der Gesamtpopulation kam es durch die Coil-Implantation zu einer Abnahme des Shuntgrads. In Gruppe A wiesen 11/13 (85%) einen Kompletverschluss auf, die

beiden anderen Hunde hatten einen Restshunt Grad 1 bzw. Grad 3. In Gruppe B zeigten 23/40 (58%) einen Kompletverschluss, 7 bzw. 10 Hunde hatten dagegen einen Restshunt Grad 2 bzw. Grad 3.

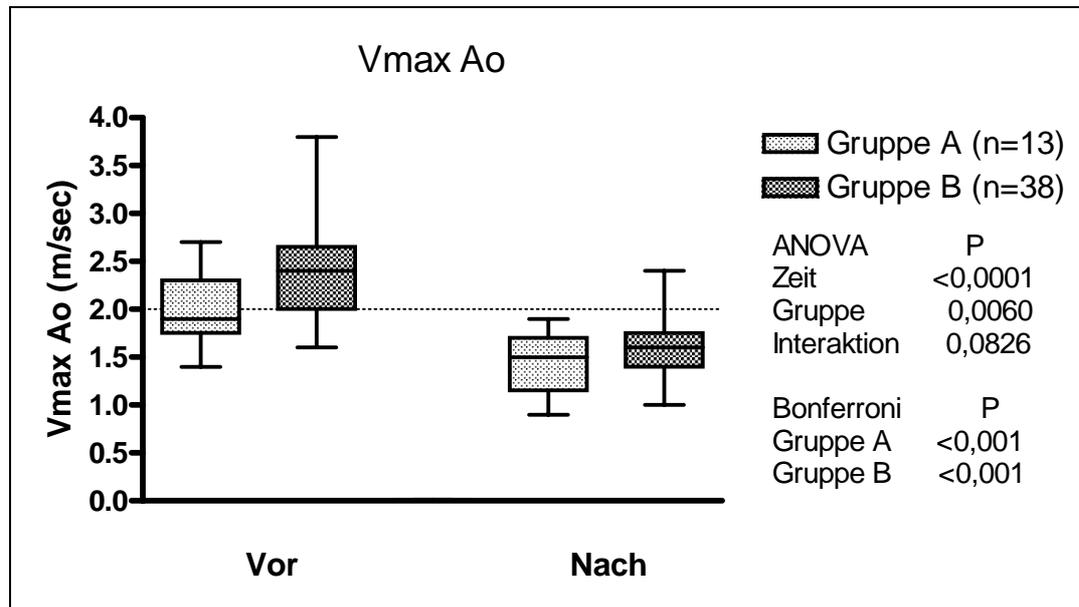
Abbildung 11: Entwicklung des Farb-Doppler Shunt-Grads



3.2.5.8 Maximale Aortenflussgeschwindigkeit

Vor dem Eingriff war die maximale Aortenflussgeschwindigkeit bei 5/13 Hunden in Gruppe A und 30/38 Hunden in Gruppe B über 2,0 m/sec und bei 1 bzw. 14 sogar über 2,5 m/sec erhöht. Über die Gruppen hinweg kam es zu einem signifikanten Abfall der aortalen Flussgeschwindigkeit (Abbildung 12), wobei die Werte der Gruppe A insgesamt niedriger lagen als in Gruppe B, der Abfall über die Zeit war allerdings nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. Nach dem Eingriff hatten nur noch 2 Hunde aus Gruppe B eine Geschwindigkeit über 2,0 m/sec.

Abbildung 12: Entwicklung der maximalen aortalen Flussgeschwindigkeit



3.2.5.9 Größe des linken Ventrikels

Der Index des diastolischen Ventrikeldurchmessers lag vor dem Eingriff bei 9/13 in Gruppe A und 26/38 in Gruppe B über dem 95%igen Prediktionsintervall (1,27 - 1,85).

In der Gesamtpopulation kam es zu einem signifikanten Abfall, der weder durch die Gruppe noch durch die Wechselwirkung aus Gruppe und Zeit beeinflusst war. Allerdings bestand nach dem Eingriff noch bei 2/13 bzw. 16/38 Tieren aus Gruppe A bzw. B noch eine leichte diastolische Ventrikelvergrößerung.

Der Index des systolischen Durchmessers lag vor dem Eingriff bei 6/13 in Gruppe A und 23/38 in Gruppe B über dem 95%igen Prediktionsintervall (0,71 – 1,26).

In der Gesamtpopulation kam es zu keinen signifikanten Veränderungen durch die Embolisation. Daher war nach dem Eingriff der systolische Ventrikeldurchmesser weiterhin bei 4/18 (Gruppe A) bzw. 21/38 (Gruppe B) vergrößert.

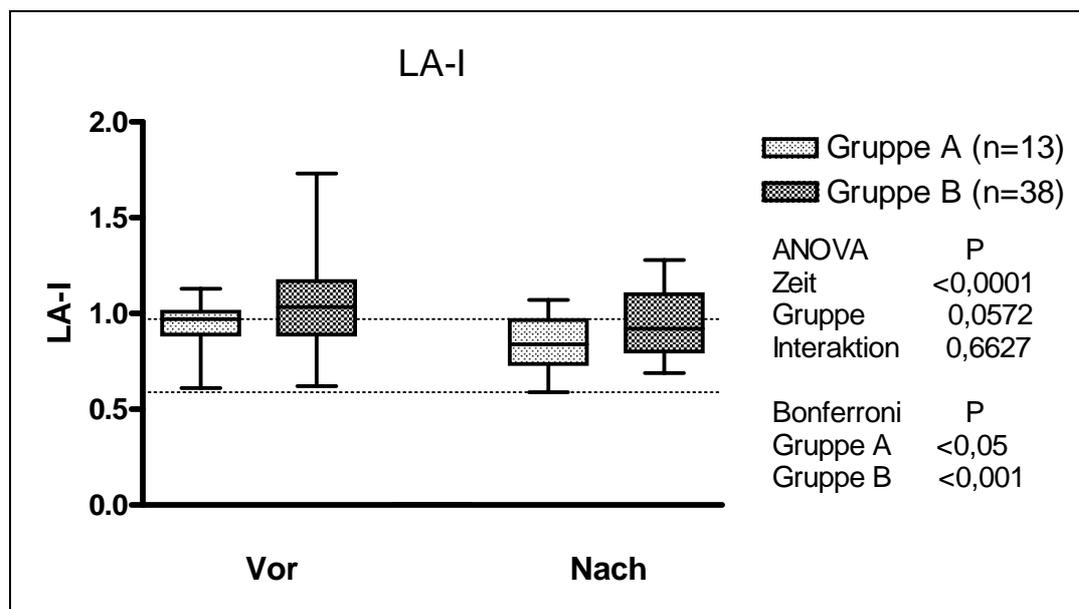
3.2.5.10 Größe des linken Vorhofs

Der Index des systolischen Durchmessers des linken Vorhofs lag bei 7/13 in Gruppe A und 26/38 in Gruppe B über der Obergrenze des 95%igen Prediktionsintervalls (0,59 - 0,97).

In der Gesamtpopulation kam es zu einem signifikanten Abfall der linken Vorhofgröße (Abbildung 15), der weder durch die Gruppe noch durch die Wechselwirkung aus Gruppe und Zeit beeinflusst war.

Nach dem Eingriff bestand noch bei 2/13 bzw. 17/38 Tieren aus Gruppe A bzw. B noch eine Vergrößerung des linken Vorhofs.

Abbildung 15: Entwicklung des Index des systolischen linken Vorhofdurchmessers



gestrichelte Linie = 95% Prediktionsintervall (0,59 - 0,97)

3.2.5.11 Zusammenfassung der Kurzzeit-Ergebnisse

Sowohl die Parameter der direkten Shuntquantifizierung (Angiographischer Shuntgrad, Shuntquotient und Farb-Doppler Shuntgrad), als auch die Parameter der Drucktrennung (diastolischer Aortendruck, diastolischer Pulmonalarteriendruck) bzw. der linksventrikulären Volumenbelastung (Herzfrequenz, maximale Aortenflussgeschwindigkeit, Index des diastolischen Ventrikeldurchmessers und Index des systolischen Vorhofdurchmessers) sinken mit der Embolisation signifikant in der Gesamtpopulation ab. Der systolische Ventrikeldurchmesser dagegen wurde nicht signifikant verändert.

Ein signifikanter Einfluss der Gruppe auf die Veränderung über die Zeit konnte nur beim Shuntquotienten (Q_p/Q_s) und dort auch nur signifikant gefunden werden.

3.2.6 Follow-up

3.2.6.1 Verschlussrate

Von den insgesamt 53 Hunden wurden 36 (68%) Hunde zur 3 Monatsuntersuchung (78 - 214 Tage, Median 101) und 27 (51%) Hunde zur 12 Monatsuntersuchung (356 - 738 Tagen, median 390) vorgestellt. Der Grund für die Nichtvorstellung war in einem Fall der Tod des Patienten mehr als 3 Monate nach der Intervention aufgrund einer Niereninsuffizienz, bei den übrigen Patienten lag es an der Besitzercompliance.

Die Tabelle 5 gibt eine Übersicht zu den gemessenen Verschlussraten.

Tabelle 5: Echokardiographische und auskultatorische Verschlussraten

Gruppe	24-48 Stunden	3 Monate	12 Monate
Gruppe A: Echokardiographie	11/13 (84,6%)	8/8 (100%)	6/6 (100%)
	Auskultation 12/13 (92,3%)	8/8 (100%)	6/6 (100%)
Gruppe B Echokardiographie	23/40 (57,5%)	17/28 (60,7%)	15/21 (71,4%)
	Auskultation 29/40 (72,5%)	23/28 (82,1%)	20/21 (95,2%)
Gesamt Echokardiographie	34/53 (64,2%)	25/36 (69,4%)	21/27 (77,8%)
	Auskultation 41/53 (77,4%)	31/36 (86,1%)	26/27 (96,3%)

In Gruppe A lag die gemessene Verschlussrate in der Echokardiographie nach 24-48 Stunden, bzw. 3 Monaten und 12 Monaten bei 84,6%, 100% und 100%. Von den beiden Restshunts unmittelbar nach der Intervention zeigte nur ein Hund noch ein kontinuierliches Herzgeräusch, eine spätere Untersuchung fand nicht statt. Der andere Hund hatte zu diesem Zeitpunkt noch einen Grad 1 Restshunt und kein kontinuierliches Herzgeräusch mehr, bis zur 3 Monats-Kontrolle war es zum Spontanverschluss gekommen.

In Gruppe B war die gemessene Verschlussrate in der Echokardiographie nach 24-48 Stunden, bzw. 3 Monaten und 12 Monaten 57,5%, 60,7% und 71,4%. Unmittelbar nach der Intervention zeigten 7 bzw. 10 Hunde einen Grad 2 bzw. Grad 3 Restshunt, ein kontinuierliches Herzgeräusch war bei 2 bzw. 9 davon zu hören. 2 Hunde zeigten einen Spontanverschluss bis zur 3 Monatsuntersuchung. Die Restshunts waren Grad 1, bei einem Hund ohne wahrnehmbares Geräusch. Ein Grad 2 Restshunt trat sechs Mal und ein Grad 3 vier Mal auf, diese waren bei 2 bzw. 3 Patienten als kontinuierliches Herzgeräusch wahrnehmbar. 2 Hunde zeigten bis zur 12 Monats-Untersuchung einen Spontanverschluss. Bei der 12 Monats-Untersuchung bestand bei 3 Patienten ein Restshunt Grad 2 bzw. 3, wovon nur einer im Grad 3 ein kontinuierliches Herzgeräusch verursachte.

Die gemessene Verschlussrate in der Gesamtpopulation betrug 64%, 69% bzw. 78% in der Echokardiographie nach 24-48 Stunden, bzw. 3 Monaten und 12 Monaten. Im gleichen Zeitraum war die auskultatorische Verschlussrate höher (77%, 86%, 96%).

Die folgenden Abbildung 16 und 17 zeigen die Kaplan-Meier Analyse zum echokardiographisch dokumentierten Komplettverschluss in der Gesamtpopulation bzw. getrennt in den Gruppen A und B.

Abbildung 16: Kaplan-Meier Analyse zur echokardiographischen Verschlussrate aller Hunde

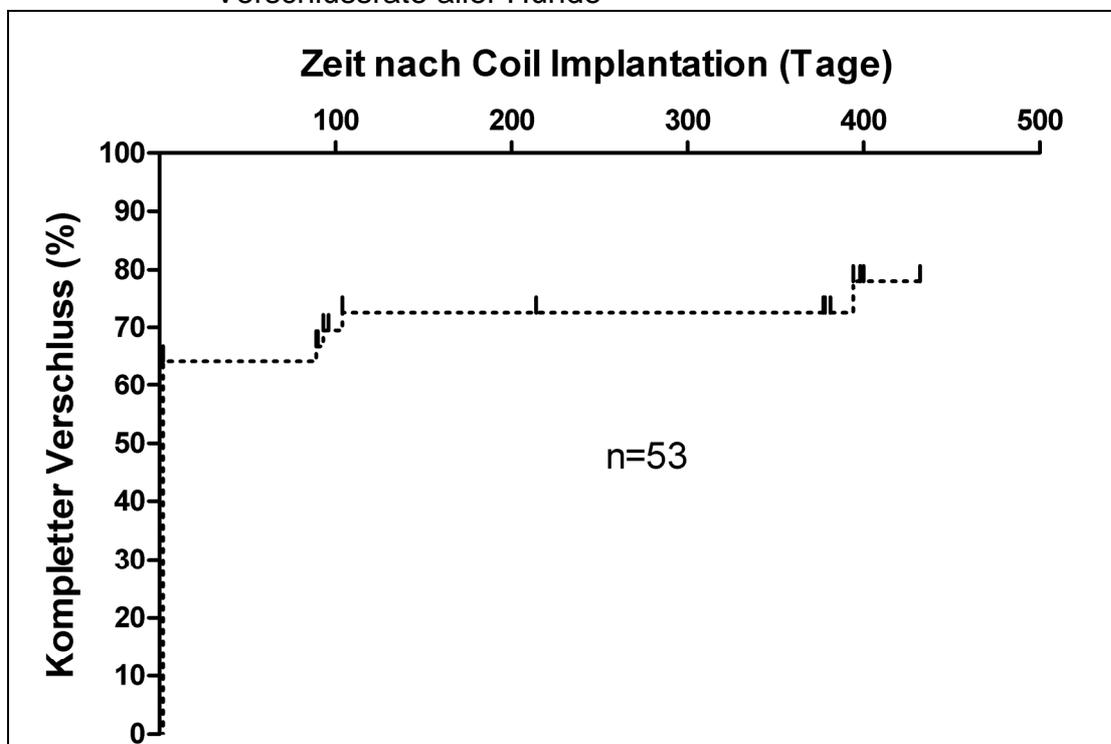
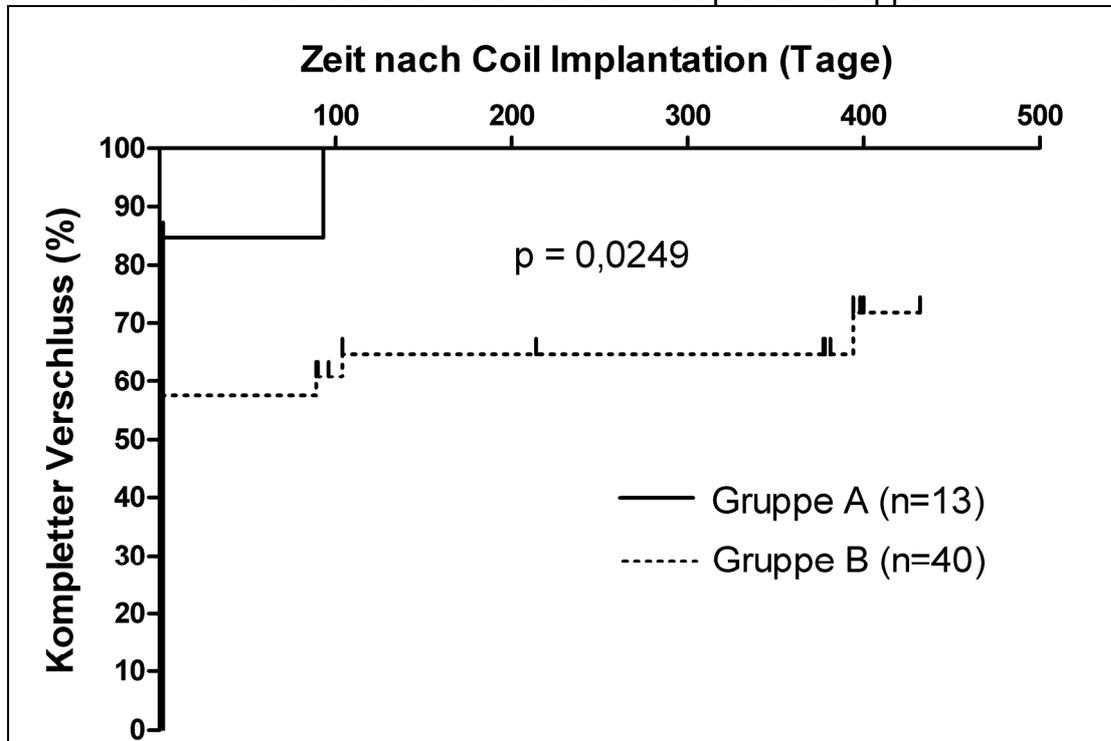


Abbildung 17: Kaplan-Meier Analyse zur echokardiographischen Verschlussrate in den beiden therapierten Gruppen



Gruppe A = PDA \leq 2,5 mm Gruppe B = PDA 2,6 – 4,0 mm

Der log-rank Test bestätigte mit einem P-Wert von 0,0249 einen signifikant unterschiedlichen Verlauf des Verschlusses zwischen Gruppe A und Gruppe B.

