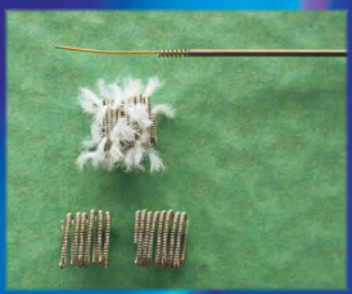
DIE COIL-EMBOLISATION DES GROßEN PERSISTIERENDEN DUCTUS ARTERIOSUS BEIM HUND MIT EINEM DOPPEL-HELIX COIL: VERGLEICH ZWEIER THROMBOGENER MATERIALIEN

NICOLA AUMANN



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 2008

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 2008

© 2008 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

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

www.doktorverlag.de

Klinik für Kleintiere
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Innere Medizin
Betreuer: PD Dr. Matthias Schneider

Die Coil-Embolisation des großen Persistierenden Ductus Arteriosus beim Hund mit einem Doppel-Helix Coil: Vergleich zweier thrombogener Materialien

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

eingereicht von

Nicola Aumann
Tierärztin aus Hofheim

Gießen 2008

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

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

Gutachter:

PD Dr. M. Schneider

Prof. Dr. J. Roth

Tag der Disputation:

03.04.2008

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig 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.

Meinen Eltern und Großeltern

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG 11

2. LITERATURÜBERSICHT ZUM GROßEN PDA (> 4,0 MM) 12

2.1 Der Persistierende Ductus arteriosus 12

2.1.1 Physiologie und Pathologie des Ductus arteriosus Botalli persistens .. 12

2.1.2 Vorkommen des PDA 12

2.1.3 Blutfluß durch den PDA 13

2.1.4 Klinik und Schweregradbeurteilung bei Patienten mit großem PDA 14

2.1.5 Einteilung der Ductus-Morphologie beim Hund und beim Menschen ... 15

2.2 Therapie des großen PDA (> 4,0 mm) 16

2.2.1 Indikation zum PDA-Verschluß 16

2.2.2 Spontanverschlüsse in Human- und Veterinärmedizin 17

2.2.3 Medikamentelle Therapie 17

2.2.4 Operative Therapie 18

2.2.5 Interventionelle Therapie 21

2.2.5.1 Schaum-Pfropf-Verschlüsse 22

2.2.5.2. Verschluß durch doppelseitige „Flicken“ 25

2.2.5.2.1 Rashkind double umbrella 25

2.2.5.2.2 Clamshell Septal Umbrella 27

2.2.5.2.3 Balloon Occluder 28

2.2.5.2.4 Adjustable Buttoned Device 28

2.2.5.3 Ballondilatierbare Verschlußsysteme 29

2.2.5.3.1 Constricted Stent Occluder 29

2.2.5.4 Verschluß durch Flußreduktion und/oder Induktion von Thrombosen 30

2.2.5.4.1 Nylon-Sack und Gianturco-Grifka-Vascular-Occlusion-Device 30

2.2.5.4.2 Tulip selbstexpandierender Occluder 31

2.2.5.4.3 Amplatz-PDA-Occluder = Amplatzer Duct Occluder (ADO) 32

2.2.5.4.4 Gianturco Coils und Modifikationen 36

2.2.5.4.4.1 Modifikationen der Coil-Applikation 37

2.2.5.4.5 COOK detachable Coils 37

2.2.5.4.6 Simultane Coilapplikation 38

2.2.5.4.7 Erhöhung der Coilstabilität 39
2.2.5.4.7.1 Gianturco-Coils der Stärke 0,052 39
2.2.5.4.7.2 Duct-Occlud-Device: Tornado-Systeme 40
2.2.5.4.7.3 Doppel-Helix Coil 41
2.2.5.4.8 Thrombogene Materialien 42

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN 45

3.1 Ziel der Studie 45

3.2 Material und Methoden 45
3.2.1 Patientenauswahl 45
3.2.2 Durchführung der Coil-Embolisation 47
3.2.2.1 Der Doppel-Helix Coil 47
3.2.2.2 Narkose 50
3.2.2.3 Diagnostisches Vorgehen 50
3.2.2.4 Coil-Embolisation 52
3.2.3 Weiteres Vorgehen 53
3.2.4 Statistische Auswertung 54

3.3 Ergebnisse 55
3.3.1 Ausgangsbefunde 55
3.3.1.1 Patientendaten 55
3.3.1.2 Voruntersuchungen (Anamnese, Auskultation, EKG, Echokardiographie) 56
3.3.2 Angiographie und hämodynamische Parameter 57
3.3.2.1 Ductus Morphologie und Dimension 58
3.3.2.2 Angiographischer Shunt-Grad und Shunt-Quotient 59
3.3.2.3 Pulmonalarterien Druckwerte 59
3.3.3 PDA-Embolisation 59
3.3.4 Elektrische Kardioversion des Vorhofflimmerns 60
3.3.5 Komplikationen 60
3.3.5.1 Rhythmusstörungen 60
3.3.5.2 Coil Dislokation 61
3.3.5.3 Obstruktion der Aorta descendens bzw. der linken Pulmonalarterie 63

3.3.6 Vergleich der beiden thrombogenen Materialien 63
3.3.6.1 Veränderungen kurz nach der Embolisation 64
3.3.6.2 Angiographischer Shunt-Grad 65
3.3.6.3 Shunt-Quotient 66
3.3.6.5 Druckwerte und Herzfrequenz 67
3.3.6.6 Shunt im Farb-Doppler und Auskultation 69
3.3.6.7 Mitralklappeninsuffizienz 70
3.3.6.8 Echokardiographische Parameter der Volumenbelastung 71
3.3.6.9 Echokardiographische Parameter der systolischen Funktion 74
3.3.6.10 Zusammenfassung der Veränderungen kurz nach der Coil Implantation 75
3.3.7 Veränderungen im Zeitraum der Folgeuntersuchungen 75
3.3.7.1 Shunt im Farb-Doppler und Auskultation 76
3.3.7.2 Mitralklappeninsuffizienz 77
3.3.7.3 Echokardiographische Parameter der Volumenbelastung 78
3.3.7.4 Echokardiographische Parameter der systolischen Funktion 80
3.3.7.5 Zusammenfassung der Veränderungen im Zeitraum der Folgeuntersuchungen 81
3.3.8 Klinischer Verlauf 81
3.3.9 Ergebnisse der Typ D Hunde 82

4. DISKUSSION 83

4.1 Material und Methoden 84
4.1.1 Patientenauswahl und -daten 84
4.1.2 Methodik des Eingriffes 85
4.1.2.1 Narkose-Regime 85
4.1.2.2 Embolisationssystem 85
4.1.2.3 Thrombogene Materialien 89
4.1.2.4 Wahl der benötigten Katheter und Zugänge 91
4.1.2.5 Kosten des Eingriffs 93

4.2 Ergebnisse 94
4.2.1 Angiographie und Shunt-Volumen 94
4.2.2 Implantationserfolg 95
4.2.3 Durchleuchtungszeiten 95

4.2.4 Komplikationen 96
4.2.5 Vergleich Kollagen gegen Polyester 98
4.2.5.1 Veränderung kurz nach der Implantation 98
4.2.5.2 Veränderungen im Laufe der Kontrolluntersuchungen 99
4.2.6 Vergleich zu anderen Systemen 101
4.2.6.1 Shunt-Quotient 101
4.2.6.2 Rest-Shuntrate 101
4.2.6.2.1 Studien beim Hund 101
4.2.6.2.2 Studien beim Mensch 102
4.2.6.2.3 Tierexperimentelle Studien 102
4.2.6.3 Echokardiographische Beurteilung der Volumenbelastung 103
4.2.6.4 Echokardiographische Beurteilung der Systolischen Funktion 103

4.3 Klinischer Erfolg 104

4.4 Grenzen der Studienaussage 104

4.5 Abschließende Bewertung 105

5. ZUSAMMENFASSUNG 106

Summary 108

Danksagung 126

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
ADO	Amplatzer Duct Occluder
Ao desc	Aorta descendens
BP	Blutdruck
d	diastolisch
DSH	Deutscher Schäferhund
FS	fractional shortening
HF	Herzfrequenz
I	Index
LA	linker Vorhof
LPA	linke Pulmonalarterie
LVD	linksventrikulärer Durchmesser
m	männlich
MI	Mitralinsuffiziens
mk	männlich kastriert
MPA	Pulmonalarterienstamm
MW	Mittelwert
n	Anzahl
n.d.	nicht durchgeführt
Nr.	Nummer
n.s.	nicht signifikant
p	Wahrscheinlichkeit
PA	Pulmonalarterie
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PON	Polski Owczarek Nizinny
PS	Pulmonalstenose
Q_p/Q_s	Shuntquotient
s	systolisch
SD	Standardabweichung
SIS	Small Intestine Submucosa
u.a.	unter anderem
V.	Vene
Vmax Ao	maximale Aortenflußgeschwindigkeit
w	weiblich
wk	weiblich kastriert
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Der persistierende Ductus Arteriosus Botalli (PDA) gehört zu den häufigsten kongenitalen Herzmissbildungen des Hundes. Bei ausbleibendem Verschluß kommt es zu schwerer klinischer Symptomatik und nicht selten zum frühzeitigen Tod des Patienten.

Als besondere Risikopatienten gelten sowohl human-[10] als auch veterinärmedizinisch[15] von jeher die Patienten mit einem großen PDA, da es bei ihnen viel rascher zu Dekompensationserscheinungen am Herzen kommt als bei Patienten mit kleinerem Shuntgefäß. Komplikationen in der Anästhesie und die Ruptur des Gefaesses waren die Ursachen für eine fast 40% Sterblichkeit von Hunden mit kongestiver Herzinsuffizienz, die einer chirurgischen Ligatur unterzogen wurden[15,39]. Bei den interventionellen Therapieverfahren gibt es zwar kein Risiko der Gefaessruptur, aber aufgrund der Größe des Gefaesses bestehen Probleme bei der sicheren Verankerung eines Implantates im Gefäß und bei dem ausreichenden Verschluß[50]. Das derzeit in der Humanmedizin verbreitete System[10] ist aufgrund der hohen Kosten beim Hund nicht routinemäßig einsetzbar[50]. Auch in der Humanmedizin wird nach kostengünstigeren Alternativen gesucht[101].

Ziel der vorliegenden Studie ist es, bei Patienten mit großem PDA (> 4,0 mm) ein neues Coilsystem zu prüfen. Des Weiteren sollen zwei verschiedene Materialien, Kollagen und Polyester, hinsichtlich ihrer thrombogenen Wirkung miteinander verglichen werden.

2. Literaturübersicht zum großen PDA (> 4,0 mm)

2.1 Der Persistierende Ductus arteriosus

2.1.1 Physiologie und Pathologie des Ductus arteriosus Botalli persistens

Der Ductus arteriosus Botalli entwickelt sich embryonal aus der linken 6. Kiemenbogenarterie[101,148]. Er stellt pränatal eine Kurzschlußverbindung zwischen dem Pulmonalarterienstamm und der Aorta descendens dar. Das oxigenierte Blut gelangt von der Plazenta nach Passage des rechten Herzens über den Ductus arteriosus Botalli direkt in den großen fetalen Kreislauf unter Umgehung der Lunge[12].

Beim gesunden Hund besteht die Ductuswand zu 98% aus glatter Muskulatur[17]. Das verbleibende Gewebe besteht aus verstreut liegenden subadventitialen Fasern, die sich mit kollagenem Gewebe der Adventitia verbinden. Als Reaktion auf die erhöhte arterielle Sauerstoffsättigung nach der Geburt kontrahiert sich die Muskulatur und das Gefäß verschließt sich innerhalb der ersten Minuten bis Stunden. Ein anatomischer Verschluß erfolgt durch Degeneration und Zytolyse der glatten Muskulatur innerhalb des ersten Lebensmonates. Es verbleiben die adventitial gelegenen elastischen Fasern und bilden das Ligamentum arteriosum[17,84].

Bei Patienten mit persistierendem Ductus arteriosus fehlt bereits fetal die glatte Muskulatur der Ductuswand zu unterschiedlichen prozentualen Anteilen und ist durch elastische Fasern ersetzt[17,18]. Dadurch unterbleibt die postnatale physiologische Kontraktur des Gefaesses und die embryonal angelegte Shuntverbindung um die Lunge bleibt bestehen. In der Humanmedizin wird von einem gehäuften Auftreten eines PDA bei zu früh geborenen Kindern mit Hypoxie berichtet[18]. Hier kommt es i.d.R. zu einem Spontanverschluß des PDA mit zunehmender Reife des Frühgeborenen[18].

2.1.2 Vorkommen des PDA

Ausgenommen von zu früh geborenen Kindern liegt die Häufigkeit eines PDA beim Menschen bei etwa 0,04–0,05%, entsprechend ca. 5-10% der angeborenen Herzerkrankungen[150].

Beim Hund ist der Persistierende Ductus Arteriosus neben der Subaortenstenose und der Pulmonalstenose eine der drei häufigsten angeborenen Herzmissbildungen[84]. In einer amerikanischen Studie hatten 0,31% der kardiologisch abzuklärenden Patienten einen PDA[84]. EYSTER et al. (1993) geben eine Häufigkeit von 0,13% aller lebendgeborenen Hundewelpen an[39].

Eine Rassedisposition besteht für den Deutschen Schäferhund, Miniatur- oder Zwergpudel, Englische Springer Spaniel, Pomeranians, Shetland Sheep Dogs, Rottweiler, Keeshounds, Miniaturschnauzer und Chihuahuas sowie den Amerikanischen Cocker Spaniel[84]. Studien u.a. im eigenen Haus deuten ebenfalls auf eine familiäre Disposition für den PON (Polski Owczarek Nizinny) hin[143].