3.2.6.2 Bedeutung des Restshunts

Zum Zeitpunkt der 3 Monats-Untersuchung wurde ausgewertet, inwieweit zwischen den Patienten mit Kompletverschluss bzw. mit inkomplettem Verschluss noch ein Unterschied im Hinblick auf die echokardiographischen Messungen bestand.

3.2.6.2.1 Gruppe A: PDA \leq 2,5 mm

Bei der 3 Monatsuntersuchung zeigten alle vorgestellten Hunde (n=8) einen vollständigen Shuntverschluss. Der einzige Patient, bei dem kein Verschluss belegt werden konnte, hatte seine letzte Untersuchung am Tag nach dem Eingriff. Zu diesem Zeitpunkt lagen der Index des diastolischen linken Ventrikeldurchmessers (1,63) und des systolischen linken Vorhofdurchmessers (0,90) bereits innerhalb des 95%igen Prediktionsintervall (1,27 - 1,85 bzw. 0,59 - 0,97) der gesunden Population.

3.2.6.2.2 Gruppe B: PDA 2,6 – 4,0 mm

Ausgewertet wurden 16 Hunde mit Kompletverschluss und 10 Hunde mit Restshunt (Grad 1 n = 1, Grad 2 n = 5, Grad 3 n = 4) die zur 3 Monatskontrolle vorgestellt wurden. Ausgeschlossen waren die beiden Hunde mit leichter Subaortenstenose.

Die folgenden Abbildungen geben die Messdaten für die maximale Aortenflussgeschwindigkeit, den Index des diastolischen bzw. systolischen linken Ventrikeldurchmessers, den Index des linken Vorhofdurchmessers und des Mitralinsuffizienzgrades im Farb-Doppler jeweils vor (v) und nach (n) sowie 3 Monate nach (n3M) dem Eingriff wieder.

Abbildung 18: Entwicklung der maximalen aortalen Flussgeschwindigkeit

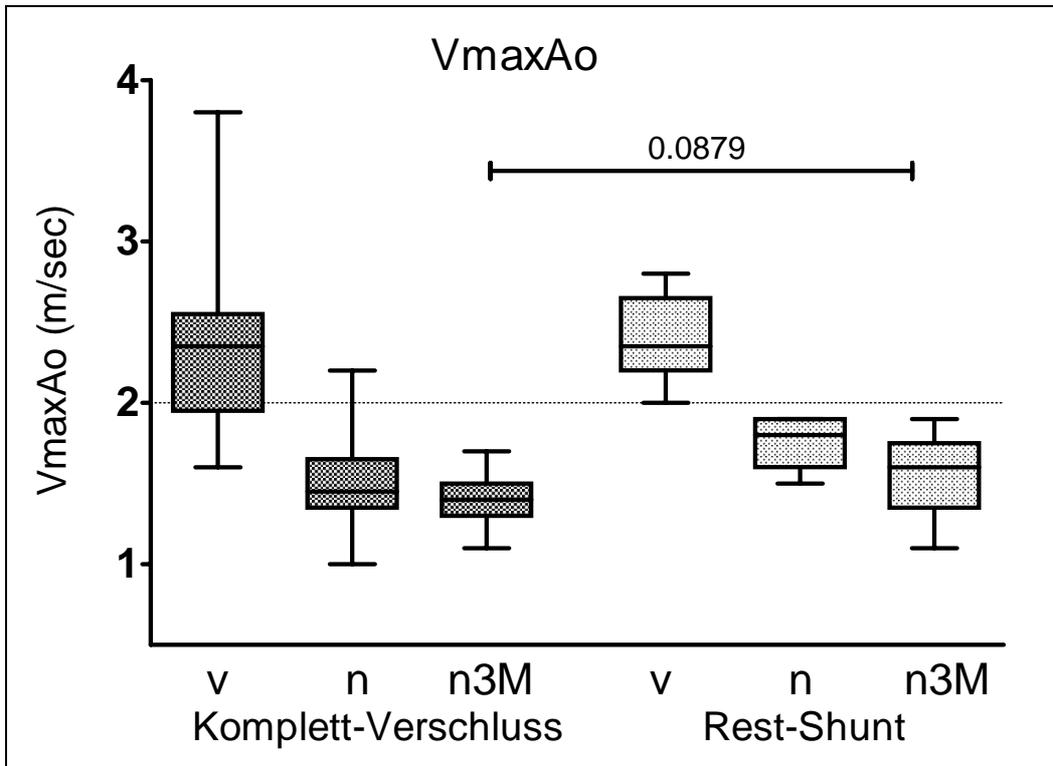


Abbildung 19: Entwicklung des Index des diastolischen linken Ventrikeldurchmessers

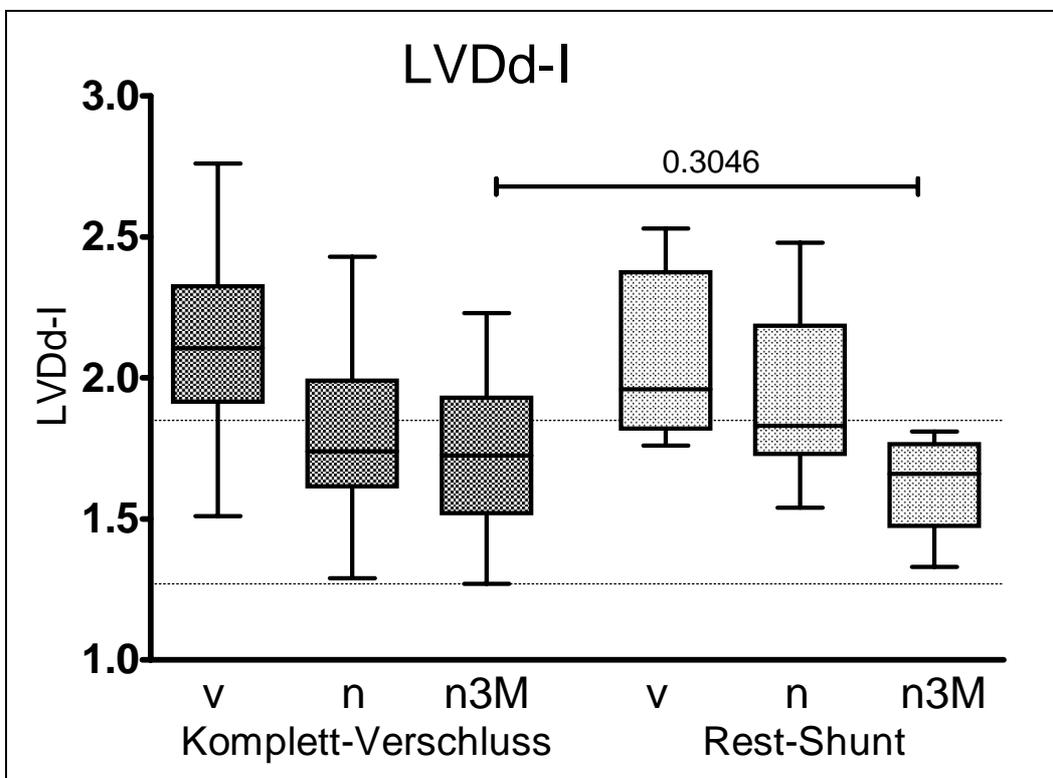


Abbildung 20: Entwicklung des Index des systolischen linken Ventrikeldurchmessers

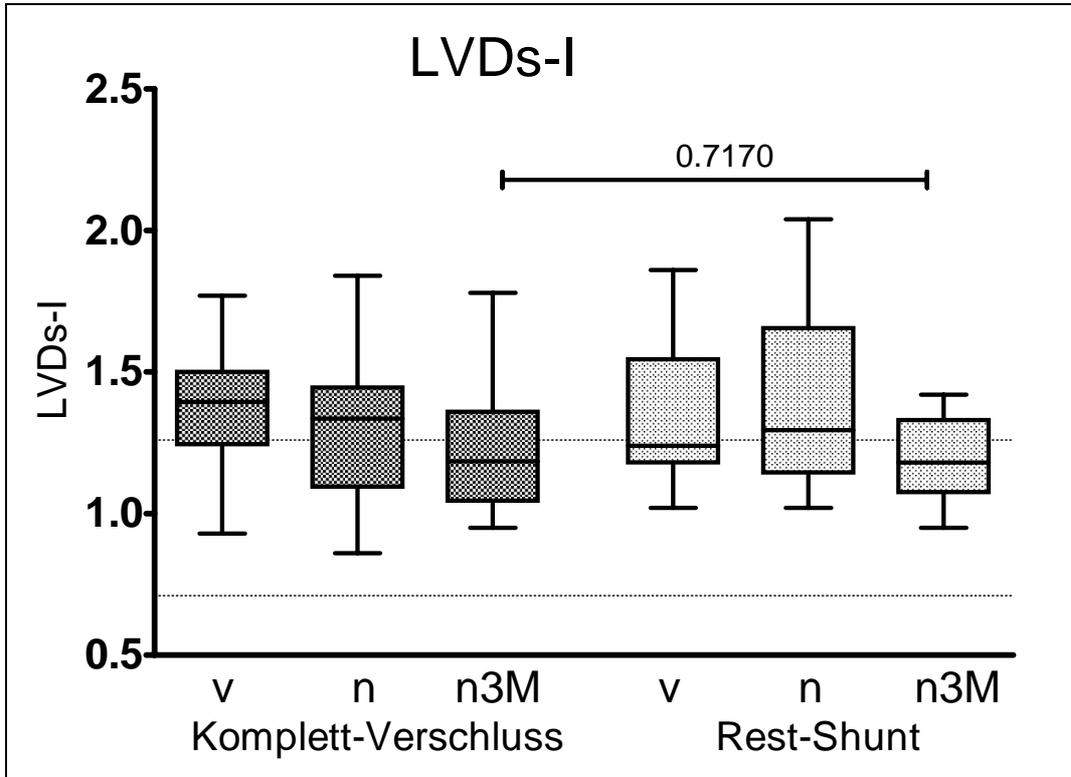
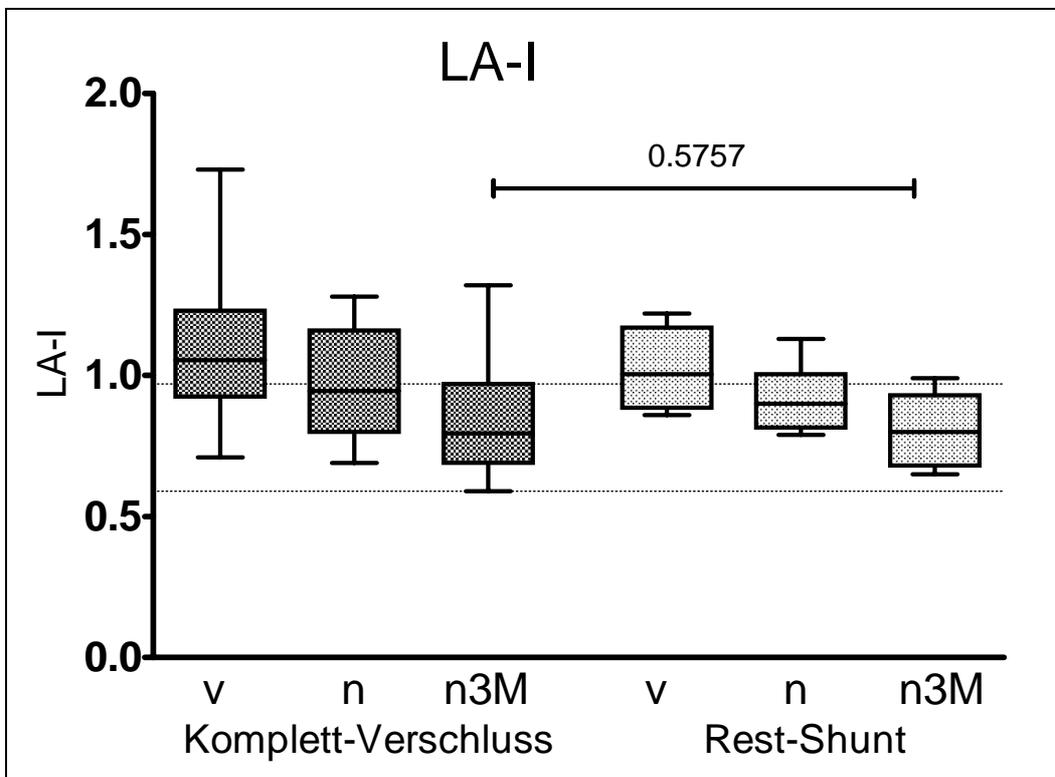


Abbildung 21: Entwicklung des Index des systolischen linken Vorhofdurchmessers

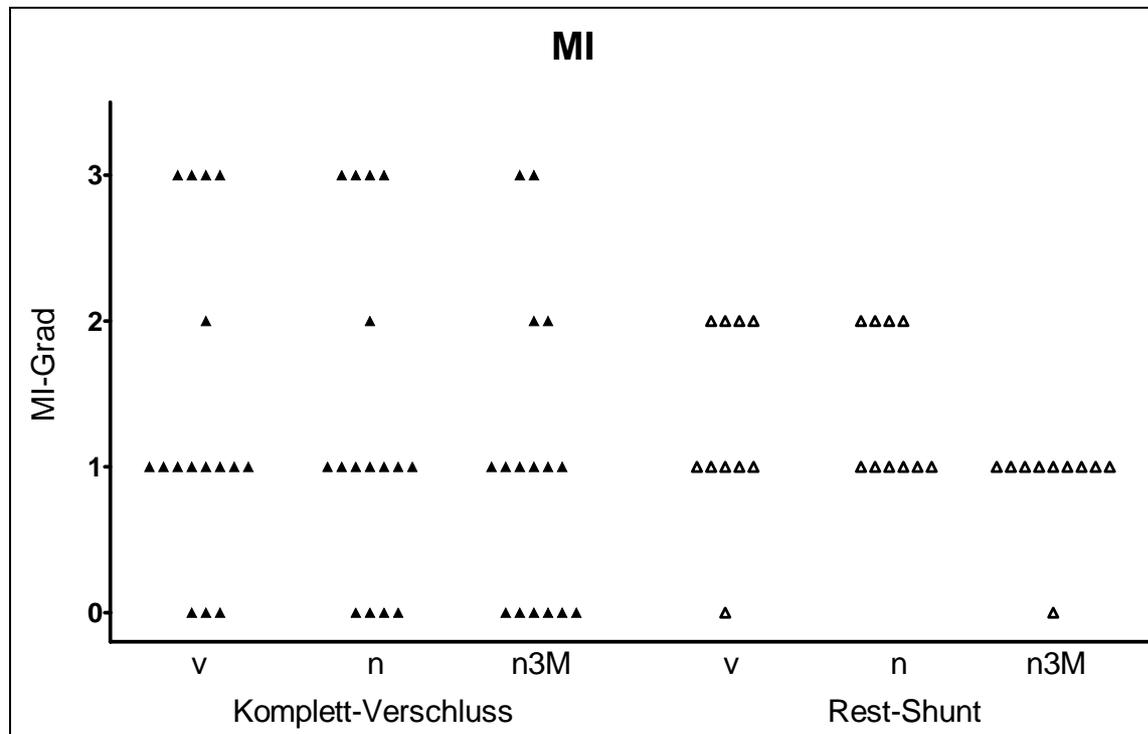


Alle 4 Messparameter: maximale aortale Blutflussgeschwindigkeit, Index des diastolischen und systolischen Ventrikeldurchmessers und Index des systolischen linken Vorhofdurchmessers zeigten über die Zeit hin einen gleichmäßigen Abfall. Keiner der Werte war zum Zeitpunkt der 3 Monatsuntersuchung signifikant unterschiedlich zwischen den Tieren mit einem Kompletverschluss und denen mit einem Restshunt. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Restshunts keine hämodynamisch relevante Bedeutung hatten.