Der Erbgang des PDA beim Hund ist nicht genau geklärt, man geht von einem polygenetischen Schwellenmodell mit hoher Heritabilität aus[18]. PATTERSON et al.[120] geben folgende Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines PDA an: Sind beide Elterntiere PDA-Träger, haben ca. 80% ihrer Nachkommen ebenfalls einen PDA. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines großen PDA liegt dabei wiederum bei 80%. Ist dagegen nur ein Elterntier erkrankt, zeigen nur ca. 20% der Nachkommen einen PDA und davon nur 33% einen großen PDA.

Die Erkrankung kommt beim weiblichen Geschlecht etwa zwei- bis dreimal häufiger vor[84].

2.1.3 Blutfluß durch den PDA

Geht man von einem tubulären Gefäß ohne Engstellenbildung aus, also von einem PDA Typ C nach der Einteilung von KRICHENKO et al.[86], entspricht der PDA größenmäßig annähernd der Aorta und der Pulmonalarterie, so dass er dem Blutfluß per se nur wenig Widerstand bietet[84].

Bei den 4 anderen PDA-Typen nach KRICHENKO et al.[86] hängt der Widerstand folglich von der Größe der minimalen Engstelle ab. Bei Hunden mit einem sehr großen PDA müßte der pulmonale Blutfluß ca. dem fünffachen des systemischen Flusses entsprechen, da der pulmonale Widerstand ein Fünftel des systemischen beträgt. Ein solches Shuntvolumen würde in kurzer Zeit in massivem Linksherzversagen und Tod enden. Da einige dieser Patienten ein gewisses Alter erreichen, scheint der pulmonale Gefäßwiderstand dieser

Patienten nach der Geburt nicht auf normale Werte abzufallen, sondern partiell erhöht zu bleiben[84].

Nähern sich pulmonaler und systemischer Widerstand immer mehr an, nimmt der Blutfluß durch den Ductus in links-rechts Richtung erst ab, bei weiterer Erhöhung des pulmonalen Widerstandes kommt es schließlich zur Shuntumkehr mit Rechts-Links-Shunt. Diese pathologische Gefäßwiderstandserhöhung kann angeboren oder erworben sein, die genaueren Mechanismen sind nicht bekannt[84]. Diese pathologische Lungengefäßwiderstandserhöhung ist zumindest beim Menschen zu einem gewissen Grad reversibel[130].

Umgekehrt belegt ein veterinärmedizinischer Fallbericht eine plötzlich auftretende Lungenhypertension nach dem Auftreten einer akuten nekrotisierenden Arteritis der Lunge. Dazu kam es innerhalb von 3 Wochen nach Diagnosestellung eines als stabil eingeschätzten PDA. Die Erkrankung führte trotz Not-Operation zum Tod des Tieres[46].

2.1.4 Klinik und Schweregradbeurteilung bei Patienten mit großem PDA

Abhängig von der Größe des PDA zeigen die Hunde eine Belastungsintoleranz und respiratorische Symptome unterschiedlichen Schweregrades und sind z.T. abgemagert.

Bei der klinischen Untersuchung eines Patienten mit großem PDA fällt ein hyperkinetischer Puls und ein lautes systolisch-diastolisches Herzgeräusch („Maschinengeräusch“) mit Punctum Maximum über der Pulmonalklappe, oftmals auch ein präkardiales Schwirren, auf. Bei zunehmender Dekompensation kommt es zu Lungenödem und Aszites[53].

Typische EKG-Befunde sind Sinustachykardie und High voltage, mitunter tritt Vorhofflimmern auf. Im Röntgen fallen oftmals eine Linksherzvergrößerung und eine Dilatation des Pulmonalarterienstammes, der Aorta und des linken Herzohres auf.

Typische Ultraschallbefunde dieser Patienten sind ein gesteigerter diastolischer linker Ventrikeldurchmesser (LVDD), ein erhöhter Abstand der Mitralklappe zum Septum (EPSS) und ein vergrößerter linker Vorhof. Des Weiteren finden sich häufig eine sekundäre Mitral- oder Pulmonalinsuffizienz[145,177]. Das erhöhte Schlagvolumen äußert sich in einer erhöhten aortalen

Blutströmungsgeschwindigkeit. Kleine und mittlere Ductus zeigen eine normale (<1,7 m/s) oder nur gering erhöhte Geschwindigkeit, während eine laminare Aortenströmung über 2,5 m/s auf ein sehr hohes Shuntvolumen hinweist[12,147].
Bei der Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung wird das Ausmaß der Dilatation des linken Herzens herangezogen. Berücksichtigt werden muß jedoch, dass diese Dilatation neben dem Shuntvolumen auch von der Dauer der Erkrankung und von Folgeerscheinungen wie z.B. einer sekundären Mitralinsuffizienz abhängig ist [147]. Der PDA selbst wird im Kurzachsenschnitt von links-parasternal auf Höhe der großen Gefäße als echoarmer Raum zwischen dem Pulmonalarterienstamm und der Aorta sichtbar. Einfacher darzustellen ist eine deutliche Turbulenz mittels Farb-Doppler im Pulmonalarterienstamm. Die direkte Ausmessung des PDA in der zweidimensionalen Echokardiographie liefert beim Hund gute Werte im Vergleich zur Angiographie[140,176].
Die Herz-Katheteruntersuchung ist in der PDA-Diagnostik selten erforderlich[84]. Sie wird im Rahmen eines interventionellen Verschlusses zur morphologischen Beurteilung des PDA und zum Ausschluß von Kombinationsmissbildungen durchgeführt. Darüber hinaus kann so ggf. eine pulmonale Hypertension festgestellt werden.

2.1.5 Einteilung der Ductus-Morphologie beim Hund und beim Menschen

Für die chirurgische Ligatur des PDA ist eine genaue Beurteilung der PDA-Morphologie und Größe nicht erforderlich, wohl aber für einen intravaskulären Verschluß. In der Humanmedizin wird hierfür i.d.R. die angiographische PDA-Typen-Klassifizierung nach KRICHENKO et al. (1989) angewendet und der minimale PDA-Durchmesser gemessen, um ein adequates Implantat wählen zu können[86]. Auch in der Veterinärmedizin ist diese Klassifizierung gut anwendbar[160] und wurde ebenfalls bereits im eigenen Haus mit gutem Erfolg angewendet[143].
Beim Menschen ist der PDA-Typ A (65%) die häufigste Form und ein Typ E-PDA (6%) eher selten[86]. Beim Hund hingegen dominiert der PDA Typ E, während der Typ A eher selten ist[99,143,160].
Für die morphologische Darstellung des PDA reicht eine laterolaterale Projektion i.d.R. aus. Dabei sollte die arterielle Kontrastmittelinjektion am

Ursprung der Aorta descendens und nicht im linken Ventrikel oder der Aorta ascendens erfolgen[12,143], da es sonst zur Überlagerung der Aorta ascendens mit der Ductusmündung in die Pulmonalarterie kommt.

Bei der PDA-Ausmessung in nur einer Ebene besteht allerdings die Gefahr, die tatsächliche Größe des PDA zu unterschätzen[2,78,145]. Aus diesem Grund wurde in einer Studie aus dem Jahr 1991 von BRIDGES et al.[14] die herkömmliche Meßmethode in latero-lateraler Projektion mit zwei anderen Darstellungsverfahren kombiniert. Zum einen wurde die Angiographie durch einen 11F Katheter in der Aorta descendens durchgeführt. Kam Kontrastmittel am Katheter vorbei, mußte die PDA-Engstelle mehr als 4,5 mm (entspricht einem 11F Katheter) betragen. Alternativ wurde zur Größenabschätzung der PDA mit einem Ballon geblockt. Zu beachten ist hierbei, dass durch einen Ballonverschluß die tatsächliche Engstelle wahrscheinlich überschätzt wird, da der Ballon auf die PDA-Wände einen gewissen Druck ausübt und so eine Dehnung erzeugt wird. Die Autoren raten zur Kombination der Ausmessung in latero-lateraler Projektion mit einer dieser beiden Methoden zur genaueren Ausmessung.

Mit zunehmender Erfahrung und technischer Weiterentwicklung auf dem Gebiet der kardialen Ultraschalldiagnostik wird in neueren Arbeiten auch mittels Echokardiographie eine Ausmessung des PDA angestrebt. VAN ISRAEL et al. erreichten in einer Studie von 2002[177] in einem Vergleich zwischen ultrasonographisch und angiographisch gemessener Engstelle eine Übereinstimmung bis auf 1 mm genau bei 19% und bis auf 2 mm genau bei 73 % der Patienten. SAUNDERS et al.[140] konnten eine größtmögliche Übereinstimmung der PDA-Dimensionen transoesophageal mit Farbdoppler im Vergleich zur Angiographie erzielen. In der transthorakalen Echokardiographie erfolgte sowohl mit CW- als auch mit Farbdoppler i.d.R. eine Überschätzung des PDA.

2.2 Therapie des großen PDA (> 4,0 mm)

2.2.1 Indikation zum PDA-Verschluß

Ein PDA mit großem Shuntvolumen sollte wegen der Gefahr einer progressiven Herzinsuffizienz verschlossen werden. Schon unmittelbar nach PDA-Verschluß

nimmt die röntgenologisch bestimmte Herzgröße ab. Gleiches gilt auch für den echokardiographisch gemessenen Durchmesser des linken Ventrikels und des linken Vorhofes[25]. Aber auch ein geringer Shunt bedeutet ein erhöhtes Risiko einer infektiösen Endokarditis oder Endarteritis beim Menschen (0,45% im Jahr)[158], das beim Hund allerdings deutlich seltener ist[25,53].

Ein Fallbericht über eine von einem kleinen PDA (Engstelle 0,3 mm) ausgehende Thrombose wurde von STROZZI et al.[161] beschrieben. Zusätzlich liegen Berichte über pathologische Änderungen des Lungengefäßwiderstandes vor[46,130].

Beim Menschen liegt die Sterblichkeit mit ca. 4% für die ersten 10 Lebensjahre deutlich niedriger als beim Hund. EYSTER et al. zeigten 1976 in einer Studie[39], dass 64% ihrer vierbeinigen Patienten im ersten Jahr nach Diagnosestellung ohne chirurgische Therapie verstarben. Auch VAN ISRAEL[175] fand bei Patienten mit PDA-Verschluß eine höhere Überlebenszeit als bei Patienten ohne Verschluß des PDA.

Der Verschluß des PDA zählt heute unter Kardiologen zu einem Routineeingriff. Die Prognose nach erfolgreichem Eingriff ist i.d.R. günstig, außer es bestehen bereits zu viele Folgeerscheinungen. Das Risiko eines Eingriffes bei stabilen Patienten ist minimal verglichen mit den Konsequenzen einer ausbleibenden Korrektur. Aus diesem Grund sollten diagnostizierte Patienten bald möglichst zum Verschluß des PDA beraten werden[39].

2.2.2 Spontanverschlüsse in Human- und Veterinärmedizin

Findet sich bei einem Kind jenseits des ersten Lebensjahres ein PDA, so liegt die Spontanverschlussrate bei lediglich 0,6 % pro Jahr[20]. Des Weiteren nimmt die Wahrscheinlichkeit eines Spontanverschlusses des PDA mit steigender Ductusgröße ab[137].

VOLLMAR[181] berichtete über einen Spontanverschluß des PDA beim Hund.

2.2.3 Medikamentelle Therapie

Indomethacin ist ein Prostaglandin-Syntethase-Hemmer und wird zum PDA-Verschluß bei frühgeborenen Kindern eingesetzt, bei denen es noch nicht zur Degeneration der glatten Muskulatur gekommen ist[17,43]. Durch eine Hemmung der Synthese vasodilatatorischer Prostaglandine soll eine Kontraktion der

Muskelzellen im Ductus ausgelöst werden. Die Diagnosestellung eines PDA erfolgt beim Hund meistens zum Zeitpunkt der ersten Impfung. Ein Einsatz von Indomethacin ist dann nicht mehr sinnvoll[17,84].

Humanmedizinisch werden auch andere Prostaglandin-Synthetase-Hemmer wie Ibuprofen verwandt, da es weniger gastrointestinale und renale Nebenwirkungen hat[17]. Sollte ein medikamenteller Verschluß beim Hund in Erwägung gezogen werden, muß die besondere Empfindlichkeit dieser Spezies auf Prostaglandin-Synthetase-Hemmer berücksichtigt werden.

2.2.4 Operative Therapie

Bei der operativen Therapie unterscheidet man die Ligatur des PDA von der Durchtrennung des Gefäßes. Der erste Fallbericht einer chirurgischen Ductusligatur bei einem Kind stammt von Gross und Hubbard aus dem Jahr 1938[65].

Beim erfahrenen Chirurgen liegt die Sterblichkeit für diesen Eingriff heute beim Menschen bei 1-2%. Prinzipiell sollte die Operation baldmöglichst durchgeführt werden, da die Komplikationsrate v.a. bezüglich intraoperativer Herzrhythmusstörungen mit zunehmender Dekompensation der Patienten steigt[15]. Veterinärmedizinische Studien geben die Sterblichkeit beim chirurgischen PDA-Verschluß mit ca. 5-11% der Patienten an[11,39,159]. In einer nicht-operierten Vergleichsgruppe starben 64% der Tiere innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung[39].

Gerade Patienten mit einem großen PDA zeigen meistens schon massive Folgeerscheinungen und sind somit als Risikopatienten zu werten[15,39]. So lag die Sterblichkeit bei den Patienten mit Vorhofflimmern und Mitralregurgitation zum Zeitpunkt des chirurgischen Verschlusses bei 50%[39]. In der Veterinärmedizin scheinen kleinere Hunderassen den Eingriff besser zu tolerieren[15,19,39] bezüglich Komplikationsrate und postoperativer Erholungszeit.