3.2.6.3 Mitralklappeninsuffizienz

Der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz (MI) in der Gruppe B bei der 3 Monats-Untersuchung ist in Abbildung 22 wiedergegeben, dabei zeigt sich, je 2 Tiere mit Kompletverschluss noch eine mittelschwere bis schwere Mitralinsuffizienz aufwiesen, dies war bei den Tieren mit Restshunt nie der Fall.

Abbildung 22: Entwicklung des Doppler-Grades der Mitralklappeninsuffizienz



4 Diskussion

4.1 Patientenauswahl

Wie in einer früheren Studie aus der Arbeitsgruppe¹⁶⁶ wurde die Begrenzung auf einen minimalen PDA-Durchmesser $\leq 4,0$ mm festgesetzt, weil der größte kommerziell erhältliche Coil einen Durchmesser von 8 mm aufwies und der eingesetzte Edelstahlcoil der Stärke 0,038 Inches nach den Empfehlungen von LLOYD et al. (1993)¹²⁷ mindestens 2mal so groß wie der minimale PDA-Durchmesser sein sollte. In der Humanmedizin wird das System ebenfalls auf 4,0 mm^{41,95,152} oder sogar 3,0 mm³² begrenzt, und mitunter ab 3,0 mm eine simultane Applikation von 2 oder 3 Coils empfohlen⁶. Gestützt wird diese Entscheidung durch eine Studie beim Hund, die unter 4,0 mm bei allen 8 Hunden, zwischen 5,0 und 5,5 mm aber bei keinem der drei Hunde implantieren konnten⁷⁶. Ein Patient mit einem nicht hörbaren PDA („silent ductus“) wurde von der Studie ausgeschlossen, da diese Form des Ductus keine Volumenbelastung des Herzens auslöst und ein PDA-Verschluss nur aus Gründen der Prophylaxe einer Endokarditis auch in der Humanmedizin kritisch diskutiert wird^{98,101,126,191}. Während in der Tiermedizin das kontinuierliche Geräusch fast immer ein Einschlusskriterium darstellt^{36,76,145,176,188}, muss man bei der Bewertung der Humanstudien beachten, ob nur Patienten mit einem kontinuierlichen Herzgeräusch¹⁵⁹ oder auch Patienten mit einem reinen Systolikum oder sogar die Menschen, die einen „silent PDA“¹²⁴ aufwiesen, aufgenommen wurden. Patienten mit einem Körpergewicht von $\leq 3,0$ kg waren ausgeschlossen, da sie mit einem etwas modifizierten System behandelt wurden und in einer separaten Studie ausgewertet werden. Dieses Vorgehen ist in der Humanmedizin durchaus üblich¹³⁸, einerseits weil diese kleinen Kinder nur dünne Katheter tolerieren und sie auf Grund ihrer Unterentwicklung i.d.R. mehr Komplikationen aufweisen¹⁶¹. Auch in der Tiermedizin werden solch kleine Patienten

separat beschrieben^{31,96} und sind daher von der Studie ausgeschlossen¹⁷⁶. Mitunter sind diese Patienten nicht⁷⁶ oder nur extrem selten vertreten^{2,36,166,181}.

Patienten mit anderen angeborenen schweren Veränderungen wurden ausgeschlossen, da diese den Ausgang des Eingriffs in unvorhersehbarer Weise beeinflussen können¹⁷⁶. In der vorgestellten Studie wurden die beiden Patienten mit leichter Subaortenstenose in der Auswertung belassen, allerdings bei der Beurteilung der echokardiographischen Messparameter nicht berücksichtigt, da diese durch die Stenose verfälscht sein können; dieses Vorgehen wird in manchen tiermedizinischen Arbeiten^{2,36,145} nicht durchgeführt, dadurch kann es aber zu Problemen bei der Dateninterpretation kommen.

4.2 Embolisationssystem

4.2.1 Langer Coil gegen andere Coil-Systeme

Unter den verschiedenen Kathetersystemen zum Verschluss eines kleinen bis mittelgroßen PDA haben sich in den letzten Jahren die Gianturco-Coils (0,038 Inches) in Human- und Veterinärmedizin etabliert. In der Humanmedizin sind noch die faserlosen Coils (Duct Occlud oder Nit Occlud) hinzugekommen. Vorteil der Coils ist, dass sie mit einem dünneren Katheter (4F oder 5F) anzuwenden sind als die meisten anderen Kathetersysteme. Daher können sie zum einen bei kleinen Patienten eingesetzt werden und haben außerdem ein geringes Risiko auf Komplikationen an den Gefäßzugängen. Dies gilt insbesondere bei der arteriellen Applikation, wo in Einzelfällen der Eingriff nicht erfolgreich war, da die Gefäße keinen ausreichenden Durchmesser für die notwendige Kathetergröße anderer Systeme aufwiesen^{1,2}.

In der Humanmedizin werden in der Mehrzahl der neueren Studien dominierend ablösbare Coil-Systeme verwendet^{5,9,109,128,152,194,201}, da damit das Risiko einer Coil-Abschwemmung deutlich niedriger liegt als bei der Anwendung freier Coils¹⁷⁸. In der

Veterinärmedizin wurden anfangs wegen der Verfügbarkeit und später aufgrund der Kosten oftmals freie Coils eingesetzt^{67,135,178}, aber auch hier kommen neuerdings immer häufiger ablösbare Coil-Systeme zur Anwendung^{36,67,75,166,181,188}. Zum Teil wurden andere Verfahren zur sicheren Coil-Implantation getestet, aber die Handhabung der ablösbaren Coils ist deutlich einfacher als die Anwendung der Fangschlingen-Methode⁶⁶ oder der Ballonokklusion-Technik¹⁶².

Der Nachteil der 0,038 Inches Gianturco Coils ist die begrenzte Stabilität. Damit sich der Coil dennoch im Ductus halten kann, sollte der Windungsdurchmesser mindestens das Zweifache der PDA-Engstelle betragen¹²⁷, an diese Vorgabe halten sich fast alle Humanarbeiten und die meisten Tiermedizinarbeiten. Deshalb können die derzeit erhältlichen ablösbaren Coils mit einem maximalen Windungsdurchmesser von 8 mm nur in einem Ductus mit einem minimalen PDA-Durchmesser von höchstens 4,0 mm sicher fixiert werden¹³⁷. Der Duct Occlud ist ebenfalls auf maximal 4,0 mm begrenzt, auch wenn er nach anderen Kriterien ausgewählt wird¹⁴⁰. In manchen Fällen kann eines der Systeme auch knapp oberhalb von 4,0 mm implantiert werden. Jedoch belegt die humanmedizinische europäische Datenbank¹²⁸ zum Coil-Verschluss des PDA bei 1291 Eingriffen bei 1258 Patienten (82% detachable COOK Coils, 11% DuctOcclud, 3% Gianturco Coils) in der Multivarianzanalyse ein massiv erhöhtes Risiko (Odds-Ratio von 24:1) für einen suboptimalen Erfolg (Nicht Implantation, Embolisation des Systems, signifikanter Restshunt mit notwendiger Re-Intervention, Stenose mit mehr als 2 m/sec, persistierende Hämolyse, Rekanalisation), auch nach Ausschluss der tubulären Ductus-Form bleibt das Risiko deutlich erhöht (Odds-Ratio von 16,4:1). Die Datenlage in der Tiermedizin zu ablösbaren COOK Coils bestätigt dies, so waren sie bei einem Ductus > 4,0 mm nie⁷⁶ oder nicht immer implantierbar^{181,188}.

Für größere Ductus wird die Verwendung stabilerer Coils (z.B. 0,052 Inches Coils^{6,36,81,135,148,198}) oder versteifter Coils (z.B. Doppelhelix Coil⁸⁰ oder Nit-Occlud¹⁴³) oder die Implantation eines anderen Verschlusssystems vorgeschlagen. In der Veterinärmedizin wurden in den letzten Jahren verschiedene Systeme in

unselektierten Studien untersucht (Amplatz Duct Occluder¹⁷⁶, Amplatz Vascular Plug², Amplatz Canine Duct Occluder¹⁴⁵) und schnitten mit guten bis sehr guten Erfolg ab. Allerdings muss der Vergleich zu Coils in der Gruppe der kleinen und mittelgroßen PDA noch erfolgen.

Beim Ductus des Menschen^{109,211} und des Hundes¹⁶⁶ zeigte sich, dass bei einem kleinen PDA ($\leq 2,5$ mm) i.d.R. ein einziger ablösbarer COOK Coil zum vollständigen Verschluss ausreicht, beim mittelgroßen PDA (2,6 – 4,0 mm) dagegen oftmals Restshunts bleiben^{109,166}; dies kann durch die Anwendung multipler Coils reduziert werden²¹¹. Letzteres wird beim Hund durch die Arbeit von CAMPPELL und Mitarbeitern³⁶ bestätigt, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der benötigten Coilanzahl und dem minimalen Ductusdurchmesser fanden. Gegenüber der Applikation multipler Coils hat die Verwendung von langen Coils einige Vorteile. Bei konsekutiver Coil-Applikation besteht das Risiko, den ersten Coil zu verschieben^{152,201}. Dies kann zwar durch eine simultane Embolisation mit 2 oder mehr Coils vermindert werden^{5,9,194}, allerdings benötigt man hierfür auch mehrere Gefäßzugänge und mehrere Führungsdrähte, was die Kosten deutlich erhöht. Außerdem erhöht die Applikation zweier Coils die Durchleuchtungszeit signifikant⁵⁷. Der Einsatz langer Coils weist keine der genannten Nachteile auf. Auch weil der Ductus beim Hund meist lang ist^{133,167}, erscheint es sinnvoll, lange Coils einzusetzen, da die Windungszahl beim Menschen nach der Ampullenlänge ausgewählt wird⁵⁷ und trotz des beim Menschen tendentiell kürzeren Ductus der Coil mit 5 Windungen (5-loop- Coil) immer und ohne Komplikationen zu implantieren war¹⁵⁸.

4.2.2 Transvenöse Applikation

Beim Menschen wurde die Coil-Embolisation des PDA anfangs immer transarteriell durchgeführt^{35,127}. In den letzten Jahren wird jedoch zunehmend auch eine transvenöse Technik angewendet (European Coil registry 62% transarteriell, 27% transvenöse, 6% kombiniert¹²⁸) und die transarterielle Coil-Applikation z.T. nur dann genutzt, wenn die transvenöse nicht möglich ist^{5,9,57,194,201}. In der Veterinärmedizin

wird derzeit dominierend die transarterielle Technik bevorzugt^{36,67,75,134,181,188} und die transvenöse Coil-Technik nur von der eigenen Arbeitsgruppe beschrieben¹⁶⁶.

Die transvenöse Technik hat einige Vorteile:

- 1.) größere Bestecke verwendbar
- 2.) geringeres Risiko einer lokalen Blutung
- 3.) komplette und damit steifere Konfiguration des Coils vor Rückzug in die PDA-Ampulle^{148,158}
- 4.) Kontrolle des sicheren Sitzes des Coils im PDA durch leichten Zug am Führdraht⁶⁶
- 5.) geeigneter Zugang bei einer eventuellen Coil-Abschwemmung in die Lunge¹⁵².

Mögliche Nachteile der transvenösen Technik sind:

- 1.) Schwierigkeiten, einen extrem kleinen PDA von der Pulmonalarterie ausgehend zu katheterisieren⁵⁷
- 2.) Notwendigkeit eines arteriellen Zugangs zur Entfernung eines in die Aorta abgeschwemmten Coils
- 3.) Induktion von Arrhythmien im Herzen¹⁶⁶
- 4.) Gefahr des Abknickens der Einführschleuse im rechten Ventrikel¹⁷⁶

Da die Komplikationen sowohl in der Human-Literatur als auch in der vorherigen Studie der Arbeitsgruppe¹⁶⁶ nur selten beschrieben sind, wurde auch in dieser Studie die transvenöse Technik gewählt. Die geringe Zahl und geringe Stärke der Rhythmusstörungen hierbei bestätigt diese Wahl. Es ist sogar möglich, auf einen arteriellen Zugang komplett zu verzichten, wenn zur initialen Angiographie der Angiographie-Katheter antegrad durch den PDA in die Aorta vorgeschoben wird, allerdings besteht hierbei keine Möglichkeit zur Kontrollangiographie nach der Embolisation. Anwendung findet dieses Vorgehen in unserer Arbeitsgruppe für den sehr kleinen Patienten ($\leq 3,0$ kg)^{89,166}. In Zukunft könnte evtl. bei allen Patienten auf einen arteriellen Zugang verzichtet werden, wenn die Kontrolle, ähnlich wie in der

Humanmedizin beschrieben²⁰¹, ausschließlich mittels Doppler-Echokardiographie durchgeführt wird.

4.2.3 Kontrollangiographie und Repositionierung vor dem Ablösen

In einigen Humanstudien³⁹ und Veterinärstudien^{2,145,176,177}, in denen ablösbare Systeme verwendet wurden, wird vor der Freigabe des Implantats eine Kontrollangiographie zur Beurteilung des richtigen Sitzes und des ausreichenden Verschlusses durchgeführt, und das Implantat ggf. repositioniert³⁹ oder sogar gegen ein anderes Implantat^{2,145,177} ausgetauscht. Neben den höheren Kosten durch das zweite Implantat werden durch dieses Vorgehen die Strahlenbelastung und die applizierte Kontrastmittelmenge gesteigert. In Vorbereitung einer rein transvenösen Technik wurde auf eine Kontrollangiographie vor dem Ablösen verzichtet. Allerdings muss man damit rechnen, einen suboptimalem Sitz und damit unzureichenden Verschluss nicht erkennen zu können. Inwieweit dies die Verschlussraten negativ beeinflusst, kann nicht gesagt werden, da weder hier noch in der Literatur eine Kontrollgruppe mit der jeweils anderen Technik existiert.

4.2.4 Kosten des Eingriffs

Durch die Verwendung zweier ablösbarer Coils liegen die Kosten für das vorgestellte System mit einem neuen Führungsdraht mit etwa 350,- Euro immer noch niedriger als für andere ablösbare Kathetersysteme (z.B. Gianturco-Grifka Vascular Occlusion Device 500,- €, Amplatz Vascular Plug 500,- €, Amplatz Duct Occluder 2.000,- €, Amplatz Canine Duct Occluder 500,- €) und nur etwas über dem veterinärmedizinischen Amplatz Vascular Plug (300,- €). Derzeit besteht kein Preisunterschied zwischen der konsekutiven Applikation von 2 Coils oder eines verlängerten Coils. Sollte die Herstellerfirma in Zukunft lange Coils mit einem passenden Führungsdraht anbieten, könnte sich auch der Preis reduzieren und auch die Komplikation mit den inkongruenten Coil-Windungen vermieden werden. Die deutlichen Vorteile bezüglich Sicherheit der ablösbaren Coils rechtfertigen den im

Vergleich zur Anwendung multipler freier Coils (Einzelpreis 25,- Euro) höheren Materialaufwand. Dies gilt insbesondere für Anwender mit wenig Erfahrung⁴².

Die Gesamtkosten für die PDA-Embolisation in dieser Studie lagen zwischen 1.300,- und 1.500,- Euro. Sie sind vergleichbar mit den Kosten der chirurgischen Therapie. In der Humanmedizin sind die Kosten einer Coil-Embolisation des PDA signifikant niedriger als für die chirurgische Ligatur, und sie sinken mit steigender Erfahrung und höheren Fallzahlen noch weiter^{173,200}.