BUCHANAN[15] beschrieb 1968 auf dem Symposium für Thoraxchirurgie bei Hund und Katze einige Patienten, bei denen der Ductusdurchmesser nicht mit dem Alter oder der schwere der Erkrankung korrelierte. Der Autor vermutet in diesen Fällen eine Vergrößerung des ursprünglichen Gefäßes durch Dauerbelastung (hoher Fluß und Turbulenzen in Aorta und Pulmonalarterie). Im Gegensatz dazu konnten aber auch Patienten gefunden werden, deren

tatsächlicher PDA-Durchmesser, z.B. durch intravasale Membranen, viel geringer war, als makroskopisch initial vermutet[15].

Die Ligatur ist der einfachere und unkompliziertere Eingriff, dem unter Praxisbedingungen laut BUCHANAN[15] der Vorzug gegeben werden sollte. Des Weiteren ist eine Ligatur bei sehr engem oder zylindrischem Gefäß vorzuziehen bzw. bei einem ausreichend langen PDA, der 2 Ligaturen in ausreichendem Abstand zulässt. Gewöhnlich ist der PDA des Hundes aber breiter als lang und Ligaturen tendieren dazu zusammen zu rutschen[15]. Ein bereits ligierter PDA sollte keinesfalls durchtrennt werden, da die Ligaturen in diesem Fall durch den plötzlichen Druckanstieg abrutschen würden[16]. Bei dem chirurgischen Verschluß des PDA durch Ligatur unterscheidet man die Standardmethode, bei der die Ligaturen medial gesetzt werden, und die Jackson-Henderson-Methode, die die Ligaturen dorsomedial der Aorta plaziert, um den fragilen mittleren PDA-Anteil zu umgehen[11].

Beim jungen Hund bis ca. zum Alter von 6 Monaten ist es möglich, durch eine Vertiefung der Inhalationsnarkose mit z.B. Halothan[15] oder Isofluran[16] den Aortenwiderstand und damit Durchmesser zu vermindern. So kann am PDA mehr Raum für eine 2. Ligatur gewonnen werden, denn bei vielen Patienten verläuft der Ductus ein beträchtliches Stück in der Aortenwand. Dieses Gebiet ragt häufig nach außen und stellt ein Aneurysma dar[17]. Es sollte allerdings vermieden werden, im Bereich des erweiterten Aortenbogens den Ductus zu durchtrennen[19].

Da eine Ligatur alleine oft keinen ausreichenden Verschluß erreicht bzw. zunehmende Reperfusionen beschrieben sind[15], sollte eine Ligatur v.a. bei einem kleinen PDA bis zu 1 cm Durchmesser (Ampullendurchmesser) angewandt werden. Dieser sollte darüber hinaus lang genug sein um zwei Ligaturen sicher zu setzen. Da die Ligaturen bei dem beim Hund vorherrschenden PDA Typ E (kurz mit einer weiten Ampulle und pulmonaler Engstelle) dazu neigen zur Engstelle abzurutschen, sollte hier der Dissektion der Vorrang gegeben werden. Insbesondere gilt dies für ältere Patienten oder Patienten mit großlumigem PDA[16].

Eine Durchtrennung erfolgt nach vorsichtigem Setzen von Arterienklemmen. Manche Autoren[16,185] applizieren Acetylcholin intravenös, um für ca. 15-20 Sekunden einen Herzstillstand auszulösen und so den Blutdruck

vorübergehend auf 0 abzusenken. Die Gefahr der Gefäßruptur wird damit deutlich gesenkt[16]. Dies ist auch als Notfallmaßnahme bei plötzlicher Gefäßruptur oder arterieller Blutung denkbar. Patienten im Stadium der Dekompensation oder mit deutlich dilatiertem Herzen werden präoperativ mit Digitalis und ggf. Furosemid vorbehandelt[15].

Wird beim chirurgischen Verschluß der Ductus durchtrennt, liegt die Verschlussrate bei 100%, wird der Ductus dagegen nur ligiert, sind je nach Studie in 6 bis 23% der Fälle Rest-Shunts zu beobachten[111,158]. Diese Rest-Shuntrate wurde lange Zeit unterschätzt, da eine Erfolgskontrolle rein auskultatorisch vorgenommen wurde (2-3 %[111]). Mittels Ultraschall und Doppler-Technik können aber auch sehr kleine, evtl. nicht auskultierbare Rest-Shunts ermittelt werden, damit liegt die Rest-Shuntrate beim Menschen mit 6-23%[111] und beim Hund mit 20%[111] deutlich höher[111,158]. Diese Rest-Shunts zu ermitteln ist prognostisch sehr wichtig, da ggf. ein zweiter Eingriff geplant oder eine lebenslange Endokarditisprophylaxe beim Menschen betrieben werden muß[158]. Der Anteil der Hunde mit einem charakteristischen kontinuierlichen Herznebengeräusch nach chirurgischer Ligatur bei ultrasonographisch nachgewiesenem persistierenden Rest-Shunt lag in einer Studie von MILLER et al. aus dem Jahr 1994 bei unter 10%[111].

Komplikationen, die eine erneute Operation oder spezifische Therapie erfordern, sind vielfältig. Beschrieben sind Lungenlappenatelektase, Hämothorax, Pleuraergüsse, Arrhythmien v.a. bei Berührung des Myokards, Herzstillstand, vorübergehende Heiserkeit oder dauerhafte Larynxschädigungen[83], Pneumothorax, schwere Blutungen ggf. mit Todesfolge nach z.B. Spontanrupturen[15], Lungenödem[11] und bakterielle Endokarditis[15] sowie Hypothermie gerade beim sehr kleinen Hund[15]. Auch erhebliche Wundschmerzen nach chirurgischer Ligatur sind häufig und nicht selten der Grund für eine lange Rekonvaleszenz-Zeit[98].

Nicht zuletzt deswegen wurde auch auf dem Gebiet der Thoraxchirurgie nach minimal invasiveren Ansätzen gesucht[98]. Mittels Minithoracothomie und gezieltem Kollabieren des linken oberen Lungenlappens durch Kompression ist eine gute Sicht auf den PDA möglich. Unter visueller Kontrolle konnte ein Ligaclip um den PDA gelegt und komprimiert werden. Durch Palpation der Pulmonalarterie hinsichtlich Schwirrens wurde ein guter Verschluß überprüft.

Diese initial als sehr günstig beschriebene Methode wurde aber bald verworfen aufgrund der Gefahr der Rekanalisation[16,136]. Auch ungenügende Verschlussergebnisse und Schädigungen des N.laryngeus recurrens wurden beschrieben[136]. Beim Hund kommt bei der Thorakoskopie erschwerend hinzu, dass er kein aortic window besitzt und Aortenbogen und Pulmonalarterie sehr nah beieinander liegen[17].

Alternativ zur chirurgischen Ligatur wurde in einer Studie von CORTI et al.[32] der Einsatz von Hemoclips zum Verschluß des PDA getestet. Man erhoffte sich eine Verringerung des Perforationsrisikos sowie eine kürzere Operationsdauer. Ein vollständiger Verschluß wurde durch Palpation des Gefäßes überprüft, mitunter mussten mehrere Hemoclips gesetzt werden. Auch in dieser Studie kam es bei 2 von 20 Patienten (10%) zur Gefäßblutung, bei einem Patienten wurde der Hemoclip nicht vollständig um den PDA gelegt, dieser Patient behielt nachweislich einen Rest-Shunt. Bezüglich der Operationszeit von ca. 1-2 Stunden konnte ebenfalls kein Unterschied zur Gefäßligatur festgestellt werden[32,132].

Als Sonderpunkt soll hier noch kurz auf ein Übergangsstadium zwischen Thoraxchirurgie und interventionellen Therapiemethoden eingegangen werden. Da der kurze, breite PDA Typ B beim Verschluß häufig zu Komplikationen führt, wurde hier der Einsatz eines Ballonverschluß-Systems erprobt. Nach Legen eines kompletten kardiopulmonären Bypasses wurde eine Pulmonalarteriotomie durchgeführt und der PDA mit einem Ballon verschlossen. Ein vollständiger Verschluß wurde über transoesophageale Echokardiogaphie nach Aufhebung des Bypasses sichergestellt[118].

Mit fortschreitender Entwicklung und Rationalisierung der interventionellen Therapie ist ein deutlicher Rückgang aller Methoden zur chirurgischen Therapie des PDA zu verzeichnen[50].

2.2.5 Interventionelle Therapie

1938 wurde von Gross und Hubbard der erste chirurgische PDA-Verschluß durchgeführt. Knapp 30 Jahre später, 1967, beschrieben Porstmann und al. den ersten interventionellen Kathetereingriff zum Verschluß des PDA[123].

Humanmedizinische Studien zeigen, dass etwa 78% der Patienten eine Ductusengstelle unter 4 mm haben[86]. Beim Hund kommt der große PDA

häufiger vor[147] und auch das angiographisch geschätzte Shuntvolumen scheint beim Hund deutlich höher zu liegen[147].

Die Vorteile eines interventionellen Verschlusses gegenüber der chirugischen Ligatur bestehen in dem viel geringeren Aufwand und damit der Möglichkeit der Kostendezimierung, weit geringeren Wundschmerzen für den Patienten, Risikominderung und kürzerer post-operativer Erholungszeit[136]. Beim älteren Menschen können zudem bei einem chirurgischen Eingriff technische Probleme durch verkalkte Ductuswände entstehen[22].

Ein weiterer Vorteil der interventionellen Therapie gegenüber dem chirurgischen Verschluß ist in der Humanmedizin die Vermeidung der Vollnarkose. Nur sehr junge Patienten oder Patienten mit sehr großem PDA und somit notwendigem chirurgischen Gefäßzugang benötigten in einer Studie von 1986[186] die Vollnarkose. In der Veterinärmedizin ist bis heute bei Herzkathetereingriffen eine Narkose unabdingbar.

SHARAFUDDIN (SHARAFUDDIN et al., 1996)[150] und GRABITZ (1998)[54] nahmen eine Einteilung der Interventionellen Verschlusssysteme für den PDA in 4 Kategorien vor:

- den Schaum-Pfropf-Verschluß
- Verschluß durch gegenseitiges Flicken
- Ballondilatierbare Verschlusssysteme
- Verschluß durch Flussreduktion und /oder Induktion von Thrombosen.

Die folgende Beschreibung der interventionellen Therapieverfahren orientiert sich an dieser Einteilung.

2.2.5.1 Schaum-Pfropf-Verschlüsse

Als Vorreiter der interventionellen Therapiemöglichkeiten gilt der von Porstmann und Kollegen 1967 erstmals eingesetzte Porstmann Ivalon Plug[123]. Ein Ivalon-Plug ist ein Pfropf aus Polyvinylalkohol (Ivalon), der zur Stabilisierung auf ein Edelstahlgerüst gespannt wird[123]. Unverträglichkeitsreaktionen auf Ivalon sind nicht beschrieben, gewöhnlich führt es zu einer raschen Endothelialisierung[92,123]. Appliziert wird das System über eine Einführschleuse, nachdem das Ivalon vorher durch Einweichen in Salzlösungen komprimiert

wurde[92]. Der Porstmann Ivalon Plug wird individuell für jeden Patienten angefertigt, er ist nicht an ein Führsystem gekoppelt und daher auch nicht replazierbar. Die Implantation erfolgt über die Arteria femoralis.

Bei Patienten, für die ein Ivalon-Plug vorgesehen ist, wird während einer ersten Angiographie Größe und Form des PDA ermittelt, um nach diesen Messungen gezielt einen Ivalon-Plug herstellen zu können. Zeitgleich wird eine Gefäßdarstellung der Beckengefäße durchgeführt, um den Durchmesser der Femoralgefäße zu ermitteln[22]. Der Ivalon-Plug sollte ca. 20-40%[22,83] weiter als die minimale Engstelle des PDA gewählt werden. Sollte während des Kathetereingriffes festgestellt werden, dass doch ein größerer Plug nötig ist, kann dieser in ca. 20 Minuten neu hergestellt werden[83].

Da dieses System ein sehr großes Einführbesteck braucht (Original Porstmann Plug 16-24 F), ist der Einsatz bei sehr kleinen Kindern und ggf. auch beim Hund aufgrund des unzureichenden Durchmessers der A. femoralis nicht möglich[83]. Ein Einsatz bei Kindern ab 3 Jahren ist jedoch beschrieben[122]. Des Weiteren kann das System nicht bei Patienten angewandt werden, deren minimaler PDA-Durchmesser größer als der Durchmesser der Arteria femoralis ist[122]. Porstmann et al.[122] beschreiben einen sicheren Einsatz bei chirurgischen Risikopatienten mit sehr großem PDA, Kalzifizierungen im Gefäß und schweren Anzeichen der Herzinsuffizienz. Eine erfolgreiche Implantation des Ivalon Plug ist in 95% der Fälle möglich[22,36]. Schwierigkeiten bereiten v.a. sehr große Shuntverbindungen oder der Window-Typ PDA. Die Verschlussergebnisse sind i.d.R. exzellent, eine Rekanalisierung ist in Einzelfällen[22] beschrieben. Die Hauptkomplikationen sind unten zusammenfassend beschrieben.

Seit der Einführung dieses Systems von PORSTMANN et al. 1967[123] sind viele Modifikationen erprobt worden, z.B. der Ivalon Umbrella[92], der SKS-Duct-Occluder[149], der Botallo Occluder[142,179] und der Monobloc Occluder mit Shape memory Polymer[36]. Ziel sollte eine einfacherer Handhabung und ein kleinerer Gefäßzugang sein. Aufgrund der großen Zugänge wurde eine transvenöse Implantationsmöglichkeit favorisiert[149]. Auch wurde nach einer Lösung zur besseren Kontrolle des Systems gesucht, um ggf. eine Replazierung möglich zu machen.

Der Botallo Occluder wurde ausschließlich in Moskau an Humanpatienten angewandt [142,179]. Er besteht ähnlich dem Porstmann Ivalon Plug aus einem

Metallgerüst, das allerdings zusätzlich an den Enden mit Metallhaken versehen ist. Als Füllmaterial dient Polyurethanschaum. Das System ist in verschiedenen Größen (8, 10, 12, 14 mm) verfügbar und mit einem Gewinde an einen Führungsdraht gekoppelt. Die Implantation erfolgt von der Vena femoralis ausgehend, wobei dafür je nach Größe des Botallo Occluders Einführbestecke zwischen 10F und 16F benötigt werden. Es sollte nur bis 10 mm Engstelle eingesetzt werden. Wie auch beim Porstmann Ivalon Plug erzielte das System ausgezeichnete Verschlussraten (95%). Zusätzliche Komplikationen traten bei diesem System durch die verwendeten Haken auf, die sich bei falscher Implantation oder Embolisation nur chirurgisch wieder ablösen ließen. Bei 3 von 273 behandelten Patienten kam es zu einer Embolisation in die Pulmonalarterienäste. Zwei dieser Patienten entwickelten Anzeichen einer lokalen Pneumonie, die sich allerdings innerhalb von 6 Tagen aufhoben. Eine Kontraindikation bildet erneut der PDA-Typ B.

Der Monobloc Occluder[36] besteht aus einem shape-memory polymer (Polynorbornene), das die Eigenschaft besitzt, bei 37 Grad langsam und bei 45 Grad rasch zu expandieren. Bei korrekter Positionierung wird über den Katheter 45 Grad warmes Wasser auf das System geleitet, das sich dann rasch zu voller Größe entfaltet. Auf diese Weise ist nur ein 12 F Einführbesteck, das transvenös geführt wird, nötig. Unentfaltet misst das System 4 mm, entfaltet 14 mm an der weitesten Stelle. Es nimmt dann eine glockenartige Form an. Das System wurde nur in vitro getestet.

Der SKS-Ductus Plug besteht aus einem Platin-Iridium Mittelteil, an dem ein konischer Ivalon-Schwamm befestigt ist, und 4 distalen (aortalen) und zwei proximalen (pulmonalen) Federbeinchen aus Titan, deren Enden durch Titankugeln abgerundet sind. Das System ist über eine Fixierzange steuerbar und wird in Größen zwischen 8 und 20 mm gehandelt. Es sollte mindestens doppelt so groß wie der minimale PDA-Durchmesser sein[58]. Die Implantation erfolgt rein transvenös durch lange Einführschleusen der Größe 8F - 16F.
Mögliche Komplikationen der Schaum-Pfropf-Verschlüsse bestehen in der evtl. notwendigen chirurgischen Gefäßeröffnung bei sehr großen Einführbestecken,

danach sind vereinzelt Thrombosebildungen beschrieben[22]. Des Weiteren kann es aufgrund der großen Zugänge zu Nachblutungen kommen.
Eine Embolisation des Systems wurde beschrieben[22,83]. Dabei spielten entweder eine schlechte Positionierung (Dislokation nach 2 Wochen[22]) oder ein zu klein gewähltes System eine Rolle (Dislokation nach 7 Wochen[22]). Der Plug embolisierte in Pulmonalarterienäste und wurde im Einzelfall sogar dort belassen, ohne dass es zu negativen Auswirkungen kam[22]. Zweimal kam es zur Embolisation in die Aorta abdominalis[83], wobei in einem Falle die A. renalis verlegt wurde, was zu einer vorübergehenden akuten Niereninsuffizienz führte. Beide Implantate konnten noch während des gleichen Eingriffes chirurgisch entfernt werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beim adulten Patienten mit Schaum-Pfropf-Verschlüssen gute Therapieerfolge möglich sind. Der notwendige Implantationsaufwand und die fehlende Anwendbarkeit beim kleinen Patienten führten allerdings dazu, andere Verschlusssysteme zu entwickeln.
Derzeit ist keines der genannten Schaumstoffpropf-Systeme kommerziell erhältlich.

2.2.5.2. Verschluß durch doppelseitige „Flicken“

2.2.5.2.1 Rashkind double umbrella

Das von Rashkind und Cuaso 1979 entwickelte Rashkind Umbrella System leitete eine neue Ära in der interventionellen Therapie des PDA ein. Als Verbesserung gegenüber den bisher beschriebenen Systemen wurde weiterhin an einem kleineren Zugang gearbeitet. Das System sollte durch ein Führsystem steuerbar sein und als Neuerung wurde an einem beidseitigen PDA-Verschluß gearbeitet.
Der heute bekannte Rashkind double umbrella besteht aus zwei Doppelschirmchen, die aus Polyurethan-Schaum gefertigt sind und auf ein Federbeingerüst gespannt sind. Diese beiden Schirmchen bzw. Scheiben (double disk) verschließen den PDA jeweils von aortal bzw. pulmonal. In der ursprünglichen Variante war das Rashkind Modell an den Federbeinenden noch mit scharfen Häckchen versehen, um einen optimalen Halt im Gefäß zu erzielen. Gleichzeitig ergaben sich daraus aber bei suboptimaler Positionierung

oder gar Abschwemmung neue Komplikationen bei der Bergung des Systems[131]. Außerdem bestand das System ursprünglich nur aus einem Schirmchen[127].

Bei Implantation eines Rashkind double umbrella erfolgt die Sondierung des PDA meistens von pulmonaler Seite. Das gefaltete Doppelschirmchen wird bis ans Schleusenende vorgeschoben. Anschließend erfolgt das Freisetzen und Entfalten des distalen Schirmchens in der Aorta. Durch Zurückziehen des Systems in die Pulmonalarterie öffnet sich das proximale Schirmchen in der Arteria pulmonalis und verschließt den PDA. Für das 12 mm System wird eine 8F-Schleuse benötigt, beim 17 mm System ein 11F Zugang. Daraus erklären sich die Schwierigkeiten beim Einsatz dieses Systems bei sehr kleinen Patienten (unter 10 kg[4]) oder beim Implantationsversuch in einen sehr kleinen PDA[20]. Bei Ductusdurchmessern zwischen 2,5 und 4,0 mm kommt das 12mm System zum Einsatz, darüber hinaus das größere System[8,20]. Im Vergleich zur chirurgischen Therapie entstehen ca. 30% höhere Kosten[20].

Bei Implantation von nur einem Schirmchen liegen die Rest-Shuntraten etwa zwischen 20 und 40 % (22,7%[20], 29%[21], 24%[131], 17,5-38%[170]). Bei Implantation eines zweiten Schirmchens oder in späteren Arbeiten zusätzlichen Coilimplantationen lässt sich die Verschlussrate auf 95-97% erhöhen[20]. In einer Studie von Ali Khan[4] gelang sogar die Implantation eines dritten Schirmchens.

Betrachtet man follow-up-Untersuchungen, ist auch beim Rashkind double umbrella ein progredienter weiterer Verschluß zu beobachten. So verminderte sich die Rest-Shuntrate in einer Studie[21] in den ersten 6-12 Monaten von initial 29% auf 18%.

In Vergleichsstudien schneidet der Rashkind umbrella gegenüber Coilsystemen[20,21] oder dem Amplatzer System[85] bezüglich der Rest-Shuntrate schlechter ab. Dabei sollte aber beachtet werden, dass das Rashkind umbrella System tendentiell eher bei Patienten mit größerer minimaler Engstelle[20] gewählt wurde. Außerdem wurden in der Coil-Gruppe zwar mehrere Coils implantiert, in der Rashkind-Gruppe aber nur ein Doppelschirmchen[21]. Zusätzlich stellt die Coilimplantation gewöhnlich die modernere Patientengruppe dar, während zur Auswertung der Rashkind Systeme archivierte Patienten gewählt wurden[21]. Betrachtet man alleine Patienten mit Rashkind double umbrella, ist ein deutlicher Zusammenhang zwischen

Ductusgröße und Rest-Shuntrate zu erkennen. In Verbindung damit wird auch die gewöhnlich höhere Rest-Shuntrate bei Implantation des 17 mm Schirmchens deutlich[4]. Auch ein temporärer Ballonverschluß führte nicht zur Verminderung des Rest-Shuntes nach Rashkind umbrella Implantation[180].

Zur Implantation eines Rashkind double umbrella sind 2 erfahrene Operateure notwendig. Schwierigkeiten während des Eingriffes treten bevorzugt beim PDA Typ C auf, für den anpassungsfähigere Coils[170] besser geeignet erscheinen. Komplikationen treten in ca. 2,4-4,3% auf, wobei die Embolisation die häufigste Komplikation darstellt (Report of the European Registry, 1992). Auch das Rashkind System embolisiert meistens in die Pulmonalarterienäste, selten in die Aorta[131]. Ein Fallbericht über eine Embolisation in die Trikuspidalklappe[131] liegt ebenfalls vor. Eine Entfernung eines embolisierten Systems ist je nach Literaturquelle sehr gut interventionell[8,21,130] oder aber bevorzugt chirurgisch[20] möglich.

Seltener sind Hämolyse (0,5-1%[8]; 0,6%[4]) oder Bakteriämie (0,5%)[20]. Bei einem Patienten konnte das Schirmchen zwecks Repositionierung nicht mehr gefaltet und in die Schleuse zurückgezogen werden, sondern mußte chirurgisch entfernt werden. Diese Komplikation trat allerdings nicht bei einem PDA auf[96].

Ebenfalls beschrieben ist die Rekanalisierung nach Rashkind umbrella-Implantation in einer 6 Monatskontrolle nach angiographisch belegtem vollständigen Verschluß direkt nach Implantation[44].

Der Rashkind Umbrella verschwand in den 90er Jahren schließlich vom USamerikanischen Markt, nicht zuletzt weil Bedenken hinsichtlich von Brüchen des Systems laut geworden waren[136].

2.2.5.2.2 Clamshell Septal Umbrella

Alternativ zum Rashkind double umbrella wurde auch der Einsatz des modifizierten Clamshell Septal umbrella versucht[14]. Dieses System wurde ursprünglich zum Verschluß von Vorhofseptumdefekten entwickelt. Vom Aufbau her ähnelt dieses Modell dem Rashkind Umbrella, allerdings sind die Ärmchen des Clamshell Device mit einer Art Gelenk versehen, um eine bessere Anpassung an den PDA zu erreichen. Zusätzlich sind die beiden Schirmchen mit Dacron bespannt. Darüber hinaus gibt es hier auch größere Durchmesser (17, 23, 28, 33 und 40 mm), wodurch eine Verminderung der Rest-Shuntrate

beim großen PDA erzielt werden sollte. Unter 14 Patienten mit einem großen PDA (3,5 bis 10,5 mm Engstelle) war in der Angiographie direkt nach Implantation nur bei 2 Patienten ein sofortiger Verschluß zu verzeichnen. In den folgenden 6 Monaten zeigte sich dagegen ultrasonographisch bei 11 Patienten ein vollständiger Verschluß[14]. Dieses System ist nicht auf dem Markt erhältlich.

2.2.5.2.3 Balloon Occluder

Ebenfalls eine neue Verschlusstechnik ergab sich durch den Einsatz von zwei hintereinander liegenden Silikon-Ballons mit einem Überzug aus Dacronfasern[183]. Dabei dient der erste Ballon als Positionsmarker. Er wird mit Kontrastmedium gefüllt und am aortalen Ende des PDA belassen. Dann wird der Verschlussballon langsam mit Siliconpaste, die mit ca. 10% Bariumsulfat versetzt ist, gefüllt. Diese Masse erhärtet binnen ca. 20 Minuten. Vorteil dieses Systems ist erneut die transvenöse Applizierbarkeit und ein Einführbesteck von nur 5- 6 F.

In einer Studie von WARNECKE et al.[183] wurde dieses System an 21 Beagle-Hunden mit künstlich gelegtem aorto-pulmonalen Shunt von 4-6 mm getestet. Bei 6 Tieren schlug die Implantation aufgrund technischer Probleme fehl, bei den anderen Patienten kam es zum sofortigen Verschluß des Shuntes. Eine Einengung der Aorta durch den Positionierungsballon konnte nicht beobachtet werden. In follow-up Untersuchungen blieb der Ballon in korrekter Position. Die Ballonoberfläche induzierte keine Endothelialisierung in den Ballon, es kam aber zu guter Thrombosebildung und äußerer Endothelialisierung.

Die Ballongröße sollte 50% über der Ductusengstelle liegen[183]. Eine Schwierigkeit beim Ballonverschluß besteht in möglichen Größenveränderungen des Systems nach Implantation. Je nach Füllungsagenz kann es durch osmotische Einflüsse zur Verkleinerung oder Vergrößerung des Ballons kommen[71]. Dies muß bei der Wahl des Ballons und des Füllungsagenz berücksichtigt werden. Auch diese Verschlusssysteme sind nicht verfügbar.