4.3 Befunde vor dem Eingriff

4.3.1 Patientendaten

Die meisten Befunde der Voruntersuchung aus der vorliegenden Studie stimmen mit denen anderer Publikationen überein. Auffällig ist der hohe Anteil der Rasse PON (19%). Die ist vermutlich auf eine regionale Häufung dieser Rasse zurückzuführen, ähnlich ungewöhnlich hohe Anteile einer Rasse sind auch in einer englischen Studie (9% Cavalier King Charles Spaniel²⁰³) bzw. japanischen Studie (23% Dackel¹⁸⁸) beschrieben. Da ein Zusammenhang zwischen Körpergröße und Ductus-Engstelle beim Hund^{167,176} besteht, wäre durch den Ausschluss der Hunde mit einem großen PDA tendentiell ein geringeres Körpergewicht zu erwarten gewesen, dies war aber nicht der Fall und der Median des Gewichtes lag ähnlich wie in anderen Studien. Dies kann auch durch den Ausschluss von 5 Hunden mit einem Gewicht $\leq 3,0$ kg beeinflusst sein. Im Vergleich zu einer früheren Studie (38%)¹⁶⁶ ist der Anteil klinisch auffälliger Hunde mit 28% niedriger, liegt aber trotz der Beschränkung auf einen kleinen bis mittelgroßen PDA ($\leq 4,0$ mm) der größten Studie zum interventionellem Coil-Verschluss (13%)³⁶ bzw. oberhalb der großen chirurgischen Studien (10 - 24%)^{3,48,60,102,192}. Eine mögliche Erklärung für den Unterschied zwischen der vorliegenden und der früheren Studie ist die steigende Zahl an Überweisungen aufgrund der zunehmenden Kenntnis über die neue Therapiemöglichkeit und die wachsende Zahl an Fachpraxen mit Erfahrung in der Echokardiographie.

Die relativ hohe Zahl der symptomatischen Patienten könnte zusätzlich ausgelöst sein durch die Häufigkeit von Mitralklappeninsuffizienzen (70%). Verglichen mit anderen aktuellen Studien 34-43%^{203,36,2176} liegt sie hier etwas höher, insbesondere der Anteil der mittel- und hochgradigen (24%) Insuffizienzen ist bemerkenswert, vor allem, da dieser je nach Literatur niedriger liegt (2% mittelgradige³⁶ und 17% mittel- und hochgradige¹⁷⁶). Dass dieses Phänomen allein mit einem vergrößerten diastolischen Ventrikeldurchmesser zu erklären ist, scheint fraglich, da der Index des diastolischen Ventrikeldurchmessers in der vorliegenden Studie ($2,06 \pm 0,33$) sich nicht von einer anderen Arbeit ($2,0 \pm 0,3$)³⁶ unterscheidet. Ob es sich bei diesen Mitralsuffizienzen z.T. um kleinere dysplastische bzw. degenerative Veränderungen handelt, ist nicht sicher zu sagen, auch wenn über den letzteren Grund diskutiert wird²⁰³.

4.3.2 Angiographie und Shunt-Volumen

Ähnlich wie in der früheren Studie der Arbeitsgruppe¹⁶⁶ besaß der PDA meist die Form Typ E (77%) oder Typ A (17%) (nach KRICHENKO et al., 1989)¹¹⁴. Betrachtet man in anderen Studien den Anteil der Hunde mit ähnlicher Morphologie, d.h. mit einer aortalen Ampulle und einer pulmonalen Engstelle (megaphone oder funnel bzw. Typ I, IIA und IIB nach MILLER et al., 2006¹³³), so liegt diese ähnlich hoch mit 86 - 100%^{2,176,188}. Das Fehlen eines tubulären Ductus in der vorliegenden Arbeit kann mit dem insgesamt geringen Anteil dieser Form (0% - 14%)^{2,133,176,188} erklärt werden. Als zweiter Faktor kommt noch hinzu, daß der tubuläre Ductus einen signifikant größeren Durchmesser hat als andere Formen und meistens mehr als 4,0 mm beträgt¹³³; dies war ein Ausschlusskriterium in der vorliegenden Studie. Das Fehlen eines Window-Typ (Typ B) verwundert nicht, da diese Form beim Hund bisher gar nicht beschrieben ist. Auch die geringe Anzahl der Typ D Fälle deckt sich mit der früheren Arbeit aus der Arbeitsgruppe¹⁶⁷, wohingegen diese Form sonst noch nicht beschrieben ist. Interessant jedoch ist, dass in der Arbeit von MILLER et al. (2006)¹³³ die Angiographie-Abbildung zum Typ I (langsam verjüngender konischer Typ) deutlich mehrere Engstellen zeigt und daher dem Typ D nach KRICHENKO et al.

(1989)¹¹⁴ gleicht. Der Mensch besitzt eine andere Verteilung, dort ist der kurze konische Typ am häufigsten^{114,125,128} und die anderen Formen sind seltener zu finden.

Durch die Begrenzung auf kleine und mittelgroße PDA ($\leq 4,0$ mm) wiesen die Messwerte der Ductus-Engstelle sowohl einen geringeren Mittelwert, als auch eine geringere Streuung ($2,92 \pm 0,69$ mm) auf, als das in unselektierten tiermedizinischen Studien zur angiographischen Diagnostik^{133,167} bzw. Coil-Embolisation^{36,188} der Fall war. Dennoch war der angiographische Shuntgrad vor der Implantation sehr hoch (87% Grad 4 87%, Grad 3 13%) und lag damit sogar etwas höher als in einer unselektierten Studie beim Hund (Grad 4 26%, Grad 3 61%). Das ist umso verwunderlicher, da diese Arbeit tendenziell kleinere Patienten einbezogen hatte. Es stellt sich die Frage, wie genau die subjektive Trennung zwischen Grad 3 und Grad 4 erfolgen kann bzw. ob andere Faktoren als der minimale Ductusdurchmesser den angiographischen Shuntgrad beeinflussen. So konnte in der genannten Arbeit¹⁷⁶ eine Korrelation zwischen Fläche der Engstelle und Körpergewicht belegt werden.

Im Vergleich zu humanmedizinischen Coil-Arbeiten^{109,127} liegt der Anteil an Patienten mit Shunt-Grad 4 (87% versus 0%) und die Höhe des Shunt-Quotienten ($3,16 \pm 1,31$ versus $1,3 \pm 0,6$) sehr hoch, verursacht ist dies vermutlich durch den hohen Anteil an mittelgroßen PDA und der dadurch relativ großen PDA-Engstelle in der vorliegenden Studie ($2,92 \pm 0,69$ mm) im Vergleich zu den genannten Humanstudien ($1,7 \pm 0,8$ mm bzw. $1,8 \pm 0,7$ mm).

4.4 Veränderung nach dem Eingriff

Die vorliegende Studie zeigt einen exzellenten Implantationserfolg (100%), keine Coil-Dislokation und eine insgesamt extrem niedrige Komplikationsrate. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Studien, die ebenfalls bei der Beschränkung auf den kleinen bis mittelgroßen PDA mit der gleichen oder ähnlichen Methodik gearbeitet

haben. Deutlich besser sind die Ergebnisse, vergleicht man sie mit Studien, welche ein erheblich differierenderes Studiendesign aufwiesen. Zurückzuführen ist dies auf zahlreiche Faktoren der Methodik und der vorliegenden Patientendaten, welche einen bekannten Effekt haben: Die Begrenzung auf 4,0 mm hat Einfluss auf den Implantationserfolg und die Embolisationsrate. Der 0,038 Inch detachable Coil ist aus Edelstahl und besitzt mehr Stabilität als dünnere Edelstahl Coils (0,025 Inch bzw. 0,035 Inches) oder die Platin-Coils gleicher Stärke. Die Vorgabe für die Auswahl des Coil-Durchmessers - mindestens zweimal größer als die Engstelle - stammt aus einer der ersten Arbeiten zur Coil-Embolisation des PDA und wird durch die bis zu zweifache Dehnbarkeit des Ductus¹⁹⁷ gestützt. Die meisten Humanarbeiten halten sich an diese Vorgaben und nur selten wird ein Faktor von 1,5-2,0¹⁵⁸ beschrieben. Während eine Veterinärarbeit¹⁸⁸ keine Angabe zur Auswahl des Coildurchmessers macht¹⁸⁸, gibt die Mehrzahl der Arbeiten im Methodikteil einen minimalen Faktor von 2^{36,76,133,166} oder sogar knapp darüber¹⁸¹ an, allerdings weist die größte Coil-Arbeit³⁶ beim Hund extreme tatsächlich verwendete Werte (Faktor 0,8 – 13,3, median 3,1) auf. Das könnte durchaus ein Grund für die hohe Embolisationsrate (22% der Eingriffe) in der genannten Arbeit sein, da ein Coil kleiner oder von der Größe her nahe an dem Engstellendurchmesser nicht realistisch im Ductus halten kann und im umgekehrten Fall Coils mit deutlich zu großen Durchmesser durch ihre geringere Stabilität oder durch die Protrusion aus dem Ductus zur Dislokation neigen. Die transvenöse Technik bietet eine stabilere Coilkonfiguration vor dem Einbringen in die Ampulle^{148,158} und zudem die Möglichkeit, den sicheren Sitz vor dem Ablösen durch Zug am Führdraht zu überprüfen^{66,166}, beides erhöht den Implantationserfolg und reduziert die Embolisations-Gefahr. Die Möglichkeit, den Coil bei unerwünschtem Sitz zurückzuholen, mindert die Gefahr der Stenose benachbarter Strukturen und steigert die Verschlussraten, wobei in der vorliegenden Studie darauf verzichtet wurde, vor dem Ablösen eine Angiographie durchzuführen. Letzteres wird in anderen Studien durchgeführt, um bei unzureichendem Verschluss das Implantat zu repositionieren oder durch eine andere Größe des Implantats oder sogar durch eine andere Art auszutauschen und somit höhere Verschlussraten zu erzielen. Dies alles wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt, um das Vorgehen einfach zu halten und die applizierte Kontrastmenge gering zu halten. Die Platzierung mit dem

Hauptteil in der Ampulle und ca. einer Windung auf der Pulmonalarterienseite wird in der Humanmedizin stets und in der Tiermedizin^{166,188} manchmal durchgeführt, meistens findet sich hier allerdings noch die reine Implantation in die Ampulle^{36,76} bzw. wird für den langen konischen Ductus empfohlen¹³³. Das Fixieren des Coils auf der pulmonalen Seite reduziert allerdings nicht nur das Risiko einer aortalen Dislokation, sondern das Durchqueren der Ductus-Engstelle fördert vermutlich auch dessen thrombotischen Verschluss¹⁵⁸. Beim Menschen beeinflusst die Ductusform den Implanationserfolg, die Embolisationsrate und die Verschlussraten. Die Ductusformen mit zumindest einer pulmonal gelegenen Engstelle (Typ A, Typ E, Typ D) zeigen hier günstigere Werte als der tubuläre Ductus¹²⁸ oder der Window-Typ^{5,95,194}. Dass beide letztgenannten Varianten in der vorliegenden Arbeit nicht vertreten waren, hat sicherlich zum Erfolg beigetragen und erlaubt keine Rückschlüsse oder Übertragung auf diese Formen. Die größte Coil-Arbeit beim Hund gibt zum Thema Ductusform keine Informationen, da keine Angiographie durchgeführt und auch die echokardiographische Morphologie nicht beschrieben ist. Allerdings geben andere tiermedizinische Autoren^{133,188} den Hinweis, dass der tubuläre Ductus auch beim Hund mit Kathetertechnik schlecht bis überhaupt nicht zu verschließen ist. Bei der Multiple-Coil Technik besteht das Risiko, den bzw. die vorher implantierten Coil/s zu verschieben. Ob dies eine Ursache für Dislokationen in den tiermedizinischen Studien mit multipler Coil-Technik^{36,76,134,203} war, ist nicht angegeben. Um das Problem zu umgehen, wird in der Humanmedizin mitunter die simultane Applikation empfohlen⁶; dies ist bisher in der Tiermedizin nicht publiziert.

Die vorliegenden Daten in der Gesamtpopulation mit relativ niedrigen Verschlussraten innerhalb von 24-48 Stunden (64%) sind niedriger als die beiden großen Registry-Datenbanken zur Multiple-Coil-Technik beim Mensch (ca. 80%¹²⁸ bzw. 79%¹²⁵), allerdings besser als die Ergebnisse in der größten Multiple-Coil Arbeit beim Hund (35% aller Hunde bzw. 43% der Hunde mit PDA bis max 4,0 mm³⁶). Ein ähnliches Bild zeigt sich auch bei den Verschlussraten nach 12 Monaten in der vorliegenden Studie (78%), in der humanen European Coil Registry (95%¹²⁸) und bei der Veterinärstudie (59%³⁶).

Andere Arbeiten zur Single-Coil-Technik mit dem ablösbaren COOK Coil mit maximal 5 Windungen beim PDA bis 4 mm zeigen niedrigere Verschlussraten (nach 24-48 Stunden bzw. 12 Monaten) sowohl beim Menschen (ca. 45% bzw. ca. 70%¹⁰⁹) als auch beim Hund (43% bzw. 68%⁹⁴) als in der vorliegenden Studie. Diese wesentliche Verbesserung der Gesamtverschlussrate begründete sich in den besseren Ergebnissen beim mittelgroßen Ductus. Beim kleinen PDA zeigen sich 24-48 Stunden bzw. 12 Monate nach der Applikation von einem singulären Coil sehr gute Komplett-Verschlussraten, dies gilt in der Humanmedizin^{109,210} ebenso wie in der Tiermedizin (92 bzw. 100%⁹⁴). Beim mittelgroßen PDA und Verwendung der Single-Coil Technik sind die unmittelbaren Verschlussraten extrem niedrig und auch am Ende der ersten 12 Monate nur mäßig, dies gilt wiederum beim Menschen (13% bzw. 45%¹⁰⁹) und auch beim Hund (6% bzw. 44%⁹⁴). Die aktuellen echokardiographischen Verschlussraten 24-48 Stunden bzw. 12 Monate nach Implantation eines verlängerten Coil beim mittelgroßen PDA des Hundes (58% bzw. 72%) sind dagegen mit den Ergebnissen der Multiple-Coil-Technik der Humanmedizin vergleichbar und besser als die bisherigen Ergebnisse der Veterinärstudien³⁶. Die aktuellen Ergebnisse sind beeinflusst durch die Masse an Coilmaterial und einem Zusammenspiel von Coil-Stärke und Länge. Mit der Verwendung von 0,038 Inches Coils erzielt man pro cm Coil-Länge mehr Masse als mit dünneren Coils (0,025-0,035 Inches). Die Gesamtlänge der Coils betrug bei 5 mm – 5 Windungscoil 8 cm, beim 6,5 mm 8 Windungscoil 16 cm und bei 8 mm 10 Windungscoil 25 cm. Diese Zunahme an Material hat zu vermehrter mechanischer Obstruktion und thrombotischem Verschluss geführt. Die Verschlussraten nach 12 Monaten in der aktuellen Studie beim mittelgroßen PDA (72%) sind schlechter als die Ergebnisse mit dem sanduhrförmigen Duct-Occlud¹⁴⁰, allerdings gilt hier zu berücksichtigen, dass in der letztgenannten Studie die Implantation bei 33% nicht durchgeführt wurde, dies war bei 6% der Patienten darin begründet, dass 10 Minuten nach der Implantation ein deutlicher Restshunt persistierte. Der neue sanduhrförmige Nit-Occlud^{39,69} zeigt diese Schwächen nicht mehr und erzielt - bei einem Ductus von max. 4 mm - bei 92-100% Implantation einen 90-95%igen Verschluss nach 12 Monaten. Allerdings sollte erwähnt werden, dass zum einen keine Angaben zu den 2 Subgruppen kleiner bzw. mittelgroßer PDA gemacht werden und zum anderen in beiden Arbeiten mehr

kleinere PDA ($2,2 \pm 0,8 \text{ mm}^{39}$ bzw. median $1,8 \text{ mm}^{69}$) vertreten waren als dies in der vorliegenden Studie beim Hund ($2,9 \pm 0,7 \text{ mm}$) der Fall war.