2.2.5.2.4 Adjustable Buttoned Device

Da der Rashkind umbrella sich beim tubulären oder sehr kurzem PDA[95] und bei Engstellen größer 7 mm als nicht tauglich erwiesen hatte, bemühten sich Sideris et al.[153] um ein alternatives System. Sie entwickelten den ursprünglich

zum Verschluß von Vorhofseptumdefekten konstruierten Adjustable Buttoned Device. Dieser Occluder besteht aus einem mit Teflon beschichtetem Grundgerüst, auf den ein quadratischer Occluder aus Polyurethanschaum auf der einen Seite und ein rhomboider Counter-occluder auf der Gegenseite befestigt ist. Bei 71% der Patienten konnte ein sofortiger Verschluß trotz minimaler Engstelle bis 7,5 mm erzielt werden. Eine Einengung der Pulmonalarterie wie beim Rashkind-System wurde nicht festgestellt, des Weiteren wurden in Langzeituntersuchungen keine Brüche im Stahlgerüst festgestellt[129]. Eine erfolgreiche Implantation war in 97% möglich[129]. In einer Folgestudie[152] wurde dieses System leicht modifiziert und in folgenden Größen eingesetzt: 15, 20, 25 und 30 mm. Maximal wurde arteriell eine 8F Schleuse verwendet und die minimale Engstelle in dieser Studie betrug bis zu 15 mm. Eine erfolgreiche Implantation gelang in 98% der Fälle, nur bei 2% wurde das System durch den PDA gezogen. Ein vollständiger Verschluß gelang bei 60% der Patienten. Die PDA-Form hatte dabei keinen Einfluß auf das Verschlussergebnis, wohl aber die minimale Engstelle. Dieses System ist ebenfalls nicht verfügbar[126].

2.2.5.3 Ballondilatierbare Verschlußsysteme

2.2.5.3.1 Constricted Stent Occluder

Andere Ansätze zum Verschluß des PDA bedienten sich der Stent-Technik. Dabei wird als Grundgerüst ein ballonexpandierbarer Stent gewählt, der auf einer Seite durch einen 2 mm weiten Ring konisch zusammenläuft. Dieser Stent wurde in verschiedenen Formen (einzeln, doppelt oder in Butterfly-Konfiguration) und mit oder ohne Seidenfäden im Tierversuch getestet[115]. Der künstlich angelegte aortopulmonale Shunt der Versuchsgruppe hatte einen Durchmesser von 8 mm. Von 8 Hunden verstarb ein Tier während des Eingriffes durch Plazierung des Stents in der thorakalen Aorta. Ein Tier verstarb einige Stunden nach Eingriff trotz erfolgreicher Implantation. In der Sektion wurde eine verdichtete Lunge gefunden. Bei den restlichen 6 Tieren konnte angiographisch und mittels Ultraschallkontrolle nach 1-2 Tagen ein vollständiger Verschluß gezeigt werden. Die Pulmonalarterie zeigte nach 3 Monaten keinen Hinweis auf eine Stenosierung. Nach 3 Monaten zeigten alle 6 Hunde in der

Sektion eine Neointimabildung über den implantierten Stent. Stents sind auf dem Markt erhältlich.

2.2.5.4 Verschluß durch Flußreduktion und/oder Induktion von Thrombosen

2.2.5.4.1 Nylon-Sack und Gianturco-Grifka-Vascular-Occlusion-Device

MAGAL et al.[97] berichteten 1989 über ein neues System zum Verschluß des PDA. Dabei soll ein konischer Nylon-Sack in den PDA implantiert und mit Draht aufgefüllt werden. Das System wurde experimentell bei 10 Hunden in die linke Arteria carotis communis implantiert. Es kam in allen Fällen zu einem sofortigen vollständigen Verschluß. Histologisch zeigte sich ein reaktionsloser Einbau des Systems in die Gefäßwand.

Der Gianturco-Grifka-Vascular-Occlusion-Device (GGVOD) ist dem Nylon-Sack sehr ähnlich[59,63]. Er besteht aus einem Nylonsäckchen in verschiedenen Größen (3, 5, 7, 9 mm), welches dann bis zum vollständigen Verschluß mit einem Draht aufgefüllt wird. Bei suboptimaler Position des Nylonsackes kann das System replaziert werden.

Der Durchmesser des Nylonsackes sollte ca. 1,0-1,5 mm größer sein als der PDA an der Implantationsstelle[60]. Der kurze konische PDA-Typ B stellt eine Kontraindikation dar[59]. Benötigt wird zur Implantation ein 8F Zugang, gewöhnlich wird ein transvenöser Zugang gewählt[60,62]. Das System wurde im Tierversuch bei 10 Hunden mit künstlich angelegten aortopulmonalen Shunts getestet. 9 Tiere erhielten einen Gore-tex Shunt, ein Hund einen Blalock-Taussig-Shunt. Umittelbar nach Implantation des GGVOD zeigten 9 Tiere einen vollständigen Verschluß der künstlichen Shuntverbindung. Das Tier mit dem Blalock-Taussig-Shunt zeigte einen schmalen Rest-Shunt. Dieser war ebenfalls in der erneuten Katheterisierung nach 3-6 Monaten vollständig verschlossen[63]. Eine klinische Studie beim Menschen mit dem GGVOD zeigte ebenfalls bei allen 30 Patienten einen vollständigen Verschluß[59], wobei mitunter die Implantation von zwei Devices nebeneinander oder zusätzlichen Coils notwendig war[59]. Ein veterinärmedizinscher Fallbericht liegt über den Einsatz des GGVOD bei einem Neufundlandwelpen vor. Auch hier kam es zu einem

sofortigen Verschluß[62]. Der GGVOD zeigt eine gute beidseitige Thrombusbildung mit Einsprossung von Kollagen und Ausbildung einer Neointima-Schicht[59]. Dieses System ist kommerziell erhältlich[126]

2.2.5.4.2 Tulip selbstexpandierender Occluder

Pozza et al.[124] stellten ein selbst-entfaltbares konisches Edelstahlnetz vor. Dieses Netz hat je nach Bedarf einen Durchmesser von 7-10 mm und eine Länge von 20 mm. Zwecks sicherer Verankerung sind an der Basis zusätzlich 4 scharfe Haken vorhanden. Am proximalen Ende befindet sich ein Gewinde, mit dem der Occluder am Führungsdraht fixiert wird[124]. Dieses Modell wurde im Tierversuch an 20 Hunden mit künstlichem aortopulmonalem Shunt getestet. Bei 18/20 Hunden konnte das System implantiert werden. Bei 2 Tieren der Studie kam es zu einer Fehlplatzierung in die Pulmonalarterie. Diese Komplikation konnte bei den späteren Fällen durch Anfertigung eines Aortogrammes vor Ablösung des Systems vermieden werden. 3 weitere Patienten zeigten eine nicht-ideale Position des Devices. Bei einem Tier kam es daraufhin zur Embolisation an die Pulmonalarterienbifurkation, wo das System belassen wurde. Das Tier verstarb 2 Wochen später und zeigte einen sehr großen künstlichen PDA mit einem Durchmesser von 10 mm. Eine inakkurate Ausmessung des Shunt-Gefäßes wird als Ursache für die Embolisation vermutet. Ein weiteres Tier zeigte eine partielle Protusion des Devices in die Pulmonalarterie. Auch hier wird eine initiale Unterschätzung des Shunt-Gefäßes und ein zu klein gewählter Device als Ursache angesehen. Bei dem dritten Tier war die Position des Devices ebenfalls ungünstig und der Device zeigte eine leichte Aortenprotusion. Bei einem minimalen Shunt-Durchmesser von 4 bis 10 mm zeigten 8/15 verbleibenden Tieren nach einer Stunde einen kompletten angiographischen Verschluß. Nach einer Woche lag die Verschlussrate bei 12/15 Tieren. In der Sektion nach längstens 3 Monaten zeigte das System auf der pulmonalen Seite einen vollständigen und aortal einen unvollständigen Überzug mit Neoendothel[124]. Nachteile sind die Länge des Systems von 20 mm, so daß es gerade beim kurzen PDA zur teilweisen Lokalisation und damit Gefahr der Stenosierung in der Pulmonalarterie kommt. Bei längerer komprimierter Lagerung ist unter Umständen eine vollständige Entfaltung nicht mehr möglich. Beim größeren PDA werden automatisch die einzelnen Maschen

des Occluders größer, eine schlechtere Thrombusinduktion ist die Folge. Ein letzter Nachteil zeigt sich erneut in der Verwendung von Widerhaken, die bei falscher Positionierung zu Verletzungen der Aorta oder mangelnder Repositionierung führen können. Das System ist auf dem Markt erhältlich.

2.2.5.4.3 Amplatz-PDA-Occluder = Amplatzer Duct Occluder (ADO)

Der zylindrische Amplatzer Duct Occluder besteht aus einem 0,004 Inch dickem Nitinoldrahtgerüst, das mit Polyesterfasern beschickt ist und sich selbst entfaltet. Das 2 mm größere aortale Ende hat eine Retentionsscheibe, die den restlichen Device um 4 mm überragt, um einen sicheren Halt in der Aorta zu gewährleisten. Platinmarker am System dienen der besseren Sichtbarkeit in der Durchleuchtung[41]. Im Laufe der Zeit wurde der ADO modifiziert, so dass heute mehr Polyesterfäden verwendet werden und das System in mehr Größen erhältlich ist[41,150]. Es gibt den Amplatzer in Größen von 4 mm bis 14 mm. Routinemäßig wird das Amplatzer-System 1-2 mm größer als die minimale PDA-Engstelle gewählt[85,103]. THANOPOULOS wählte sogar einen ADO, der 1-4,5 mm größer als die pulmonale PDA-Engstelle war, um bessere Verschlussergebnisse zu erzielen[167,168]. Über einen Draht bleibt der Amplatzer so lange repositionierbar, bis angiographisch ein guter Sitz belegt wird. Erst dann wird der Führdraht abgekoppelt[10,103]. Die Applikation erfolgt transvenös über eine 5 bis 7 F-Schleuse[10].

Gerade beim großen PDA ist die Implantation durch die Einfachheit des Systems im Vergleich zu herkömmlichen Eingriffen überlegen. Die erzielten Verschlussraten sind exzellent, v.a. wenn man den im Vergleich zu anderen Studien meistens überdurchschnittlichen PDA-Durchmesser berücksichtigt. So konnte je nach Studie angiographisch eine Verschlussrate von 44-92,5% erreicht werden. Nach 24 Stunden zeigten 66-100% einen vollständigen Verschluß und 97-100% nach einem Monat. Bei der Untersuchung nach 15 Monaten war auch der letzte PDA mit Rest-Shunt vollständig verschlossen[10,41,103,167,168]. Eine Implantation des Amplatzer gelingt auch in einigen Fällen, in denen eine Coilapplikation zu wiederholter Embolisierung geführt hatte[10].

Als Komplikationen wurden beim sehr kleinen PDA oder bei sehr kleinen Patienten Schwierigkeiten bei der Implantation beschrieben[10,168]. Außerdem

verursachte das System durch Prolaps mitunter einen partiellen Verschluß der Aorta[10,103,168], bevorzugt beim kurzen PDA-Typ B[167]. Die Ursache dafür ist in der speziellen Anatomie des PDA zu sehen. Als Überbleibsel des 6. Aortenbogens verläuft der Ductus beim Menschen im 30^0 Winkel zur Aorta, die Retentionsscheibe des ADO verankert sich dagegen im 90^0 Winkel[168]. Daraufhin gab es zum einen Ansätze, den Occluder zu verkürzen (auf 7-8 mm Länge[41,103]), bzw. die Retentionsscheibe im Winkel zu verändern (neues ADO-Model mit Retentionsscheibe im 30^0 Winkel im Tierversuch bewährt[168]). Auch eine vollständige Implantation des ADO inklusive der Retentionsscheibe im PDA Typ C wird als Alternative beschrieben[168]. Andere Autoren vertreten dagegen die Ansicht, eine leichte aortale Einengung verliere sich beim sehr kleinen Patienten mit zunehmendem Wachstum[10,167]. Als weitere Komplikationen sind in seltenen Fällen Embolisationen des ADO beschrieben. Diese treten meist spontan auf bzw. können durch eine Manipulation mit dem Katheter ausgelöst werden[10]. Aber auch Spätembolisationen sind möglich. So konnte eine Abschwemmung des Systems in die Pulmonalarterie 24 h nach zuvor angiographisch belegtem vollständigen Verschluß des PDA beobachtet werden[10]. Bei einem Kind kam es einige Stunden nach Implantation zur Embolisation in die Aorta descendens. Eine schwere abdominale Ischämie war die Folge mit notwendiger Darmoperation. Das Kind verstarb an den Folgen der danach auftretenden Sepsis[41]. Ursache für Embolisationen ist in der Regel ein zu klein gewählter Amplatzer[10]. In einer Studie von Bilkis et al.[10] konnte beobachtet werden, dass das Risiko einer Embolisation steigt, wenn die Retentionsscheibe teils in der Ductusampulle zum Liegen kommt. Im Vergleich zur Coilimplantation ist das Embolisationsrisiko dennoch vergleichsweise gering. Das System kann entweder chirurgisch oder mittels Katheter[167] geborgen werden. Des Weiteren wurden transient auftretende Hämolyse bzw. größere Blutverluste während des Eingriffs beschrieben[41]. Mitunter war eine Bluttransfusion nötig. Auch der vorübergehende Verlust bzw. die Verminderung des Femoralarterienpulses ist beschrieben[41,101,151]. Eine schwere Hämolyse mit der Notwendigkeit zur Reintervention ist jedoch extrem selten. In einem Fallbericht war bei der Reintervention weder die Passage des Systems mit einem Katheter noch dessen Bergung möglich. Erst die Blockade des PDA mit einem Ballon führte zur fast vollständigen Thrombosierung und damit zum

Sistieren der Hämolyse[51]. Ob der für ein ADO-Implantat ungewöhnlich große Rest-Shunt durch Beschädigung der Polyester-Patches hervorgerufen wurde, konnte nicht geklärt werden. Das Mindestgewicht der behandelten Patienten wird je nach Studie unterschiedlich gewertet und liegt i.d.R. zwischen 3,5 und 5 kg[10,41]. Aufgrund des relativ kleinen Zugangs ist die Implantation bei sehr kleinen Patienten möglich, andererseits steigt hier das Risiko einer aortalen Einengung[10]. Gute Resultate bei der Implantation des ADO konnten bei Problempatienten erzielt werden. In einer Studie[10] lag der Anteil der Patienten mit pulmonalem Hochdruck bei 35%, klinische Symptomatik zeigten 54% der Patienten und 90% eine Kardiomegalie. Ebenfalls auffällig ist bei Patienten, die mit dem ADO behandelt wurden, ein mitunter sehr hoher Shunt-Quotient (Werte bis 27[41]). Ein weiterer Vorteil des Amplatzer Systems ist, dass dieses System, insbesondere im Vergleich zum Rashkind Umbrella, pulmonal sehr flach ist, wodurch eine Einengung der Pulmonalarterie bei korrekter Positionierung sehr unwahrscheinlich wird ([10,151]; inkorrekte Position [41]). Wurde nach Implantation nochmals eine Katheterisierung durchgeführt, konnte eine komplette Endothelialisierung des Systems beobachtet werden[168]. Anzeichen von Endokarditiden, Thrombembolien oder Bruchstellen im Drahtgerüst konnten nicht beobachtet werden[167]. Längerfristig aufgetretene Rekanalisationen sind ebenfalls nicht bekannt.

SHARAFUDDIN et al.[150] stellten 1996 eine tierexperimentelle Studie zur Verwendung des ADO beim Hund vor. Bei 19 Hunden mit einem künstlich geschaffenen PDA (Durchmesser 4-6 mm) wurde ein ADO implantiert. Bei einem Tier wurde der ADO fälschlich in der Aorta descendens implantiert und konnte nur partiell in das künstliche Shunt-Gefäß zurückgezogen werden. Bei den anderen 18 Hunden war eine korrekte Positionierung des ADO möglich. 39% (7/18) zeigten einen vollständigen Verschluß nach 30 Minuten in der Angiographie. Follow-up Untersuchungen wurden nach einer Woche (71% Verschluß), einem Monat (82% Verschluß) und 3 Monaten (92% Verschluß) durchgeführt. Bei 5 Tieren war ein ADO mit Polyester verwendet worden. Diese Tiere zeigten alle bereits nach 30 Minuten einen vollständigen Verschluß. Die anderen 13 Tiere hatten einen ADO ohne Polyester erhalten. Von diesen zeigte nur ein Tier einen initialen vollständigen Verschluß. Der Patient mit der suboptimalen Positionierung des ADO zeigte ebenfalls nach einem Monat einen

vollständigen Verschluß der Shunt-Verbindung[150]. SISSON konnte zeigen, dass eine klinische Anwendung des ADO beim Hund gut möglich ist[154]. 65% (13/20 Hunden) zeigten einen unmittelbaren Verschluß des PDA. Nach einem Monat zeigten 17/19 Tieren einen vollständigen Verschluß und bei einem weiteren Tier war der PDA nach einem Jahr vollständig verschlossen. Mittlerweile haben auch andere Veterinärkardiologen den ADO mit Erfolg beim Hund implantiert[50,99,141]. In einer veterinärmedizinischen Studie von Glaus[50] wurde ein ADO ab einer minimalen Engstelle von 5 mm implantiert, da eine Coilimplantation für zu unsicher befunden wurde. Der ADO wurde bei 5 Hunden erfolgreich implantiert. Am Tag nach der Implantation zeigten noch 2/5 Tieren einen leichten Fluß durch den PDA. Nach 3 Monaten war der PDA bei allen 5 Patienten im Doppler-Ultraschall vollständig verschlossen. Bei einem veterinärmedizinischen Patienten trat während der Implantation tachykardes Vorhofflimmern bei Manipulation im rechten Ventrikel auf[48,50], das medikamentell nicht zu beeinflussen war. Nachdem der Patient aber ansonsten stabile Werte aufwies, wurde die ADO-Implantation erfolgreich fortgesetzt und der Patient anschließend elektrisch kardiokonvertiert. TOBIAS et al.[169] konnten einen für Hunde modifizierten ADO ebenfalls erfolgreich bei 10/11 Hunden implantieren. Der minimale PDA-Durchmesser lag hier bei 1,68-6,94 mm, im Median bei 3,43 mm. Unmittelbar nach der Implantation zeigte 1/10 Tieren einen minimalen Rest-Shunt, 24 h nach Implantation ein weiterer Hund. Nach 3 Monaten war der PDA bei allen 10 behandelten Tieren vollständig verschlossen. Bei dem 11. Patienten kam es zu einer Embolisation des ADO in die Pulmonalarterie. Hier war ein ADO gewählt worden, der nur 1,21 mal größer war als die minimale Engstelle. Bei allen anderen Patienten war ein Device gewählt worden, der mindestens 1,5 mal (1,51-2,38) so groß war wie die minimale Engstelle. Durch die Embolisation kam es zu keiner Beeinträchtigung des Patienten und er konnte später erfolgreich mit einem größeren ADO behandelt werden.

Größter Nachteil des Systems gerade zur Nutzung in der Veterinärmedizin[50], aber auch in der Humanmedizin[101] in ärmeren Ländern, sind die hohen Kosten. Ansätze zur Kostendezimierung bestehen in Versuchen der Mehrfachverwendung des zugehörigen Kathetersystems und Implantationsdrahtes[101]. Wegen der hohen Kosten und der guten

Verschlussrate nach Coilimplantation beim kleinen PDA (bis 2,5 mm) wird der ADO in der Humanmedizin hauptsächlich für mittlere und große PDA[151] und beim Hund für große PDA[50] vorgeschlagen. Der ADO ist auf dem Markt erhältlich.

2.2.5.4.4 Gianturco Coils und Modifikationen

Gianturco-Coils sind Edelstahlspiralen mit Polyesterfasern. Die Drahtstärke beträgt etwa 0,032 Inch. Durch die Dacronfasern benötigen sie zur Implantation einen 4-5F Katheter mit einem Innenlumen von 0,038 Inch und werden daher oftmals als 0,038 Inch Coils benannt. Sie sind in verschiedenen Windungsdurchmessern erhältlich (3mm – 15 mm). Dabei ist zu beachten, dass ihre Stabilität mit zunehmendem Windungsdurchmesser abnimmt[60]. Der Coildurchmesser wird gemäß der ersten Arbeiten[94] doppelt so groß wie der minimale PDA-Durchmesser gewählt. In gestrecktem Zustand können die Coils durch den Katheter transarteriell oder transvenös appliziert werden und nehmen nach Verlassen der Katheterspitze wieder ihre ursprünglich dreidimensionale Struktur an. Der Hauptanteil wird in der PDA-Ampulle und ½-1 Windung auf der pulmonalen Seite plaziert[135]. Die Gianturco-Coils sind freie Coils, d.h. nicht replazierbar. Nach Anwendung verschiedener Hilfstechniken zur Coilplazierung wie z.B. Fangschlinge[42], Ballonkatheter[33] oder Biopsiezange[69] kam es zur Entwicklung der PDA detachable Coils. Diese sind durch Fixierung an einen Führdraht steuerbar und replazierbar.

Relativ frühzeitig in der Entwicklung der Kathetertechnik wurde der Einsatz von Gianturco-Coils zum Verschluß des PDA erprobt. Die ersten humanmedizinischen Arbeiten prüften den Einsatz beim kleinen PDA. Später wurde die Anwendung auf den mittelgroßen PDA ausgedehnt. Es zeigte sich, dass für einen ausreichenden Shuntverschluß beim PDA bis 2,5 mm oftmals ein Coil ausreicht. Für einen PDA mit einer minimalen Engstelle zwischen 2,6 und 4,0 mm müssen meist nacheinander mehrere Coils (multiple Coil Technik) implantiert werden. Dies gilt für die Humanmedizin[72,119] wie auch die Tiermedizin [50,156]. In der Humanmedizin wird als Entscheidungskriterium i.d.R der Rest-Shunt in der Kontrollangiographie genutzt. In der Tiermedizin kommt entweder die Angiographie[143] oder das Verschwinden des kontinuierlichen Herznebengeräusches[50] zum Einsatz. Durch die multiple Coil Technik steigt

allerdings das Risiko einer Stenose der linken Pulmonalarterie[38] und einer mechanische Hämolyse[178]. Durch die Multiple Coilapplikation konnte das Anwendungsgebiet der 0,038 Inch Gianturco-Coils auf den mittelgroßen PDA ausgedehnt werden. Allerdings verhindert ihre geringe Stabilität den Routine-Einsatz beim PDA über 4,0 mm. Gleiches gilt für die Anwendung von Gianturco-Coils[50] oder COOK detachable Coils[50] in der Veterinärmedizin, wo ein Einsatz bis etwa 4,0 mm gut funktioniert[50], bis etwa 5 mm mit deutlich mehr Komplikationen[50] und über 5 mm gar nicht[50] oder nur in Ausnahmefällen[21,174] möglich ist.

2.2.5.4.4.1 Modifikationen der Coil-Applikation

Verschiedene Ansätze zur Verbesserung des Einsatzes von Gianturco-Coils beim größeren PDA wurden unternommen. Mit einer Kombination aus Ballonverschluß und Coilimplantation wurde ebenfalls erfolgreich beim Mensch und auch beim Hund gearbeitet[21,33]. Ziel war es, die Fixierung der Coils zu ermöglichen und zusätzlich eine bessere initiale Thrombusbildung zu induzieren[33]. Bei 2 Hunden mit sehr großem PDA (10 und 16 mm Engstelle) wurde der PDA mit einem Ballon geblockt und anschließend mit Tornado-Coils und bei dem Hund mit 16 mm Engstelle zusätzlich mit 2 Amplatzer Duct Occludern verschlossen. Danach wurde der Ballon abgelassen und vorsichtig entfernt. Es kam nicht zur Coilembolisation, obwohl bei dem Hund mit 16 mm Engstelle 43 Coils implantiert wurden[141]. Um einen besseren Verschluß mit weniger Coils zu erzielen, wurden in anderen Studien die herkömmlichen Coils verlängert, so dass 5 und mehr Windungen anstatt der üblichen 3 Windungen im Gefäß gebildet werden können[2,28,128].

2.2.5.4.5 COOK detachable Coils

Mit fortschreitender Etablierung der Interventionellen Therapie in der Humanmedizin und Einführung der detachable COOK Coils wurde diese Therapieform auch in der Veterinärmedizin immer mehr übernommen. Es gibt hierzu auch einige größere Publikationen über die Anwendung von COOK Coils beim Hund. Da hinsichtlich der Verwendung von Gianturco-Coils zwar zufrieden stellende Verschlussergebnisse erzielt wurden, die mangelnde Kontrolle über den Coil aber häufig kritisiert wurde, wurde von der Firma COOK ein ablösbares

Coilsystem hergestellt. Diese Coils bestehen wie die Gianturco-Coils aus einer Edelmetallspirale der Stärke 0,038 Inch mit Dacronfasern. Zusätzlich sind sie an einem Ende mit einem Gewinde versehen und können so an einen adequaten Führungsdraht konnektiert werden. Die Coils sind mit 3, 4 oder 5 Windungen und einem Windungsdurchmesser von 3, 5, 6,5 und 8 mm erhältlich. Die Coil-Größe sollte erneut das Doppelte der gemessenen minimalen Engstelle betragen. Je nach Studie konnte in Human- und Veterinärmedizin ein 8 mm Coil nicht mehr oder nur in Einzelfällen im großen PDA verankert werden[28,49,144]. Aus diesem Grund soll hier nicht weiter auf die COOK detachable Coils eingegangen werden.

2.2.5.4.6 Simultane Coilapplikation

Mit zunehmendem Einsatz der Coilimplantation entwickelte sich schnell die Simultane Coil-Technik. Hier stabilisieren sich die Coils bei gleichzeitiger Freisetzung im Gefäß gegenseitig und ermöglichen so eine Implantation[3,27,85]. Mitunter werden mehrere Katheter über dieselbe Vene vorgeschoben[5] oder gleichzeitig Coils von pulmonal und aortal implantiert[21,174]. Dieses System wird sowohl mit den freien Gianturco-Coils[72] als auch mit ablösbaren Coils[3] praktiziert. Bei Verwendung von detachable Coils können die Coils bis zur zufriedenstellenden Verankerung am Führungsdraht gehalten werden. Allerdings besteht auch hier bei sehr großen Gefäßen die häufige Komplikation der Coilembolisation[27]. Durch die simultane Coilapplikation konnte der Einsatz der 0,038 Inch Coils ausgedehnt werden, aber nur bis etwa 5 mm Durchmesser[50]. Zudem war die Applikation von mehreren Coils mit zahlreichen Komplikationen wie Embolisation, Hämolyse oder einer Stenosierung der linken Pulmonalarterie verbunden, so dass sich dieses Vorgehen nicht durchsetzen konnte. Eine Ausnahme bildet ein humanmedizinischer Artikel von HIJAZI und GEGGEL[21,174]. Er beschreibt eine Kombination aus simultaner Coilapplikation und Multiple Coil Technik. Hier war eine Embolisation bis 7,0 mm möglich.

KUMAR et al.[87] stelllten eine Alternative vor, indem bis zu 3 Coils miteinander verbunden durch eine große Einführschleuse implantiert wurden. Dieses System wurde bei 12 Patienten mit einem PDA mit minimaler Engstelle von 3,1 bis 8,4 mm implantiert. Der Implantationserfolg war zwar gut (12/12), aber das große Einführbesteck verhinderte die Verbreitung dieses Vorgehens. Als

Komplikationen traten eine Dislokation des Systems bzw. die Embolisation eines zusätzlichen Coils bei 3 Patienten auf. Zu einer Hämolyse kam es bei 2 Patienten und ein Kind entwickelte eine Stenose der Pulmonalarterie[87].

2.2.5.4.7 Erhöhung der Coilstabilität

Die Erhöhung der Coilstabilität wurde durch zwei Methoden erzielt: erstens die Verwendung eines dickeren Gianturco-Coils und zweitens durch die Stabilisierung des Coils mit einem Innendraht.