Hörbare Restshunts waren nur in der Gruppe der mittelgroßen PDA zu verzeichnen und betrafen bei der 3 bzw. 12 Monatsuntersuchung nur 14% bzw. 4% der untersuchten Hunde, dies ist etwas höher als die Ergebnisse nach Multiple-Coil Arbeiten beim Menschen, und niedriger als bei den bisherigen Studien beim Hund³⁶. Trotz hörbarem Restshunt wurde keine 2. Intervention bei diesen Hunden durchgeführt, da alle einen diastolischen Ventrikeldurchmesser im Referenzbereich hatten. Dies deckt sich mit den aktuellen Guidelines zur Therapie des Ductus beim erwachsenen Menschen. Teilweise wird in der Humanmedizin ein Zweiteingriff bereits innerhalb der ersten 6-12 Monate allein aufgrund des echokardiographischen Restshunts¹²⁸ oder wegen eines Herzgeräuschs¹⁷¹ durchgeführt. Die aktuellen Guidelines für den erwachsenen Menschen mit offenem Ductus sehen eine Verschlussindikation allerdings erst, wenn eine Linksherz-Volumenbelastung vorliegt²⁰⁷. Alle bisherigen tiermedizinischen Arbeiten prüfen die hämodynamische Relevanz des Restshunts vor einem Zweiteingriff, ohne jedoch dabei exakte Parameter oder Grenzwerte anzugeben.

Komplikationsrate

Die Gesamtkomplikationsrate – die Coilabschwemmung ausgenommen, da diese Komplikation nicht aufgetreten ist - liegt ähnlich gering wie in der vergleichbaren Humanarbeit¹⁰⁹ und deutlich geringer als in anderen tiermedizinischen Coil-Studien^{36,76,134,188}. Die geringe Rate und Schwere der mechanischen Hämolyse erklärt sich durch den weitestgehenden Verschluss des Ductus. Eine Stenose der linken Pulmonalarterie ist nicht aufgetreten, da durch die Single-Coil-Technik wenig Material auf der Pulmonalseite des Ductus platziert wurde. Eine ausreichend lange Ampulle und die Möglichkeit, den ablösbaren Coil zu repositionieren, verhinderte eine Stenose der Aorta descendens. Nicht zu vergessen ist aber auch die Erfahrung des Untersuchers, welche wesentlich zur Reduktion der Komplikationen beiträgt¹³. Diese

Erfahrung hat sicherlich auch zu den niedrigen Durchleuchtungszeiten beigetragen. Beim mittelgroßen PDA zeigten sich etwas längere Durchleuchtungszeiten, dies ist zum einen auf die Probleme beim Coilpositionieren durch mangelnde Kongruenz der Windungen und zum anderen auf die häufigeren Implantationsversuche zurückzuführen. Beides könnte durch einen kommerziell gefertigten Coil mit einer etwas höheren Steifheit vermindert werden.

Der Vergleich mit anderen Embolisationsystemen beim Hund fällt schwer, da hier alle Ductusgrößen und meist auch -morphologien vertreten sind. Insbesondere die Angabe, bei welcher Größe und Form die Implantation nicht erfolgreich war, fehlt häufig. Insgesamt scheint dieses System dem Vascular Plug², dem Amplatz Duct occluder¹⁷⁶ und dem Amplatz Canine Duct occluder¹⁴⁵ jedoch in den Verschlussraten unterlegen zu sein. In wieweit dieser Unterschied hämodynamisch bedeutsam ist, müssen direkte Vergleichsstudien zeigen.

Die aktuelle Studie zur PDA Embolisation mittels singulärem Coil hat eine 100%igen Eingriff-Erfolgsrate gezeigt und ist damit vergleichbar mit großen Studien zum chirurgischen Verschluss mit 92-98%^{15,18,60,103}. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in der vorliegenden Studie auch Tiere mit großem PDA eingeschlossen waren, die eine durchschnittlich schlechtere Überlebenschance haben⁶⁰. Interessant ist, dass immerhin 13 Tiere mit bestehender Mitralklappenregurgitation und kongestiver Herzinsuffizienz überlebten. Dies ist nach Angaben einer älteren Arbeit ein deutlich besseres Ergebnis als nach chirurgischer Ligatur (60%)⁶⁰. Leider werden in neueren chirurgischen Studien keine vergleichbaren Werte wiedergegeben¹⁰³. Der interventionelle Verschluss des PDA ist wegen seines schonenden Charakters besonders bei älteren Patienten mit bereits bestehender Herzinsuffizienz indiziert, dies gilt für die Humanmedizin¹⁷⁰ ebenso wie für die Veterinärmedizin¹¹².

Die echokardiographischen Verschlussraten bei der 12 Monatsuntersuchung (78%) liegen ähnlich zu den Ergebnissen der chirurgischen Therapie beim Menschen (77%)¹⁸⁰ und beim Hund (80%)¹³⁶. Auch die Rate an auskultatorisch wahrnehmbaren Restshunts ist vergleichbar mit den Ergebnissen nach erfolgter chirurgischer Ligatur

beim Hund (2-3%)¹¹². Allerdings muss bei all diesen Vergleichen beachtet werden, dass die chirurgische Therapie alle Ductusgrößen und -formen miteinbezogen hat.

4.5 Grenzen der Studienaussage

Die guten Ergebnisse dieser Studie beruhen u.a. auf der Erfahrung des Untersuchers, der zu Beginn der Studie bereits mehr als 50 Coil-Implantationen durchgeführt hatte. Die manuelle Anfertigung eines verlängerten Coils ist schwierig und vom Geschick des Untersuchers abhängig. Insofern ist anzustreben, dass lange Coils in Zukunft von der Herstellerfirma angeboten werden.

4.6 Abschließende Bewertung

Die transvenöse Embolisation des PDA ($\leq 4,0$ mm) mit einem verlängerten Coil ist sicher möglich. Durch die große Anzahl an Windungen können nicht nur kleine ($\leq 2,5$ mm), sondern auch mittelgroße (2,6 - 4,0 mm) PDA verschlossen werden. Der klinische Erfolg dieser minimalinvasiven Therapie ist vergleichbar mit der chirurgischen Intervention, dagegen liegt die im Farb-Doppler nachweisbare Rest-Shuntrate bei der 3 und 12 Monatskontrolle noch etwas höher, ohne jedoch einen nachweisebare hämodynamische Belastung zu verursachen. In Langzeitstudien ist zu untersuchen, ob durch eine fortschreitende Thrombosierung noch ein vollständiger Verschluss entsteht. Desweiteren ist zu prüfen, ob durch noch etwas längere Coils die Ergebnisse weiter verbessert werden können, ohne dabei die Komplikationsrate zu erhöhen.

5 Zusammenfassung

In der Veterinärmedizin hat die Interventionelle Therapie zum Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus einen gleichberechtigten Platz mit der chirurgischen Variante eingenommen. Daher ist hier ein sicheres und effektives Verschlussystem erforderlich.

Etabliert haben sich dabei die schon in der Humanmedizin erprobten fasertragenden Drahtspiralen (Coils) der Stärke 0,038 Inches. Obwohl ideal für ihren Einsatz beim kleinen PDA ist jedoch schon beim mittelgroßen PDA ein vollständiger Verschluss mit einem singulären Coil oftmals nicht zu erreichen. Der Versuch, mittels multiplen Coils, die nacheinander implantiert werden, den Restshunt zu reduzieren, erhöht die Eingriffsdauer, Strahlenbelastung, das Risiko einer Coil-Dislokation und einer Hämolyse sowie die Kosten. Untersuchungsziel dieser Arbeit war es daher, ob kleine und vor allem mittelgroße PDA mit einem verlängerten Coil sicher und effektiv zu verschliessen sind.

In der vorliegenden Studie wurden 53 Patienten mit einem PDA ($\leq 4,0$ mm) und einem Körpergewicht von mehr als 3 kg in die Studie aufgenommen, weitere schwere angeborene kardiale Defekte galten als Ausschlusskriterium. Zunächst wurde der PDA angiographisch dargestellt, morphologisch klassifiziert und ausgemessen. Die anschließende Coil-Implantation erfolgte transvenös. In Gruppe A mit einem Ductus von maximal 2,5 mm wurde ein Coil mit 5 mm Durchmesser und 5 Windungen eingesetzt. In Gruppe B mit einem Ductusdurchmesser zwischen 2,6 und 4,0 mm kam ein verlängerter Coil mit 6,5 mit 8 Windungen bzw. mit 8 mm und 10 Windungen zum Einsatz. Druck- und Sauerstoffmessungen vor und nach der Implantation sowie eine Kontrollangiographie dienten der Überprüfung des unmittelbaren Therapieerfolges. Klinische und echokardiographische Kontrollen innerhalb eines Jahres nach der Implantation untersuchten den Langzeiterfolg.

Das Alter der Hunde betrug zwischen 1,8 und 101,5 Monaten (Median 8,5 Monate), das Körpergewicht lag zwischen 3,2 und 48,7 kg (Median 9,1 kg). Folgende PDA-Formen waren vertreten: 41mal Typ E (lang und konisch), 9mal Typ A (konisch) und 3mal Typ D (mehrere Engstellen). Der Durchmesser des PDA an der pulmonalen Engstelle betrug im gesamten Untersuchungsgut $2,92 \pm 0,69$ mm. 13 Hunde hatten einen kleinen PDA (1,6 – 2,4 mm; Gruppe A) und 40 einen mittelgroßen PDA (2,6 – 4,0 mm, Gruppe B).

Die Implantation gelang bei allen 53 Patienten. Lebensbedrohliche Komplikationen traten nicht auf. Angiographisch konnte bei 7/9 (78%) in Gruppe A und 18/38 (47%) in Gruppe B ein vollständiger Shuntverschluss dokumentiert werden. Parallel dazu zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Abnahme des Shuntquotienten und der linksventrikulären Volumenbelastung.

Die Doppler-Echokardiographisch belegte Verschlussrate nach 24-48 Stunden, 3 und 12 Monaten lag in Gruppe A bei 85%, 100% und 100% und in Gruppe B bei 58%, 61% und 71%. Der Verlauf des Verschlusses zwischen beiden Gruppen war signifikant unterschiedlich.

Bei der 3 Monats-Untersuchung wurde in der Gruppe der mittelgroßen PDA untersucht, in wie weit die Restshunts noch eine Volumenbelastung verursachten. Hierbei zeigte sich bei keinem der untersuchten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Hunden mit Kompletverschluss gegenüber den Hunden mit Restshunt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die zu prüfende transvenöse Embolisation des PDA ($\leq 4,0$ mm) mittels eines verlängerten ablösbaren Coils einfach und sicher ist. Der kleine PDA ($\leq 2,5$ mm) wird innerhalb von 3 Monaten vollständig verschlossen, beim mittelgroßen (2,6 - 4,0 mm) PDA bleiben nach 3 bzw. 12 Monaten noch bei ca. 40% bzw. 30% der Patienten kleine Restshunts, welche jedoch bereits bei der 3 Monats-Untersuchung keine hämodynamische Belastung mehr darstellen.

6 Summary

Interventional closure and surgical ligation are both equally accepted for treatment of patent ductus arteriosus in veterinary medicine. Therefore a save and effective occlusion system is necessary.

As in human medicine, fibered 0,038 Inches coils were mostly used for this purpose. In small PDA these coils work excellent, but in moderate sized PDA complete closure often did not occur after placement of a single coil. Consecutive implantation of multiple coils increases the time of intervention and fluoroscopy, the risk of coil-migration and hemolysis and finally the costs. The goal of this study was to evaluate, if small and moderate sized PDA can be closed savely and effectively with a single elongated coil.

In this study a total number of 53 dogs with a PDA up to 4.0 mm and a body weight of more than 3 kg were included. Other severe congenital defects were an exclusion criterium. Angiography of the PDA was the basis for morphologic classification and measurement. Coil-implantation was done transvenously. In group A with a PDA up to 2.5 mm we used a 5 mm coil with 5 loops. In group B with a PDA between 2.6 and 4.0 mm we used an elongated coil with 6.5 mm and 8 loops or with 8 mm and 10 loops. Therapeutic success was analysed by repeated angiography, pressure registration and oxygen measurements. Clinical and echocardiographic examinations were done up to one year after the implantation to evaluate the long-term success.

Age of the dogs ranged from 1.8 to 101.5 months (median 8.5 months) and the body weight from 3.2 to 48.7 kg (median 9.1 kg). The following PDA types could be found: 41 type E (long and conical), 9 type A (conical) und 3 type D (multiple narrowing). The PDA diameter at the pulmonic side was 2.92 ± 0.69 mm in the complete group. 13 dogs had a small PDA (1.6 – 2.4 mm; group A) and 40 dogs a moderate sized PDA (2.6 – 4.0 mm, group B).

The implantation was successful in all 53 dogs. Life threatening complications did not occur. The angiography showed a complete closure in 7/9 (78%) of group A and in 18/38 (47%) of group B, respectively. In both groups a significant reduction of shunt-ratio and left ventricular volume overload could be documented.

Doppler examination proved a closure rate after 24-48 hours, 3 and 12 months of 85%, 100% and 100% in group A and of 58%, 61% and 71% in group B, respectively. The time course of complete closure was significant different.

At the 3 months follow-up, the residual shunt in the moderate sized group was evaluated for production of volume overload. None of the parameter showed a significant difference between dogs with complete closure compared to dogs with residual shunt.

In conclusion, transvenous embolization with a single elongated coil is a safe and effective treatment for a PDA up to 4.0 mm. In small PDA (≤ 2.5 mm) complete closure can be achieved within three months, whereas in moderate sized PDA (2.6 – 4.0 mm) after 3 and 12 months small residual shunts persist in approximate 40% and 30% of the cases, respectively. These residual shunts did not have any hemodynamic consequence.

7 Literaturverzeichnis

1. Achen,S.E., Gordon,S.G., Saunders,A.B., Roland,R.M., Drourr,L.T. and Miller,M.W. (2008), "Transarterial ductal occlusion using the amplatz canine duct occluder in 23 cases", *J Vet Int Med*, 22, pp. 762.
2. Achen,S.E., Miller,M.W., Gordon,S.G., Saunders,A.B., Roland,R.M. and Drourr,L.T. (2008), "Transarterial ductal occlusion with the amplatz vascular plug in 31 dogs", *J Vet Intern Med*, 22, pp. 1348-152.
3. Ackerman,N., Burk,R., Hahn,A.W. and Hayes,H.M., Jr. (1978), "Patent ductus arteriosus in the dog: a retrospective study of radiographic, epidemiologic, and clinical findings", *Am J Vet Res*, 39, pp. 1805-1810.
4. Agnetti,A., Carano,N., Barone,A., Cicero,C., Tchana,B., Squarcia,U. and Hagler,D.J. (2000), "[New methods of percutaneous closure of patent ductus arteriosus]", *Acta Biomed Ateneo Parmense*, 71, pp. 11-15.
5. Akagi,T., Hashino,K., Sugimura,T., Ishii,M., Eto,G. and Kato,H. (1997), "Coil occlusion of patent ductus arteriosus with detachable coils.", *Am Heart J*, 134, pp. 538-543.
6. Akagi,T., Iemura,M., Tananari,Y., Ishii,M., Yoshizawa,S. and Kato,H. (2001), "Simultaneous double or triple coil technique for closure of moderate sized (> or = 3.0 mm) patent ductus arteriosus", *J Interv Cardiol.*, 14, pp. 91-96.
7. Akagi,T., Mizumoto,Y., Iemura,M., Tananari,Y., Ishii,M., Maeno,Y. and Kato,H. (2001), "Catheter closure of moderate to large sized patent ductus arteriosus using the simultaneous double or triple coil technique", *Pediatr.Int.*, 43, pp. 536-541.
8. Alwi,M., Kang,L.M., Samion,H., Latiff,H.A., Kandavel,G. and Zambahari,R. (1997), "Transcatheter occlusion of native persistent ductus arteriosus using conventional Gianturco coils", *Am J Cardiol.*, 79, pp. 1430-1432.
9. Arora,R., Verma,P.K., Trehan,V., Passey,R., Nigam,M. and Kalra,G.S. (1997), "Transcatheter coil occlusion of persistent ductus arteriosus using detachable steel coils: short-term results.", *Indian Heart J*, 49, pp. 60-64.
10. ASERNIPS (2001), "Intraluminal Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants", *Royal Australasian College of Surgery*,
11. Atwell,R.B. (1979), "Congenital mitral incompetence [letter]", *Aust.Vet.J*, 55, pp. 292.
12. Aumann,N. (2008), "Die Coil-Embolisation des großen Persistierenden Ductus Arteriosus beim Hund mit einem Doppel-Helix Coil: Vergleich zweier thrombogener Materialien", *Dissertation des Fachbereiches Veterinärmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen*,