2.2.5.4.7.1 Gianturco-Coils der Stärke 0,052

Die erhöhte Stabilität der 0,052 Inch Coils ermöglicht die Verankerung auch beim PDA über 4 mm[61,173]. Zur Steuerbarkeit wird der 0,052 Inch Coil i.d.R mit einer Biopsie-Zange gehalten und bei guter Position freigesetzt. Nach sicherer Fixierung wird dieser stabile Coil bei bestehendem Rest-Shunt durch mehrere weichere Coils ergänzt. Dieses Vorgehen wurde beim Menschen[64,173] und beim Hund[25,105] durchgeführt. Allerdings ist die maximale Größe des PDA trotz dieser stabileren Coils beschränkt. TOMITA et al.[173] setzten den 0,052 Inch Coil bei einem PDA von 3-4 mm Engstelle ein. Bei 2 Patienten mit minimaler Engstelle von 4,7 bzw. 4,3 mm wurden 2 0,052 Inch Coils synchron implantiert. Sie erreichten bei 4/10 Patienten einen sofortigen Verschluß. 3 weitere Shunts verschlossen sich vollständig in den ersten 24 Stunden und ein weiterer bis zur 3 Monatskontrolle. GRIFKA et JONES[61] verwendeten den 0,052 Inch Coil bis zu 3,9 mm Engstelle. Sie erzielten bei 2/6 Patienten mit einem PDA mit minimaler Engstelle von 2,4-3,9 mm einen sofortigen Verschluß. Die übrigen 4 Patienten bekamen zusätzlich 0,038 Inch Coils implantiert. In der Veterinärmedizinischen Studie von CAMPBELL et al.[25] wurde bei 13 Hunden mit einer minimalen PDA-Engstelle von 4,0-6,6 mm ein 0,052 Inch Coil implantiert. Für ein besseres Verschlussergebnis wurden zusätzlich weitere Coils implantiert. Bei keinem der 13 Hunde konnte ein vollständiger initialer Verschluß des PDA erreicht werden.
Aus den engeren Windungen ergibt sich auch eine Einsatzmöglichkeit beim Typ B des PDA, der aufgrund seiner kurzen Ampulle die erhöhte Gefahr einer Protusion von Coilmaterial in die Aorta oder Pulmonalarterie birgt[173]. Nachteil der 0,052 Inch Coils ist die Notwendigkeit einer 6F Schleuse (gegenüber 4 F bei herkömmlichem Durchmesser)[173], wobei GRIFKA et al.[61] auch über den Einsatz

einer 4F-Schleuse bei 0,052 Inch Coils berichten. Zusätzlich kann bei falscher Positionierung oder gar Coilabschwemmung eine Bergung des Coils wegen der erhöhten Steifheit zum Problem werden[173].

SCHNEIDER[143] stellte eine Studie zu 0,052 Inch Gianturco-Coils an 10 Hunden mit dekompensierter Herzinsuffizienz und großem PDA (> 4,0 mm) vor. Die Coils waren zusätzlich durch einen Nitinol-Innendraht stabilisiert. Während der Implantation durch einen 7F Katheter wurden die Coils mit einem Führdraht gehalten. Im Anschluss wurden 1-10 weichere Coils in diesem oder einem Folgeeingriff appliziert. 2 Tiere verstarben während des Eingriffes. Im Doppler-Ultraschall zeigten alle Tiere einen Rest-Shunt bei klinisch guter Besserung. Zwar war die primäre Implantation der versteiften Coils möglich, die Multiple Coil Technik führte aber zu den bekannten Problemen der Embolisation und Hämolyse sowie einer Stenose der linken Pulmonalarterie.

2.2.5.4.7.2 Duct-Occlud-Device: Tornado-Systeme

Der Duct-Occlud Device wurde speziell für den Verschluß des PDA entwickelt. Er besteht aus einem Edelstahlgrundgerüst ohne Verwendung zusätzlicher thrombogener Fasern[113]. Während das sanduhrförmige Standardmodell nur für den Verschluß des PDA bis 1,5 bzw. 2,0 mm[91,113] verwendet wird, wurde der tornadoförmige Reinforced Device bei Patienten bis 4,0 mm Engstelle eingesetzt[91]. Als weitere Modifikation wurde der Occluder anstelle eines Edelstahldrahtes aus Nitinoldraht (Nickel-Titanium) gefertigt. Ein möglicher Vorteil ist eine bessere Rekonfiguration des Nitinols („Memory Metall Coil“) in die gewünschte Form nach Streckung des Systems im Katheter. Dieses System wurde erfolgreich beim großen PDA angewendet.

Der sogenannte Nit-Occlud wurde in einer Studie von MOORE et al.[113] bei 22 Humanpatienten mit einem PDA bis zu 6,5 mm minimaler Engstelle eingesetzt. Bei dem Patienten mit einer Engstelle von 6,5 mm mußte der Nit-Occlud mehrfach repositioniert werden, um sicher verankert werden zu können. Bei 20/22 Patienten kam es zu einem vollständigen Verschluß des PDA bis zum Entlassungstermin. MARTIN[99] konnte den Nit-Occlud auch erfolgreich bei 2 Hunden implantieren.

GRABITZ[54] entwickelte ebenfalls ein sehr ähnliches System, den sogenannten Nitinol-Pfropf. Das System besteht aus einem Coil aus Nitinol, welcher in der

gesamten Länge durch 3 Nitinol-Innendrähte stabilisiert wird (Nitinol-Pfropf). Das System hat einen Außendurchmesser von 6-12 mm mit einem minimalen inneren Durchmesser von < 1,0 mm. Der Nitinol-Pfropf ist steuerbar und kann durch einen 5F-Katheter transvenös implantiert werden. Durch die hohe Steifheit und Größe ist er vor allem für größere Ductus geeignet. GRABITZ et al. testeten das Nitinol-Model im Tierversuch an 9 Lämmern an einem künstlich offen gehaltenem PDA mit minimalem Durchmesser von 6-8mm[55,58]. Sechs von neun Lämmern zeigten in der Kontrollangiographie einen vollständigen Verschluß, bei einem weiteren Tier trat ein völliger Verschluß nach 4 Tagen ein. Eine völlige Unbedenklichkeit von Nitinolimplantaten ist nicht gesichert[85]. In vitro besteht eine lokale Zytotoxizität durch Abgabe von Metall-Ionen. Auch eine systemische Allergenisierung erscheint möglich. Ob dagegen in vivo eine Freisetzung von Metallionen möglich ist, ist ungeklärt. Bisherige in vivo Kompatibilitätsstudien zeigen eine gute Neointima-Bildung und keine Fremdkörperreaktionen[58].

Während der Reinforced Device für klinische Studien zur Verfügung steht[126], wurde der Nitinol-Pfropf von GRABITZ[54] bisher noch nicht am Patienten angewandt.

2.2.5.4.7.3 Doppel-Helix Coil

Als alternative Möglichkeit zur Erhöhung der Coilstabilität entwickelten GRABITZ et al. 1998[55] den Doppel-Helix Coil. Dabei entsteht die Doppel-Helix-Konfiguration durch ein Ineinanderdrehen zweier Edelstahlspiralen. Dadurch erfolgt eine Versteifung des Coils und somit eine bessere Stabilisierung im PDA. Das System ist steuerbar und kann durch einen 5F-Katheter transvenös implantiert werden. Durch seine hohe Steifheit und Größe (bis zu 12 mm größte Spirale) ist der Doppel-Helix Coil vor allem für größere Ductus geeignet. Eine klinische Anwendung erfolgte im Tiermodell[54]. Der Doppel-Helix Coil war hier bei allen 8 Schaflämmern mit einem PDA > 5 mm (5,2 - 7,8 mm) implantierbar, wobei beim ersten Patienten eine gleichzeitige Implantation je eines Coils von aortal und pulmonal erfolgte, um einen vollständigen Verschluß zu erreichen. Eine pulmonale Embolisation mit anschließender interventioneller Bergung des Coils kam einmal vor. Angiographisch konnte bei zwei Lämmern ein sofortiger Verschluß belegt werden. Nach 6 Tagen konnte bei vier weiteren Lämmern kein

Fluß im PDA mehr nachgewiesen werden. Bei den beiden restlichen Tieren bestand nur ein geringer Rest-Shunt[54,55]. Die Anwendung beim humanen und veterinärmedizinischen Patienten ist bisher nicht beschrieben. Der Doppel-Helix Coil ist nicht auf dem Markt erhältlich.

2.2.5.4.8 Thrombogene Materialien

Bei der Beschreibung der Interventionellen Therapiesysteme wird i.d.R. Dacron (Polyethylene Terephthalate) als thrombogenes Material verwendet (z.B. ADO bzw. Gianturco- und COOK detachable Coils). In einer Vergleichsstudie von HAMLIN et al.[67] konnte für Dacron im Vergleich mit anderen Materialien, wie z.B. Polytetrafluoroethylene (Gore-Tex), die höchste Thrombogenität mit deutlicher Thrombozytenadhäsion und Veränderung der Thrombozytenmorphologie nachgewiesen werden. Auch BOND et al.[13] schreiben dem Dacron im Vergleich zu Gore-Tex höhere thrombogene Eigenschaften zu. In einer in vitro Studie von ROALD et al.[134] zeigte Dacron die besten thrombogenen Eigenschaften bei simulierten niederen Blutflussgeschwindigkeiten. Andere Autoren[34,80] postulieren eine unterschiedliche Thrombogenität für variierende Dacron-Typen. GOLDMAN et al. [52] konnten aber auch zeigen, dass die Thrombozytenaggregation an Dacron im Verlauf der Zeit weniger wird.

SIS (Small Intestinal Submucosa) wurde ursprünglich in der Humanmedizin als Gefäßersatz getestet[75,93] und zeigte in verschiedenen Studien gute Biokompatibilität. In einer Studie von 1993 an gesunden Hunden war der SIS-Gefäßersatz nach 28 Tagen komplett endothelialisiert und histologisch ähnlich der Struktur normaler Arterien oder Venen (Test in Aorta, A.carotis, A.femoralis und V.cava[89]). In einer Studie zum mikrovaskulären Gefäßersatz mit SIS thrombosierten alle 42 Gefäße innerhalb einer Stunde nach Operation[125] vollständig zu. Dabei standen 7/42 Tieren unter systemischer Heparinisierung und bei je 7 weiteren Tieren war das SIS mit Heparin oder Urokinase vorbehandelt.

In einer Studie von KALLMES et al.[79] wurde der Einsatz von Coils getestet, deren Grundsubstanz Kollagen darstellt. Diese Collagen-Coils wurden in der Studie am Kaninchen mit herkömmlichen Platin-Coils verglichen. Nach 2 und 10 Wochen wurde eine Sektion der Tiere durchgeführt. Die Tiere der Kollagen-

Gruppe zeigten eine schlechtere Spontanverschlussrate als die Tiere der Platin-Gruppe. Die verwendeten Kollagen-Coils lagen allerdings nur in sehr beschränkter Größenvariabilität vor und konnten nur locker ins Gefäß implantiert werden, wohingegen bei den Platin-Coils eine engmaschige Implantation möglich war. Bei den Kontrolluntersuchungen fiel hingegen bei allen 6 Kollagen-Coils eine progrediente Thrombosierung auf. Bei 5 von 6 Tieren wurde ein vollständiger Verschluß erzielt. In der Platin-Gruppe kam es dagegen nur zu einer minimalen weiteren Thrombosierung. Das neu gebildete Thrombusgewebe der Kollagen-Gruppe zeigte sich histologisch als organisiertes Thrombusgewebe, während in der Platin-Gruppe nur unorganisiertes Thrombusmaterial gefunden werden konnte.

Auch über andere Materialien gibt es vereinzelt Berichte über die jeweiligen thrombogenen Eigenschaften. HONG et al.[73] berichten über Titanium als hochgradig thrombogenes Biomaterial. Häufig erwähnt wird die Möglichkeit, die Thrombogenität von Coils zu steigern, indem sie in Thrombin eingeweicht werden[82]. In einer Studie zum Rashkind Umbrella beim Menschen von VITIELLO et al.[180] konnte allerdings kein gerinnungsförderlicher Effekt durch den Einsatz von Thrombin gefunden werden. MARX et al.[102] versuchten die Thrombogenität von Platin-Coils zu erhöhen, indem sie eine Beschichtung der Coils mit Fibroblasten vornahmen. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die unbeschichtete Platin-Coils erhielten, konnte eine bessere Gefäßfibrosierung gefunden werden. DING et al.[35] verglichen in einer Studie Platin-, Matrix- und Hydro-Coils. Bei Hydro-Coils handelt es sich um Platin-Coils, die mit einem Hydrogen-Polymer beschichtet werden. Dieses Hydrogen-Polymer quillt bei Kontakt mit Blut und erzielt so, wie von ARTHUR et al.[6] gezeigt, einen besseren initialen Gefäßverschluß. Auch in der Studie von DING et al.[35] zeigten die Hydro-Coils verglichen mit Matrix- oder Platin-Coils einen besseren Langzeit-Gefäßverschluß. KALLMES[79] berichtet ebenfalls von exzellenten Verschlussergebnissen bei der Arbeit mit Hydro-Coils. REUL et al.[133] verglichen in ihrer Studie den Einsatz von Platin- und Wolfram-Coils. In beiden Gruppen konnte bei vielen Patienten keine Thrombosebildung beobachtet werden. Nur bei sehr engmaschig implantierten Coils und kleineren Gefäßdurchmessern (v.a. schmaleren Engstellen) kam es zu einem vollständigen Verschluß. In Kontrolluntersuchungen nach 6 und 12 Monaten konnte bei über 30% eine

Rekanalisation gefunden werden. Aufgrund der rauheren Oberfläche zeigten die Wolfram-Coils eine geringgradig bessere Bildung von Granulationsgewebe. BYRNE et al.[23] fanden dagegen in ihrer Vergleichsstudie zum Einsatz von Wolfram- und Platin-Coils heraus, dass weniger Wolfram-Coils benötigt werden, um eine initiale Thombosierung zu erreichen. Platin oder Wolfram zeigten allerdings keinen Einfluß auf die langfristige Fibrosierung. MURAYAMA et al.[114] verwendeten Platin-Coils, die mit einem bioabsorbierbarem Polymer kombiniert wurden. Auch in dieser Studie konnte eine im Vergleich zu unbeschichteten Coils verminderte Rekanalisationsrate gefunden werden. SZIKORA und Mitarbeiter[165] testeten eine Kombination aus Guglielmi detachable Coil (GDC) und Kollagen threads im Vergleich zu reinen Guglielmi detachable Coils. Eine verbesserte Thrombosierung konnte angiographisch nicht bestätigt werden. In einer anderen Arbeit von SZIKORA[163] wurde ein flüssiges Polymer (CAP: Cellulose Acetat polymer) in ein künstlich erzeugtes Aneurysma appliziert. Um das Polymer an der richtigen Stelle zu plazieren, wurde das Aneurysma entweder mit einem Ballon-Katheter geblockt oder vorher ein Stent implantiert. Die Verschlussergebnisse waren exzellent. Bei Anwendungsfehlern, durch die das Polymer nicht korrekt plaziert werden konnte, entwickelte sich rasch eine Stenosierung oder ein Verschluß an falscher Stelle.