13. Azhar,A.S., Abd El-Azim,A.A. and Habibb,H.S. (2009), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus: Evaluating the effect of the learning curve on the outcome", *Ann Pediatr Card*, 2, pp. 36-40.
14. Belau,L., Gravinghoff,L. and Keck,E.W. (1993), "[Closure of a persistent ductus arteriosus Botallo without thoracotomy]", *Dtsch.-Med.-Wochenschr.*, 118, pp. 169-175.
15. Bellenger,C.R., Hunt,G.B., Goldsmid,S.E. and Pearson,M.R. (1996), "Outcomes of thoracic surgery in dogs and cats", *Aust. Vet.J*, 74, pp. 25-30.
16. Bermudez,C.R., Velasco,B.J., Herraiz,J.I., Mullins,C.E., Acerete,F., Diaz,G.P., Lopez,C.S. and Quero,J.M. (1992), "[Therapeutic catheterization: the percutaneous closure of a persistent ductus arteriosus and of interatrial communication]", *Rev.-Esp.-Cardiol.*, 45, pp. 42-50.
17. Berry,C.R.(1996), "Recognition of congenital heart disease in the adult dog and cat", in *Current Veterinary Therapy XII*, Kirk RW, Ed., Philadelphia, W.B. Saunders, pp. 833-836.
18. Birchard,S.J., Bonagura,J.D. and Finland,R.B. (1990), "Results of ligation of patent ductus arteriosus in dogs: 201 cases (1969-1988)", *J Am Vet Med Assoc*, 196, pp. 2011-2013.
19. Bohn,F.K. (1994), "Klinisch-kardiologische Daten bei 170 Hunden", *Der.praktische.Tierarzt.*, 331-334.
20. Bonagura,J.D. and Darke,P.G.G.(1994), "Congenital heart disease", in *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Ettinger.,S.J. and Feldman,E.C., Eds., Philadelphia, W.B. Saunders, pp. 892-943.
21. Bonagura,J.D. and Lehmkuhl,L.B.(1999), "Congenital heart disease", in Fox,P.R., Sisson,D., and Moise,N.S., Eds., ed. Philadelphia, W.B. Saunders.
22. Bonagura,J.D. and Lehmkuhl,L.M.(1999), "Congenital heart disease", in *Canine and feline cardiology*, Fox,P.R., Sisson,D., and Moise,N.S., Eds.), ed. Philadelphia, WB Saunders Company.
23. Borenstein,N., Behr,L., Chetboul,V., Tessier,D., Nicole,A., Jacquet,J., Carlos,C., Retortillo,J., Fayolle,P., Pouchelon,J.L., Daniel,P. and Laborde,F. (2004), "Minimally invasive patent ductus arteriosus occlusion in 5 dogs", *Vet Surg*, 33, pp. 309-313.
24. Breznock,E.M. and Hilwig,R.W. (1971), "A Surgical Method for Correction of Patent Ductus Arteriosus in the Dog", *JAVMA*, 158, pp. 753-762.
25. Buchanan JW (1968), "Thoracic surgery in the dog and cat. III. Patent ductus arteriosus and persistent right aortic arch in dogs.", *J.Small.Anim.Pract.*, 9, pp. 409.
26. Buchanan JW (1975), "Complications of patent ductus arteriosus surgery in 140 dogs", *Arch Am Coll Vet Surg*, 4, pp. 4-5.
27. Buchanan JW(1992), "Causes and prevalence of cardiovascular disease", in *Current Veterinary Therapie*, Kirk RW, Ed., Philadelphia, W.B.Saunders, pp. 647-655.

28. Buchanan,J.W. (1993), "Surgery versus Catheter techniques", *Proc World Small Animal Veterinary Assoc*, pp. 343-345.
29. Buchanan,J.W. (1994), "Patent ductus arteriosus.", *Semin Vet Med Surg Small Anim*, 9, pp. 168-176.
30. Buchanan,J.W. (2001), "Patent Ductus Arteriosus. Morphology, Pathogenesis, Types and Treatment", *J. Vet. Cardiol.*, 3, pp. 7-16.
31. Buchanan,J.W., Soma,L.R. and Patterson,D.F. (1967), "Patent ductus arteriosus surgery in small dogs", *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 151, pp. 701-707.
32. Buheitel,G., Hofbeck,M., Leipold,G., Tenbrink,U. and Singer,H. (1997), "Rashkind PDA occluder and detachable metal spiral for interventional occlusion of the ductus arteriosus Botalli. Indications, outcome and complications", *Z. Kardiol.*, 86, pp. 42-49.
33. Bulbul,Z.R., Fahey,J.T., Doyle,T.P., Hijazi,Z.M. and Hellenbrand,W.E. (1996), "Transcatheter closure of the patent ductus arteriosus: a comparative study between occluding coils and the Rashkind umbrella device.", *Cathet Cardiovasc Diagn*, 39, pp. 355-363.
34. Burke,R.P. (1994), "Video-assisted thoracoscopic surgery for patent ductus arteriosus.", *Pediatrics*, 93, pp. 823-825.
35. Cambier,P.A., Kirby,W.C., Wortham,D.C. and Moore,J.W. (1992), "Percutaneous closure of the small (less than 2.5 mm) patent ductus arteriosus using coil embolization.", *Am-J-Cardiol.*, 69, pp. 815-816.
36. Campbell,F.E., Thomas,W.P., Miller,S.J., Berger,D. and Kittleson,M.D. (2006), "Immediate and late outcomes of transarterial coil occlusion of patent ductus arteriosus in dogs", *J Vet Intern Med*, 20, pp. 83-96.
37. Campbell,M. (1968), "Natural history of persistent ductus arteriosus", *Br. Heart J.*, 30, pp. 4-13.
38. Carey,L.M., Vermilion,R.P., Shim,D., Lloyd,T.T., Beekman,R.H. and Ludomirsky,A. (1996), "Pulmonary artery size and flow disturbances after patent ductus arteriosus coil occlusion", *Am J Cardiol.*, 78, pp. 1307-1310.
39. Celiker,A., Aypar,E., Karagoz,T., Dilber,E. and Ceviz,N. (2005), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with Nit-Occlud coils", *Catheter Cardiovasc Interv*, 65, pp. 569-576.
40. Chamie,F., Pereira,S.d., Sbaffi,F., Serra,J.A. and de Athayde,J.G. (1996), "Patent ductus Arteriosus closure with Gianturco coils", *Arq. Bras. Cardiol.*, 67, pp. 23-27.
41. Chee,A.K., Heng,J.T. and Wong,K.Y. (1998), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using detachable spring coils.", *Singapore.Med.J*, 39, pp. 64-68.
42. Cheung,Y., Leung,M.P. and Chau,K. (2001), "Transcatheter closure of persistent arterial ducts with different types of coils", *Am Heart J*, 141, pp. 87-91.

-
43. Cheung,Y.F., Leung,M.P. and Chau,K.T. (1997), "Early implantation of multiple spring coils for severe haemolysis after incomplete transcatheter occlusion of persistent arterial duct.", *Heart*, 77, pp. 477-478.
44. Chotigeat,U., Jirapapa,K. and Layangkool,T. (2003), "A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants", *J Med Assoc Thai.*, 86 Suppl 3, pp. S563-S569.
45. Chu,J.J., Chang,C.H., Lin,P.J., Liu,H.P., Tsai,F.C., Wu,D., Chiang,C.W., Lin,F.C. and Tan,P.P. (1997), "Video-assisted thoracoscopic operation for interruption of patent ductus arteriosus in adults", *Ann Thorac Surg*, 63, pp. 175-178.
46. Cooper,R., Weber,W. and Goodwin,J. (1992), "The surgical treatment of common congenital heart defects", *Vet Med*, 676-688.
47. Cornell,C.C., Kittleson,M.D., Della,T.P., Haggstrom,J., Lombard,C.W., Pedersen,H.D., Vollmar,A. and Wey,A. (2004), "Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs", *J Vet Intern Med*, 18, pp. 311-321.
48. Corti,L.B., Merkley,D., Nelson,O.L. and Ware,W.A. (2000), "Retrospective evaluation of occlusion of patent ductus arteriosus with hemoclips in 20 dogs", *J Am Anim Hosp Assoc*, 36, pp. 548-555.
49. Dalvi,B., Vora,A., Narula,D., Goyal,V., Ramakanthan,R. and Kulkarni,H. (1996), "Coil occlusion of a residual ductus arteriosus remaining after implantation of a buttoned device.", *Cathet Cardiovasc Diagn*, 39, pp. 52-54.
50. Daniels,C.J., Cassidy,S.C., Teske,D.W., Wheller,J.J. and Allen,H.D. (1998), "Reopening after successful coil occlusion for patent ductus arteriosus.", *J Am Coll.Cardiol.*, 31, pp. 444-450.
51. Darke,P.G.G. (1989), "Congenital heart disease in dogs and cats", *J Small Anim Pract*, 39, pp. 599-607.
52. De Wolf,D., Verhaaren,H. and Matthys,D. (1997), "Simultaneous delivery of two patent arterial duct coils via one venous sheath.", *Heart*, 78, pp. 201-202.
53. Detweiler,D.K. (1962), "Wesen und Häufigkeit von Herzkrankheiten bei Hunden", *Zbl.Vet.Anim.Pract.*, 9, pp. 317-356.
54. Ebeid,M.R., Gaymes,C.H., Smith,J.C., Braden,D.S. and Joransen,J.A. (2001), "Gianturco-Grifka vascular occlusion device for closure of patent ductus arteriosus", *Am J Cardiol*, 87, pp. 657-60, A11.
55. Eda,K., Ohtsuka,S., Seo,Y., Yamada,S., Ishiyama,M., Miyamoto,T., Horigome,H. and Yamaguchi,I. (2001), "Conservative treatment of hemolytic complication following coil embolization in two adult cases of patent ductus arteriosus", *Jpn Circ J*, 65, pp. 834-836.
56. Ekström,G. (1952), "The surgical treatment of patent ductus arteriosus. A clinical study of 290 cases", *Acta Chir Scand*, Suppl. 169.
57. El Sisi,A., Tofeig,M., Arnold,R., Peart,I., Kitchiner,D.J., Bu'Lock,F.A. and Walsh,K.P. (2001), "Mechanical occlusion of the patent ductus arteriosus with Jackson coils", *Pediatr.Cardiol*, 22, pp. 29-33.

-
58. Evangelista, J.K., Hijazi, Z.M., Geggel, R.L., Oates, E. and Fulton, D.R. (1997), "Effect of multiple coil closure of patent ductus arteriosus on blood flow to the left lung as determined by lung perfusion scans.", *Am J Cardiol.*, 80, pp. 242-244.
59. Everett, N.B. and Johnson, R.J. (1951), "A physiological and anatomical study of the closure of the ductus arteriosus in the dog", *Anat.Rec.*, 110, pp. 103-111.
60. Eyster, G.E., Eyster, J.T., Cords, G.B. and Johnston, J. (1976), "Patent Ductus Arteriosus in the Dog: Characteristics of Occurrence and Results of Surgery in One Hundred Consecutive Cases", *J Am Vet Med Assoc*, 168, pp. 435-438.
61. Eyster, G.E., Whipple, R.D., Evans, A.T., Hough, J.D. and Anderson, L.K. (1975), "Recanalized patent ductus arteriosus in the dog", *J.Small.Anim.Pract.*, 16, pp. 743-749.
62. Feldman, E.C. and Parent, J. (1979), "Patent ductus arteriosus in 2 adult dogs", *Mod.Vet.Pract.*, 60, pp. 23-27.
63. Fellows, C.G., Lerche, P., King, G. and Tometzki, A. (1998), "Treatment of patent ductus arteriosus by placement of two intravascular embolisation coils in a puppy", *J Small Anim Pract*, 39, pp. 196-199.
64. Fisher, R.G., Moodie, D.S., Sterba, R. and Gill, C.C. (1986), "Patent ductus arteriosus in adults--long-term follow-up: nonsurgical versus surgical treatment.", *J-Am-Coll.-Cardiol.*, 8, pp. 280-284.
65. Forster, R. (1993), "Thoracoscopic clipping of patent ductus arteriosus in premature infants", *Ann.Thorac.Surg.*, 56, pp. 1418-1420.
66. Fox, P.R., Betsy, R.B. and Sommer, R.J. (1998), "Nonsurgical Transcatheter Coil Occlusion of Patent Ductus Arteriosus in two Dogs using a Preformed Nitinol Snare Delivery Technique", *J Vet Intern Med*, 12, pp. 182-185.
67. French, A., Martin, M., Van Israel, N., Tometzki, A. and Wilson, N. (2001), "Gianturco coil implantation for the treatment of patent ductus arteriosus in 37 dogs and one cat", *Proc 11th ESVIM Congress 05-08.09.2001, Dublin, Ireland*, 134-135.
68. Galal, M.O., von Sinner, W., al-Fadley, F., Solymar, L., Bulbul, Z., Boecker, J. and Fawzy, M.E. (1999), "Radiographic characteristics of Cook detachable and Gianturco coils as well as clinical results of transcatheter closure of the patent ductus arteriosus", *Z.Kardiol.*, 88, pp. 1006-1014.
69. Gamboa, R., Mollon, F.P., Rios-Mendez, R.E., Arroyo, G.M., Fogel, A. and Villa, D.M. (2007), "[Patent ductus arteriosus closure using a new device: the Nit-Occlud device]", *Rev Esp.Cardiol*, 60, pp. 445-448.
70. Gerlach, K., Skrodzki, M. and Trautvetter, E. (1988), "Kongenitale Anomalien des Aortenbogens beim Hund (I)", *Kleintierpraxis*, 33, pp. 355-363.
71. Gianturco, C., Anderson, J.H. and Wallace, A. (1975), "Mechanical devices for arterial occlusion", *Am.J.Roentgenol.*, 124, pp. 428-435.
72. Gillespie, M.J., Golden, A., Sivarajan, V.B. and Rome, J.J. (2006), "Transcatheter closure of patent ductus venosus with the Amplatzer vascular plug in twin brothers", *Pediatr Cardiol*, 27, pp. 142-145.

-
73. Gittenberger,d.G., Strengers,J.L., Mentink,M., Poelmann,R.E. and Patterson,D.F. (1985), "Histologic studies on normal and persistent ductus arteriosus in the dog", *J Am Coll.Cardiol.*, 6, pp. 394-404.
74. Glaus,T.M., Berger,F., Ammann,F.W., Klowski,W., Ohlert,S., Boller,M., Kastner,S., Reusch,C.E. and Sisson,D. (2002), "Closure of large patent ductus arteriosus with a self-expanding duct occluder in two dogs", *J Small Anim Pract*, 43, pp. 547-550.
75. Glaus,T.M., Gardelle,O., Bass,M. and Kiowski,W.K. (1999), "Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli bei zwei Hunden mittels transarterieller Coil-Embolisation", *Schweiz Arch Tierheilk*, 141, pp. 191-194.
76. Glaus,T.M., Martin,M., Boller,M., Stafford,J.M., Kutter,A., Fluckiger,M. and Tofeig,M. (2003), "Catheter closure of patent ductus arteriosus in dogs: variation in ductal size requires different techniques", *J Vet Cardiol*, 5, pp. 7-12.
77. Goodwin,J.K. and Lombard,C.W. (1992), "Patent Ductus Arteriosus in Adult Dogs: Clinical Features of 14 Cases", *JAAHA.*, 28, pp. 349-354.
78. Goyal,V.S., Fulwani,M.C., Ramakantan,R., Kulkarni,H.L. and Dalvi,B.V. (1999), "Follow-up after coil closure of patent ductus arteriosus", *Am J Cardiol*, 83, pp. 463-6, A10.
79. Grabitz,R.G. (1998), "Der interventionelle Verschluss des persistierenden Ductus Arteriosus", *Habilitationsschrift RWTH, Aachen*,
80. Grabitz,R.G., Freudenthal,F., Sigler,M., Le,T.P., Boosfeld,C., Handt,S. and von Bernuth,G. (1998), "Double-helix coil for occlusion of large patent ductus arteriosus: evaluation in a chronic lamb model", *J Am Coll.Cardiol*, 31, pp. 677-683.
81. Grifka,R.G. and Jones,T.K. (2000), "Transcatheter Closure of Large PDA Using 0.052 Gianturco Coils: Controlled Delivery Using a Bioptome Catheter Through a 4 French Sheath", *Catheter.Cardiovasc.Interv.*, 49, pp. 301-306.
82. Grifka,R.G., Miller,M.W., Frischmeyer,K.J. and Mullins,C.E. (1996), "Transcatheter Occlusion of a Patent Ductus Arteriosus in a Newfoundland Puppy Using the Gianturco-Grifka Vascular Occlusion Device", *J Vet Intern Med*, 10, pp. 42-44.
83. Grifka,R.G., Mullins,C.E., Gianturco,C., Nihill,M.R., O'Laughlin,M.P., Slack,M.C., Clubb,F.J. and Myers,T.J. (1995), "New Gianturco-Grifka vascular occlusion device. Initial studies in a canine model.", *Circulation*, 91, pp. 1840-1846.
84. Grifka,R.G., Vincent,J.A., Nihill,M.R., Ing,F.F. and Mullins,C.E. (1996), "Transcatheter patent ductus arteriosus closure in an infant using the Gianturco-Grifka Vascular Occlusion Device", *Am J Cardiol*, 78, pp. 721-723.
85. Gross,R.E. and Hubbard,J.P. (1939), "Surgical ligation of a patent ductus arteriosus", *J.Am.Med.Assoc.*, 112, pp. 729-731.
86. Gross,R.E. and Longino,L.A. (1951), "The patent ductus arteriosus. Observations from 412 surgically treated cases", *Circulation*, 3, pp. 125-137.

87. Hamlin,R. (2001), "About the State of the Art Lecture of the last ESVIM-Meeting, Neuchatel 2000", *J. Vet. Cardiol.*, 3, pp. 5.
88. Hays,M.D., Hoyer,M.H. and Glasow,P.F. (1996), "New forceps delivery technique for coil occlusion of patent ductus arteriosus", *Am J Cardiol*, 77, pp. 209-211.
89. Henrich,E., Hassdenteufel,E., Hildebrandt,N., Fischer,C. and Schneider,M. (2008), "Transvenous coil embolization of patent ductus arteriosus in small dogs", *J Vet Int Med*, 22, pp. 720.
90. Henry,G., Danilowicz,D. and Verma,R. (1996), "Severe hemolysis following partial coil-occlusion of patent ductus arteriosus", *Cathet Cardiovasc Diagn*, 39, pp. 410-412.
91. Hijazi,Z.M. and Geggel,R.L. (1994), "Results of anterograde transcatheter closure of patent ductus arteriosus using single or multiple Gianturco coils.", *Am-J-Cardiol.*, 74, pp. 925-929.
92. Hijazi,Z.M. and Geggel,R.L. (1996), "Transcatheter closure of large patent ductus arteriosus (or = 4 mm) with multiple Gianturco coils: immediate and mid-term results.", *Heart*, 76, pp. 536-540.
93. Hijazi,Z.M. and Geggel,R.L. (1997), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using coils", *Am J Cardiol.*, 79, pp. 1279-1280.
94. Hildebrandt,N. (2006), "Transvenöse Embolisation des persistierenden Ductus arteriosus (4,0 mm) mit einem singulären Coil beim Hund", *Dissertation, Justus-Liebig-Universität Giessen*,
95. Hofbeck,M., Bartolomaeus,G., Buheitel,G., Esser,R., Gravinghoff,L., Hoffmann,W., Kienast,W., Michel-Behnke,I., Scharabrine,E.G., Schranz,D., Schmaltz,A.A., Shakhov,B.E., Singer,H. and Lindinger,A. (2000), "Safety and efficacy of interventional occlusion of patent ductus arteriosus with detachable coils: a multicentre experience", *Eur.J Pediatr.*, 159, pp. 331-337.
96. Hogan,D.F., Green,H.W., III, Gordon,S. and Miller,M.W. (2004), "Transarterial coil embolization of patent ductus arteriosus in small dogs with 0.025-inch vascular occlusion coils: 10 cases", *J Vet Intern Med*, 18, pp. 325-329.
97. Hogan,D.F., Green,H.W., Sanders,R.A. and Goodwin,J.A. (2006), "Use of a peripheral vascular occlusion device for correction of patent ductus arteriosus in dogs", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, pp. 730.
98. Houston,A.B., Gnanapragasam,J.P., Lim,M.K., Doig,W.B. and Coleman,E.N. (1991), "Doppler ultrasound and the silent ductus arteriosus [see comments]", *Br.Heart J*, 65, pp. 97-99.
99. Hoyer,M.H. (2005), "Novel use of the Amplatzer plug for closure of a patent ductus arteriosus", *Catheter Cardiovasc Interv*, 65, pp. 577-580.
100. Huber,E. and Montavon,P. (1992), "Patent ductus arteriosus in a dog: modified method of double ligation", *Schw Arch Tierheilkunde*, 134, pp. 41-46.

-
101. Huggon,I.C. and Qureshi,S.A. (1997), "Is the prevention of infective endarteritis a valid reason for closure of the patent arterial duct? editorial; comment", *Eur.Heart J*, 18, pp. 364-366.
102. Hunt,G.B., Church,D.B., Malik,R. and Bellenger,C.R. (1990), "A retrospective analysis of congenital cardiac anomalies (1977-1989)", *Aus. Vet. Practit.*, 20, pp. 70-75.
103. Hunt,G.B., Simpson,D.J., Beck,J.A., Goldsmid,S.E., Lawrence,D., Pearson,M.R. and Bellenger,C.R. (2001), "Intraoperative hemorrhage during patent ductus arteriosus ligation in dogs", *Vet Surg*, 30, pp. 58-63.
104. Ing,F.F. and Bierman,F.Z. (1995), "Percutaneous transcatheter coil occlusion of the patent ductus arteriosus aided by the nitinol snare: further observations.", *Cardiovasc Intervent. Radiol.*, 18, pp. 222-226.
105. Ing,F.F., McMahon,W.S., Johnson,G.L., Vick,G.W. and Mullins,C.E. (1997), "Single therapeutic catheterization to treat coexisting coarctation of the aorta and patent ductus arteriosus", *Am J Cardiol*, 79, pp. 535-537.
106. Ing,F.F. and Sommer,R.J. (1999), "The snare-assisted technique for transcatheter coil occlusion of moderate to large patent ductus arteriosus: immediate and intermediate results", *J Am Coll Cardiol*, 33, pp. 1710-1718.
107. Ino,T., Nishimoto,K., Okubo,M. and Yabuta,K. (1998), "Recanalisation after coil embolisation of persistent ductus arteriosus", *Heart*, 79, pp. 308-310.
108. Jackson,W. and Henderson,R. (1979), "Ligature Placement in Closure of Patent Ductus Arteriosus", *J Am Anim Hosp Assoc*, 15, pp. 55-58.
109. Jaeggi,E.T., Fasnacht,M., Arbenz,U., Beghetti,M., Bauersfeld,U. and Friedli,B. (2001), "Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus with a single device technique: comparison between the Cook detachable coil and the Rashkind umbrella device", *Int.J Cardiol.*, 79, pp. 71-76.
110. Kapoor,A., Radhakrishnan,S. and Shrivastava,S. (1996), "Severe intravascular haemolysis following coil occlusion of patent ductus arteriosus.", *Indian Heart J*, 48, pp. 173-174.
111. Kienle,R.D.(1998), "Cardiac Catheterization", in *Small Animal Cardiovascular Medicine*, Kittleson,M.D. and Kienle,R.D., Eds.), ed. St. Louis, Mosby, Inc.
112. Kittleson,M.D.(1998), "Patent Ductus Arteriosus", in *Small Animal Cardiovascular Medicine*, Kittleson,M.D. and Kienle,R.D., Eds.), ed. St. Louis, Mosby, Inc.
113. Knight,D.H., Patterson,D.F. and Melbin,J. (1973), "Constriction of the fetal ductus arteriosus induced by oxygen, acteylcholine, and norepinephrine in normal dogs and those genetically predisposed to persistent patency", *Circulation*, 47, pp. 127-132.
114. Krichenko,A., Benson,L.N., Burrows,P., Moes,C.A., McLaughlin,P. and Freedom,R.M. (1989), "Angiographic classification of the isolated, persistently patent

ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion.", *Am J Cardiol*, 63, pp. 877-880.

115. Kuhn,M.A. and Latson,L.A. (1995), "Transcatheter embolization coil closure of patent ductus arteriosus--modified delivery for enhanced control during coil positioning", *Cathet.Cardiovasc Diagn.*, 36, pp. 288-290.

116. Kumar,R.K., Krishnan,M.N., Venugopal,K., Sivakumar,K. and Anil,S.R. (2001), "Biopptome-assisted simultaneous delivery of multiple coils for occlusion of the large patent ductus arteriosus", *Catheter Cardiovasc Interv*, 54, pp. 95-100.

117. Laborde,F., Folliguet,T., Batisse,A., Dibie,A., da Cruz,E. and Carbognani,D. (1996), "Closure of patent ductus arteriosus by video thoracoscopy in 282 children", *Arch.Mal.Coeur.Vaiss.*, 89, pp. 547-551.

118. Laborde,F., Folliguet,T., Batisse,A., Dibie,A., da-Cruz,E. and Carbognani,D. (1995), "Video-assisted thoracoscopic surgical interruption: the technique of choice for patent ductus arteriosus. Routine experience in 230 pediatric cases", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 110, pp. 1681-1684.

119. Laborde,F., Noirhomme,P., Karam,J., Batisse,A., Bourel,P. and Saint,M.O. (1993), "A new video-assisted thoracoscopic surgical technique for interruption of patent ductus arteriosus in infants and children [see comments]", *J Thorac.Cardiovasc Surg.*, 105, pp. 278-280.

120. Leslie,J., Lindsay,W. and Amplatz,K. (1977), "Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: an experimental study", *Invest.Radiol.*, 12, pp. 142-145.

121. Liang,C.D., Wu,C.J., Fang,C.Y., Ko,S.F. and Wu,Y.T. (2001), "Retrograde transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus: preliminary experience in Gianturco coil technique without heparinization", *J Invasive Cardiol*, 13, pp. 31-35.

122. Liska,W.D. and Tilley,L.P. (1979), "Patent ductus arteriosus", *Vet.Clin.North Am Small.Anim.Pract.*, 9, pp. 195-206.

123. Liu,C., Shiraishi,H., Kikuchi,Y. and Yanagisawa,M. (1996), "Effectiveness of a thermal shape-memory patent ductus arteriosus occlusion coil", *Am Heart J*, 131, pp. 1018-1023.

124. Lloyd,T.R. (1997), "Pediatric cardiology outcomes research using an intervention-specific registry: The PDA coil registry", *Progress in Pediatric Cardiology*, 7, pp. 91-95.

125. Lloyd,T.R. (2009), "PDA Coil Registry 2009: Data Summary and Statistical Information", <http://www.med.umich.edu/pdc/pdacoil/data.htm>,

126. Lloyd,T.R. and Beekman,R.H. (1994), "Clinically silent patent ductus arteriosus [letter; comment]", *Am-Heart-J.*, 127, pp. 1664-1665.

127. Lloyd,T.R., Fedderly,R., Mendelsohn,A.M., Sandhu,S.K. and Beekman,R.H. (1993), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with Gianturco coils.", *Circulation.*, 88, pp. 1412-1420.

128. Magee,A.G., Huggon,I.C., Seed,P.T., Qureshi,S.A. and Tynan,M. (2001), "Transcatheter coil occlusion of the arterial duct; results of the European Registry", *Eur.Heart J*, 22, pp. 1817-1821.
129. Martin,M.W.S. (2004), "PDA occlusion: Practical experiences with coils, occluders etc", *Proc. 14th ECVIM-CA Congress Barcelona*, 33-34.
130. Martin,M.W.S., Clutton,R.E., Haig,A.L., Godman,M., Luis,F., V and Darke,P.G.G. (1992), "Closure of patent ductus arteriosus by a catheterisation technique using a Rashkind occluder", *Proceedings of BSAVA Congress, Birmingham*,
131. Masura,J., Walsh,K.P., Thanopoulous,B., Chan,C., Bass,J., Goussous,Y., Gavora,P. and Hijazi,Z.M. (1998), "Catheter closure of moderate- to large-sized patent ductus arteriosus using the new Amplatzer duct occluder: immediate and short-term results", *J Am Coll Cardiol*, 31, pp. 878-882.
132. Miller,M.W., Bonagura,J.D., Meurs,L.M., and Lehmkuhl,L.B. (1995) *Proc 13th Ann Vet Forum ACVIM* :(Abstract)
133. Miller,M.W., Gordon,S.G., Saunders,A.B., Arsenault,W.G., Meurs,K.M., Lehmkuhl,L.B., Bonagura,J.D. and Fox,P.R. (2006), "Angiographic classification of patent ductus arteriosus morphology in the dog", *J Vet Cardiol*, 8, pp. 109-114.
134. Miller,M.W., Meurs,K.M., Gordon,S.G., and Spangler,E.A. (1999) *Proc 17th Ann Vet Forum ACVIM, 1999, Chicago* 713(Abstract)
135. Miller,M.W., Meurs,K.M., Gordon,S.G., and Spangler,E.A. (2000) *Proc 18th Ann Vet Forum ACVIM, 25.-28.5.2000, Seattle* (Abstract)
136. Miller,M.W., Stepien,R.L., Meurs,K.M. and et al. (1994), "Echocardiographic assesement of patent ductus arteriosus (PDA) after occlusion", *Proc Ann Vet Med Forum ACVIM*, 305.
137. Moore,J.W. (1995), "Repeat use of occluding spring coils to close residual patent ductus arteriosus.", *Cathet Cardiovasc Diagn*, 35, pp. 172-175.
138. Moore,J.W. and Boosfeld,C. (1999), "DuctOcclud (R) - Implant for transcatheter closure of patent Ductus Arteriosus", *Biomedizinische Technik*, 44, pp. 46-51.
139. Moore,J.W. and Boosfeld,C. (1999), "The Duct-Occlud device for closure of patent ductus arteriosus", *Journal of Interventional Cardiology*, 12, pp. 65-71.
140. Moore,J.W., DiMeglio,D., Javois,A.P., Takahashi,M., Berdjis,F. and Cheatham,J.P. (2001), "Results of the phase I food and drug administration clinical trial of duct-occlud device occlusion of patent ductus arteriosus", *Catheter Cardiovasc Interv*, 52, pp. 74-78.
141. Moore,J.W., George,L., Kirkpatrick,S.E., Mathewson,J.W., Spicer,R.L., Uzark,K., Rothman,A., Cambier,P.A., Slack,M.C. and Kirby,W.C. (1994), "Percutaneous closure of the small patent ductus arteriosus using occluding spring coils", *J Am Coll.Cardiol.*, 23, pp. 759-765.

-
142. Moore, J.W., Schneider, D.J. and DiMeglio, D. (2001), "The duct-occlud device: design, clinical results, and future directions", *J Interv Cardiol*, 14, pp. 231-237.
143. Munayer Calderon, J.E., Aldana Perez, T., Lazaro Castillo, J.L., Luis Miranda, R., Ramirez Reyes, H., Amaya Hernandez, A. and Carpio Hernandez, J.C. (2005), "[Patent ductus arteriosus closure with a Nit-Occlud device. Experience with 13 cases]", *Arch Cardiol Mex*, 75, pp. 408-412.
144. Musewe, N.N., Benson, L.N., Smallhorn, J.F. and Freedom, R.M. (1989), "Two-dimensional echocardiographic and color flow Doppler evaluation of ductal occlusion with the Rashkind prosthesis.", *Circulation.*, 80, pp. 1706-1710.
145. Nguyenba, T.P. and Tobias, A.H. (2008), "Minimally invasive per-catheter patent ductus arteriosus occlusion in dogs using a prototype duct occluder", *J Vet Intern Med*, 22, pp. 129-134.
146. Oho, S., Ishizawa, A., Koike, K., Kobayashi, T., Nakanishi, T., Momma, K., Ino, T., Nishimoto, K., Ohkubo, M., Ono, Y., Kamiya, T., Akagi, T. and Kato, H. (1998), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with a new detachable coil system (DuctOcclud): a multicenter clinical trial", *Jpn Circ J*, 62, pp. 489-493.
147. Oliveira, P., Domenech, O., Silva, J., Laynes, E. and Bussadori, C. (2009), "Percutaneous closure of patent ductus arteriosus with amplatz canine duct occluder in 46 dogs: outcome and prognostic survival factors", *Proc of the 19th ECVIM-CA Congress 8.-10.09.2009, Porto, Portugal*, 217.
148. Owada, C.Y., Teitel, D.F. and Moore, P. (1997), "Evaluation of Gianturco coils for closure of large (> or = 3.5 mm) patent ductus arteriosus", *J Am Coll. Cardiol.*, 30, pp. 1856-1862.
149. Panagopoulos, P.H., Tatoes, C.J., Aberdeen, E., Waterson, D.J. and Bonham-Carter, R.E. (1971), "Patent ductus arteriosus in infants and children: a review of 936 operations (1946 - 1969)", *Thorax*, 26, pp. 137-144.
150. Patterson, D.F. (1968), "Epidemiologic and Genetic Studies of Congenital Heart Disease in the Dog", *Circ.Res.*, 23, pp. 171-202.
151. Patterson, D.F., Pyle, R.L., Buchanan, J.W., Trautvetter, E. and Abt, D.A. (1971), "Hereditary PDA and its sequelae in the dog", *Circ.Res.*, 29, pp. 1-13.
152. Podnar, T. and Masura, J. (1997), "Percutaneous closure of patent ductus arteriosus using special screwing detachable coils", *Cathet. Cardiovasc Diagn.*, 41, pp. 386-391.
153. Podnar, T. and Masura, J. (1999), "Transcatheter occlusion of residual patent ductus arteriosus after surgical ligation", *Pediatr. Cardiol*, 20, pp. 126-130.
154. Porstmann (1967), "Der Verschluss des Ductus arteriosus persistens ohne Thorakotomie", *Thoraxchirurgie.*, 15, pp. 199-203.
155. Pyle, R.L. (1971), "Patent ductus arteriosus in an aged dog", *J Am Vet. Med. Assoc.*, 158, pp. 202-207.

156. Raaijmakers,B., Nijveld,A., van Oort,A., Tanke,R. and Daniels,O. (1999), "Difficulties generated by the small, persistently patent, arterial duct", *Cardiol Young.*, 9, pp. 392-395.
157. Rao,P.S. (1996), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus: which method to use and which ductus to close/ editorial; comment", *Am Heart J*, 132, pp. 905-909.
158. Rao,P.S., Balfour,I.C. and Chen,S. (1997), "Effectiveness of five-loop coils to occlude patent ductus arteriosus", *Am J Cardiol.*, 80, pp. 1498-1501.
159. Rao,P.S., Kim,S.H., Choi,J.Y., Rey,C., Haddad,J., Marcon,F., Walsh,K. and Sideris,E.B. (1999), "Follow-up results of transvenous occlusion of patent ductus arteriosus with the buttoned device", *J Am Coll.Cardiol.*, 33, pp. 820-826.
160. Richter,C. (2000), "Weiterentwicklung der Spiralfedertechnik für den interventionellen Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus botalli im Vergleich - die neuen Typen "Reinforced" und "S-Reinforced" der DuctOcclud SpiralCoil", *Dissertation Zentrum für Kinderheilkunde, Universität Bonn*,
161. Roberts,P., Adwani,S., Archer,N. and Wilson,N. (2007), "Catheter closure of the arterial duct in preterm infants", *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 92, pp. 248-250.
162. Saunders,J.H., Snaps,F.R., Peeters,D., Trotteur,G. and Dondelinger,R.F. (1999), "Use of a balloon occlusion catheter to facilitate transarterial coil embolisation of a patent ductus arteriosus in two dogs", *Vet Rec.*, 145, pp. 544-546.
163. Schneider M. Die Coil-Embolisation des persistierenden Ductus arteriosus. 2002. Habilitationsschrift Justus-Liebig-Universität Giessen. (GENERIC)
Ref Type: Thesis/Dissertation
164. Schneider,M., Schneider,I. and Neu,H. (1998), "Möglichkeiten der Sonographie in der Diagnostik häufiger Herzmißbildungen beim Hund", *Tierärztl Prax*, 26(K), pp. 170-179.
165. Schneider,M., Hagel,K.-H., Schneider,I. and Neu,H. (1996), "Transvenöse coil-embolisation zum Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus (Botalli) bei einem Hund", *Kleintierpraxis.*, 41, pp. 685-691.
166. Schneider,M., Hildebrandt,N., Schweigl,T., Schneider,I., Hagel,K.H. and Neu,H. (2001), "Transvenous embolization of small patent ductus arteriosus with single detachable coils in dogs", *J Vet Intern Med*, 15, pp. 222-228.
167. Schneider,M., Schneider,I., Hildebrandt,N. and Wehner,M. (2003), "Percutaneous angiography of Patent Ductus Arteriosus in dogs: techniques, results and implications for intravascular occlusion", *J Vet Cardiol*, 5, pp. 21-27.
168. Schnorr,B. (1996) Embryologie der Haustiere, Enke, Stuttgart.
169. Schrader,R. and Kadel,C. (1993), "Persistent ductus arteriosus--is closure indicated also in asymptomatic adults with small ductus and minor shunt?", *Z.Kardiol.*, 82, pp. 563-567.

170. Sharafuddin,M.J., Gu,X., Titus,J.L., Sakinis,A.K., Pozza,C.H., Coleman,C.C., Cervera-Ceballos,J.J., Aideyan,O.A. and Amplatz,K. (1996), "Experimental evaluation of a new self-expanding patent ductus arteriosus occluder in a canine model", *J Vasc.Interv.Radiol.*, 7, pp. 877-887.
171. Shim,D., Fedderly,R.T., Beekman,R.H., Ludomirsky,A., Young,M.L., Schork,A. and Lloyd,T.R. (1996), "Follow-up of coil occlusion of patent ductus arteriosus", *J Am Coll Cardiol*, 28, pp. 207-211.
172. Shim,D., Wechsler,D.S., Lloyd,T.R. and Beekman,R.H. (1996), "Hemolysis following coil embolization of a patent ductus arteriosus.", *Cathet Cardiovasc Diagn*, 39, pp. 287-290.
173. Singh,T.P., Morrow,W.R., Walters,H.L., Vitale,N.A. and Hakimi,M. (1997), "Coil occlusion versus conventional surgical closure of patent ductus arteriosus", *Am J Cardiol.*, 79, pp. 1283-1285.
174. Sinnreich,B. and Häusler,H.-J. (2000), "Mechanische hämolytische Anämie nach inkomplettem interventionellen Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus", *Monatsschr.Kinderheilkd.*, 148, pp. 891-894.
175. Sisson,D. (1999), "Patent ductus arteriosus closure in dogs using the Amplatzer Duct Occluder", *Proc 17th Ann Vet Forum ACVIM*, 125-126.
176. Sisson,D. (2003), "Use of a self-expanding occluding stent for nonsurgical closure of patent ductus arteriosus in dogs", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223, pp. 999-1005.
177. Smith,P.J. and Martin,M.W. (2007), "Transcatheter embolisation of patent ductus arteriosus using an Amplatzer vascular plug in six dogs", *J Small Anim Pract*, 48, pp. 80-86.
178. Snaps,F.R., McEntee,K., Saunders,J.H. and Dondelinger,R.F. (1995), "Treatment of patent ductus arteriosus by placement of intravascular coils in a pup", *J Am Vet Med Assoc*, 207, pp. 724-725.
179. Sommer,R.J., Gutierrez,A., Lai,W.W. and Parness,I.A. (1994), "Use of preformed nitinol snare to improve transcatheter coil delivery in occlusion of patent ductus arteriosus.", *Am-J-Cardiol.*, 74, pp. 836-839.
180. Sorensen,K.E., Kristensen,B. and Hansen,O.K. (1991), "Frequency of occurrence of residual ductal flow after surgical ligation by color-flow mapping", *Am J Cardiol.*, 67, pp. 653-654.
181. Stokhof,A., Sreeram,N., A. and Wolvekamp,W.Th.C. (2000), "Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus Using Occluding Spring Coils", *J Vet Intern Med*, 14, pp. 452-455.
182. Strozzi,M., Sutlic,Z., Drinkovic,N., Sesto,M. and Sokolic,J. (1993), "The patent ductus arteriosus as a source of recurrent peripheral embolisations.", *Acta Med.Croatica.*, 47, pp. 101-102.

183. Su,P.H., Chen,J.Y., Su,C.M., Huang,T.C. and Lee,H.S. (2003), "Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants", *Pediatrics International*, 45, pp. 665-670.
184. Suda,K. and Matsumura,M. (2003), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus using tornado platinum coils", *Pediatr Int*, 45, pp. 45-48.
185. Swensson,R.E., Valdez-Cruz,L.M., Sahn,D.J., Sherman,F.S., Chung,K.J., Scacnelli,S. and Hagen-Ansert,S. (1986), "Real-time Doppler color flow mapping for detection of patent ductus arteriosus", *J Am Coll.Cardiol.*, 8, pp. 1105-1112.
186. Tanaka,R., Hoshi,K., Nagashima,Y., Fujii,Y. and Yamane,Y. (2001), "Detachable coils for occlusion of patent ductus arteriosus in 2 dogs", *Vet Surg*, 30, pp. 580-584.
187. Tanaka,R., Nagashima,Y., Hoshi,K. and Yamane,Y. (2001), "Supplemental embolization coil implantation for closure of patent ductus arteriosus in a beagle dog", *J Vet Med Sci*, 63, pp. 557-559.
188. Tanaka,R., Soda,A., Saida,Y., Sugihara,K., Takashima,K., Shibazaki,A. and Yamane,Y. (2007), "Evaluation of the efficacy and safety of coil occlusion for patent ductus arteriosus in dogs", *J Vet Med Sci*, 69, pp. 857-859.
189. Teunissen,G.H. (1973), "[Surgical treatment of patent ductus arteriosus in dogs]", *Tijdschr.Diergeneeskd.*, 98, pp. 770-776.
190. Thanopoulos,B.D., Hakim,F.A., Hiari,A., Goussous,Y., Basta,E., Zarayelyan,A.A. and Tsaousis,G.S. (2000), "Further experience with transcatheter closure of the patent ductus arteriosus using the Amplatzer duct occluder", *J Am Coll Cardiol*, 35, pp. 1016-1021.
191. Thilen,U. and Astrom-Olsson,K. (1997), "Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? see comments", *Eur.Heart J*, 18, pp. 503-506.
192. Tidholm,A. (1997), "Retrospective study of congenital heart defects in 151 dogs", *J Small Anim Pract*, 38, pp. 94-98.
193. Tometzki,A., Chan,K., De Giovanni,J., Houston,A., Martin,R., Redel,D., Redington,A., Rigby,M., Wright,J. and Wilson,N. (1996), "Total UK multi-centre experience with a novel arterial occlusion device (Duct Occlud pfm)", *Heart*, 76, pp. 520-524.
194. Tometzki,A.J., Arnold,R., Peart,I., Sreeram,N., Abdulhamed,J.M., Godman,M.J., Patel,R.G., Kitchiner,D.J., Bu'Lock,F.A. and Walsh,K.P. (1996), "Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus with Cook detachable coils", *Heart*, 76, pp. 531-535.
195. Tomita,H., Fuse,S., Akagi,T., Koike,K., Kamada,M., Kamiya,T., Momma,K., Ishizawa,A. and Chiba,S. (1997), "Coil occlusion for patent ductus arteriosus in Japan", *Jpn Circ J*, 61, pp. 997-1003.
196. Tomita,H., Fuse,S., Akagi,T., Matsumoto,Y., Murakami,Y., Shiraya,H., Koike,K., Kamada,M., Kamiya,T., Momma,K., Ishizawa,A. and Chiba,S. (1998),

"Hemolysis complicating coil occlusion of patent ductus arteriosus [see comments]", *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, 43, pp. 50-53.

197. Tomita,H., Fuse,S. and Chiba,S. (1998), "Stretched minimal diameter of the ductus and coil occlusion", *Acta Paediatr Jpn*, 40, pp. 453-456.

198. Tomita,H., Ono,Y., Miyazaki,A., Tanaka,T., Kimura,K. and Echigo,S. (2000), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus using a 0.052-inch coil-- immediate results", *Jpn.Circ.J*, 64, pp. 520-523.

199. Trippestad,A. and Efskind,L. (1972), "Patent ductus arteriosus: surgical treatment in 686 patients", *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*, 6, pp. 38-42.

200. Uzun,O., Dickinson,D., Parsons,J. and Gibbs,J.L. (1998), "Residual and recurrent shunts after implantation of Cook detachable duct occlusion coils", *Heart*, 79, pp. 220-222.

201. Uzun,O., Hancock,S., Parsons,J.M., Dickinson,D.F. and Gibbs,J.L. (1996), "Transcatheter occlusion of the arterial duct with Cook detachable coils: early experience", *Heart*, 76, pp. 269-273.

202. Van Israel,N., Dukes-McEwan,J. and French,A.T. (2003), "Long-term follow-up of dogs with patent ductus arteriosus", *Journal of Small Animal Practice*, 44, pp. 480-490.

203. Van Israel,N., French,A.T., Dukes-McEwan,J. and Corcoran,B.M. (2002), "Review of left-to-right shunting patent ductus arteriosus and short term outcome in 98 dogs", *Journal of Small Animal Practice*, 43, pp. 395-400.

204. Van Israel,N., French,A.T., Wotton,P.R. and Wilson,N. (2001), "Hemolysis associated with patent ductus arteriosus coil embolization in a dog", *J Vet Intern Med*, 15, pp. 153-156.

205. Wakao,Y., Awazu,T. and Fujii,Y. (2001), "Severe hemolysis with the coil embolization for the patent ductus arteriosus in a dog", *11th ESVIM Congress 05-08.09.2001, Dublin, Ireland*, 103.

206. Wallace,S., Gianturco,C., Anderson,J.H., Goldstei,N., Davis,L.J. and Bree,R.L. (1976), "Therapeutic vascular occlusion utilizing steel coil technique: clinical applications", *AJR Am J Roentgenol*, 127, pp. 381-387.

207. Warnes,C.A., Williams,R.G., Bashore,T.M., Child,J.S., Connolly,H.M., Dearani,J.A., del Nido,P., Fasules,J.W., Graham,T.P., Hijazi,Z.M., Hunt,S.A., King,M.E., Landzberg,M.J., Miner,P.D., Radford,M.J., Walsh,E.P. and Webb,G.D. (2008), "ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease", *Journal of the American College of Cardiology*, 52, pp. E1-E121.

208. Weber,H.S., Cyran,S.E., Gleason,M.M., White,M.G. and Baylen,B.G. (1996), "Transcatheter vascular occlusion of the small patent ductus arteriosus: an alternative method.", *Pediatr. Cardiol.*, 17, pp. 181-183.

209. Weirich (1978), "Late consequences of patent ductus arteriosus in the dog: a report of six cases", *JAAHA.*, 14, pp. 40-51.

-
210. Zeevi,B., Berant,M., Bar-Mor,G. and Blieden,L.C. (1996), "Percutaneous closure of small patent ductus arteriosus: comparison of Rashkind double-umbrella device and occluding spring coils", *Cathet Cardiovasc Diagn*, 39, pp. 44-48.
211. Zellers,T.M., Wylie,K.D. and Moake,L. (2000), "Transcatheter coil occlusion of the small patent ductus arteriosus (<4 mm): improved results with a "multiple coil-no residual shunt" strategy", *Catheter Cardiovasc Interv*, 49, pp. 307-313.
212. Zollikofer,C., Castaneda-Zuniga,W.R., Galliani,C., Rysavy,J.A., Tadavarthy,M., Formanek,A. and Amplatz,K. (1981), "A combination of Stainless Steel Coil and compressed Ivalon: A new technique for embolization of large arteries an arteriovenous fistulas", *Radiology*, 138, pp. 229-231.
213. Zucker,N., Quershi,S.A., Baker,E.J., Deverall,P.B. and Tynan,M. (1993), "Residual patency of the arterial duct after surgical ligation", *J Am Coll.Cardiol.*, 21, pp. 323A.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Schneider für die Möglichkeit, eine Dissertation auf dem Gebiet der Kardiologie anfertigen zu dürfen, sowie für die damit verbundene kardiologische Ausbildung und Betreuung.

Herrn Prof. Dr. R. Neiger möchte ich für die Begutachtung der Arbeit danken und für seine Hilfsbereitschaft und freundschaftliche Unterstützung während und nach meiner Zeit an der Klinik.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof.Dr. E.-G. Grünbaum für die freundliche Aufnahme in die Medizinische und Gerichtliche Veterinärklinik I (heute: Klinik für Kleintiere Innere Medizin und Chirurgie).

Ein großer Dank geht auch an alle Mitarbeiter der Klinik für Kleintiere, die mir freundschaftlich und hilfsbereit jederzeit zur Seite standen, allen voran Sonja, Christl, Stefi, Estelle und Esther. Danke für Eure Freundschaft.

Ein herzliches Dankeschön auch an meine Freundin Katrin Ziegenberg für die Korrektur der Arbeit und ihre Versuche, mir die Feinheiten der neuen Rechtschreibung zu vermitteln.

Meiner Familie, insbesondere meinem Mann und meiner Mutter, möchte ich für die Geduld, Unterstützung, den Zuspruch und die Motivation danken und für ihre Bereitschaft, mir in allen Lebenslagen zur Seite zu stehen.

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5595-0