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Ziel der Studie

Die vorliegende prospektive Studie prüfte die Möglichkeit, einen großen PDA (> 4,0 mm) beim klinisch erkrankten Hund durch die Anwendung eines einzelnen Doppel-Helix Coil zu verschließen. Die zweite Fragestellung war der potentiell unterschiedliche Effekt zweier thombogener Materialien: Small intestinal submucosa (SIS) und Polyester.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Patientenauswahl

Im Zeitraum von August 1999 bis Juli 2002 wurde an der Klinik für Kleintiere, Innere Medizin und Chirurgie der Justus-Liebig Universität Gießen bei 65 Hunden ein PDA diagnostiziert. Bei 26 Hunden war der angiographisch gemessene minimale PDA-Durchmesser > 4,0 mm. Drei Hunde wurden wegen einer schweren Mitralklappendysplasie und zwei andere Hunde wegen großer multipler aorto-pulmonaler Kollateralen von der Studie ausgeschlossen. Ein weiterer Hund erkrankte vor dem geplanten Herzkathetereingriff an einer Septikämie und wurde ebenfalls in der Studie nicht berücksichtigt. Die übrigen 20 Patienten gingen unabhängig vom Grad ihrer Herzinsuffizienz in die Studie zur Embolisation des großen PDA mit dem Doppel-Helix Coil ein. Die ersten 10 Patienten wurden mit einem Doppel-Helix Coil mit Kollagengewebe aus der Darmwand von Schweinen (SIS) behandelt, diese Gruppe wird nachfolgend als Gruppe A bezeichnet. Bei den folgenden 10 Patienten wurde dagegen ein Doppel-Helix Coil mit Polyester-Fasern implantiert. Diese Patienten werden nachfolgend als Gruppe B bezeichnet.

Bis zum Kathetereingriff erfolgte je nach bestehender Schwere der kardiologischen Veränderungen eine individuell angepasste medikamentelle Therapie, die bis zur ersten Nachuntersuchung nach 1-3 Tagen belassen und erst dann überprüft und ggf. modifiziert wurde. Eingesetzt wurden

β-Methyldigoxin[a] (0,005 mg/kg KM 2x/d p.o.; n = 16), Furosemid[b] (2,0 - 3,0 mg/kg KM 2-3x/d p.o.; n = 16) und Ramipril[c] (0,125 mg/kg KM 1x/d p.o.; n = 8). Patienten mit Vorhofflimmern wurden ergänzend mit Amiodaron[d] (initial 10 mg/kg KM als Infusion, dann 2,0-4,4 mg/kg KM 2x/d p.o.; n = 3) therapiert. Am Tag vor dem Kathetereingriff erfolgte eine klinische, radiologische echokardiographische sowie Doppler-echokardiographische Untersuchung. Der Schweregrad des Shuntes durch den PDA wurde in der Farb-Doppler-Echokardiographie gemäß der folgenden Klassifizierung in Anlehnung an eine humanmedizinische Publikation[162] bewertet:

=> 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 die Pulmonalarterie, der die Pulmonalklappe erreicht.

Alle M-mode Messungen wurden gemäß der Empfehlungen der American Society of Echocardiography[138] durchgeführt und aus dem rechtsparasternalen Längsachsenschnitt erhoben. Der Index des diastolischen bzw. systolischen linken Ventrikeldurchmessers (LVDd-Index bzw. LVDs-Index) und der Index des linken Vorhof-Durchmessers (LA-Index) wurden mittels Division des jeweiligen Messwertes durch eine Potenz der Körpermasse ($KM^{0,294}$ für LVDd, $KM^{0,315}$ für LVDs bzw. $KM^{0,345}$ für LA)[31] errechnet und mit dem jeweiligen 95%igen Prediktionsintervall verglichen. Die Schwere der Mitralklappeninsuffizienz wurde aus der Fläche des Farb-Jets in Relation zur Vorhoffläche semiquantitativ eingestuft (Grad 1 < 20% Vorhoffläche, Grad 2 20-40%, Grad 3 > 40%)[70]. Die

[a] Lanitop, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland
[b] Lasix, Hoechst, Frankfurt, Deutschland
[c] Delix, Hoechst, Frankfurt, Deutschland
[d] Cordarex, Sanofi, Berlin, Deutschland

Messung der maximalen Aortenflussgeschwindigkeit (Vmax Ao) erfolgte aus subcostaler Anschallung.

3.2.2 Durchführung der Coil-Embolisation

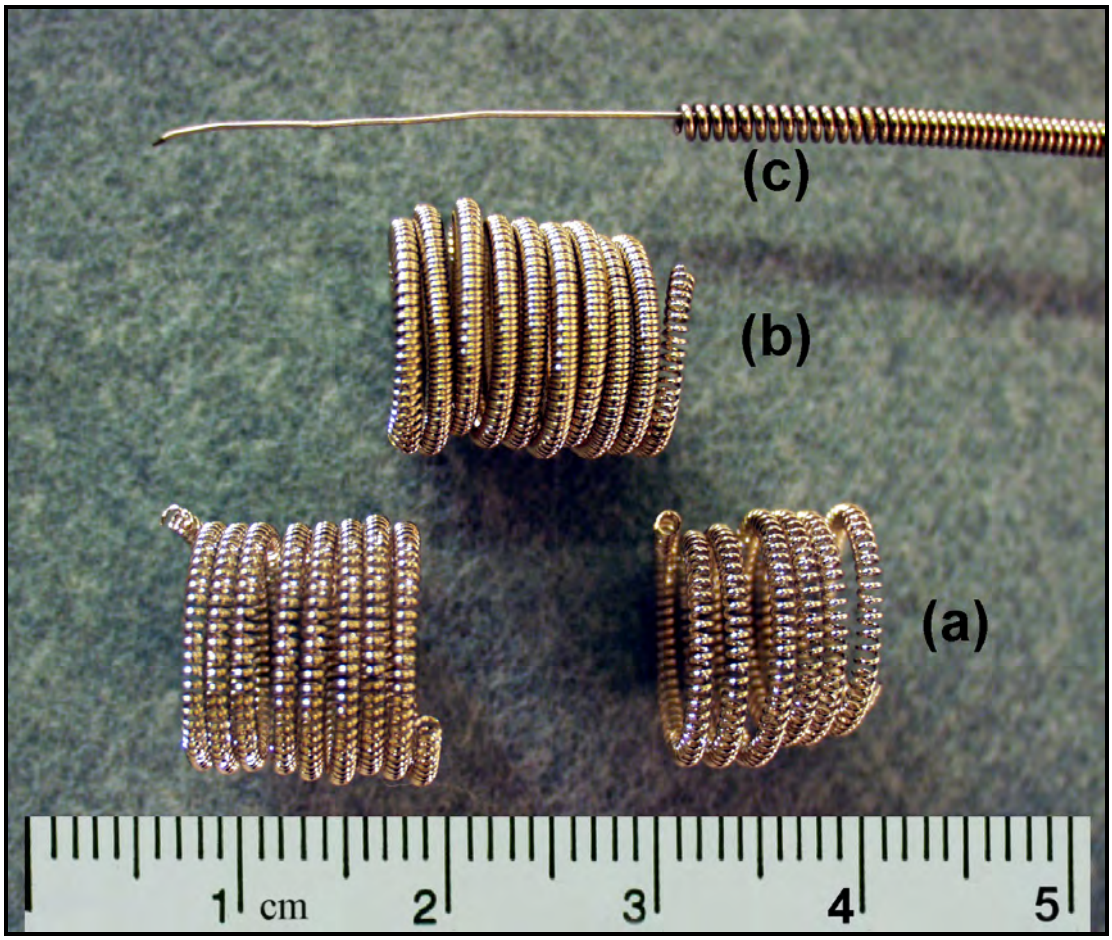
3.2.2.1 Der Doppel-Helix Coil

Vor dem Eingriff wurden zwei gerade 0,052 Inch Edelstahlspiraldrähte[e] auseinandergezogen und zu einer Spirale (Coil) geformt. Anschließend wurden diese beiden ineinander gedreht, wobei am proximalen Ende ein Coil um etwa 10 mm überstand. Die Doppel-Helix Coils wurden mit einem Windungsdurchmesser von 10, 11, 12, 14 und 16 mm gefertigt. Die Länge der Coils (Zahl der Windungen) wurde etwa so gewählt, daß ein zylindrischer Coil mit gleicher Höhe wie Windungsdurchmesser entstand (s. Abbildung 1). Weiterhin wurde ein gerader Edelstahlspiraldraht (Außendurchmesser 0,078 Inch, Länge 110 cm) an einem Ende manuell so ausgezogen, daß ein passendes Gewinde zum proximalen Ende des Doppel-Helix Coils entstand und der Coil mit 3 Umdrehungen konnektiert werden konnte. Ein 0,018 Inch Draht mit flexibler Spitze[f] diente als innere Seele zur Streckung des Coils vor dem Einführen in den Katheter und bei eventuellen Manipulationen des Coils im Gefäßsystem.

Für Patienten der Gruppe A wurde porcines SIS[g] in einen langen Streifen geschnitten und um die Windungen des Coils gewickelt (s. Abbildung 2). In Gruppe B wurden Polyesterfasern zwischen den Windungen des Coils fixiert (s. Abbildung 3). Im Anschluß daran erfolgte die Konnektierung des Coils an das Gewinde des Führungsdrahtes.

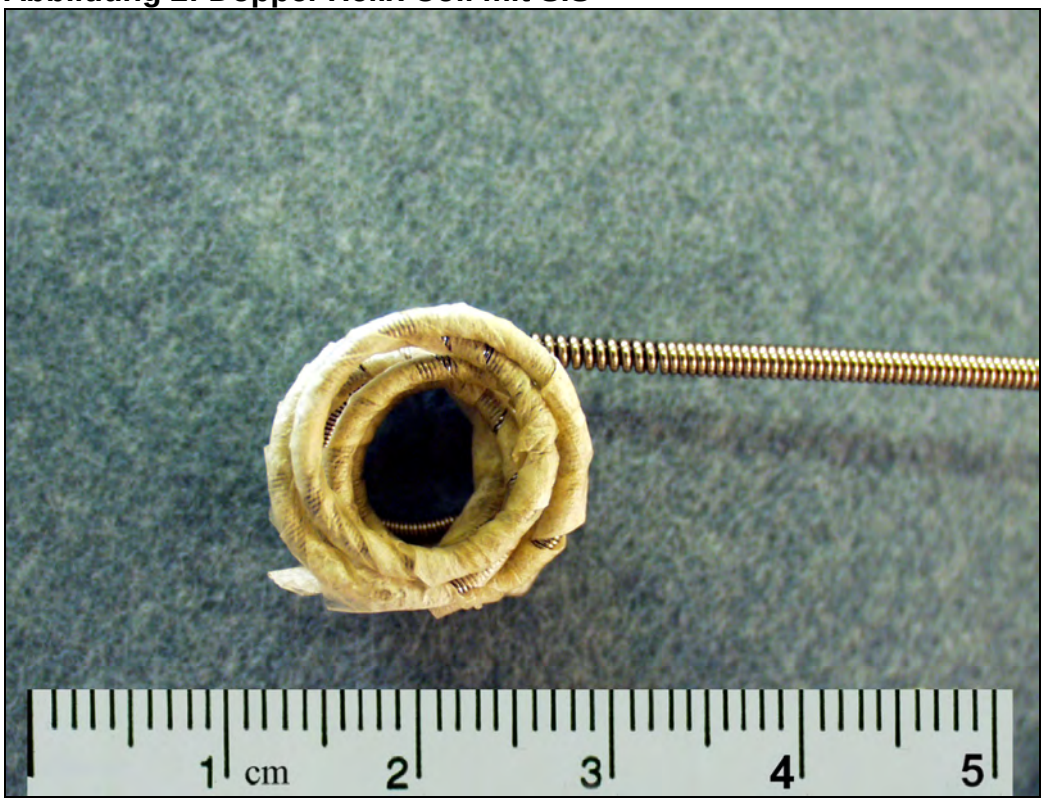
[e] SF-52-400, COOK Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland
[f] Roadrunner RR-18-480, Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland
[g] VET BIOSIST, 70 x 100 mm, COOK Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland

Abbildung 1: Bestandteile des Doppel-Helix Coils



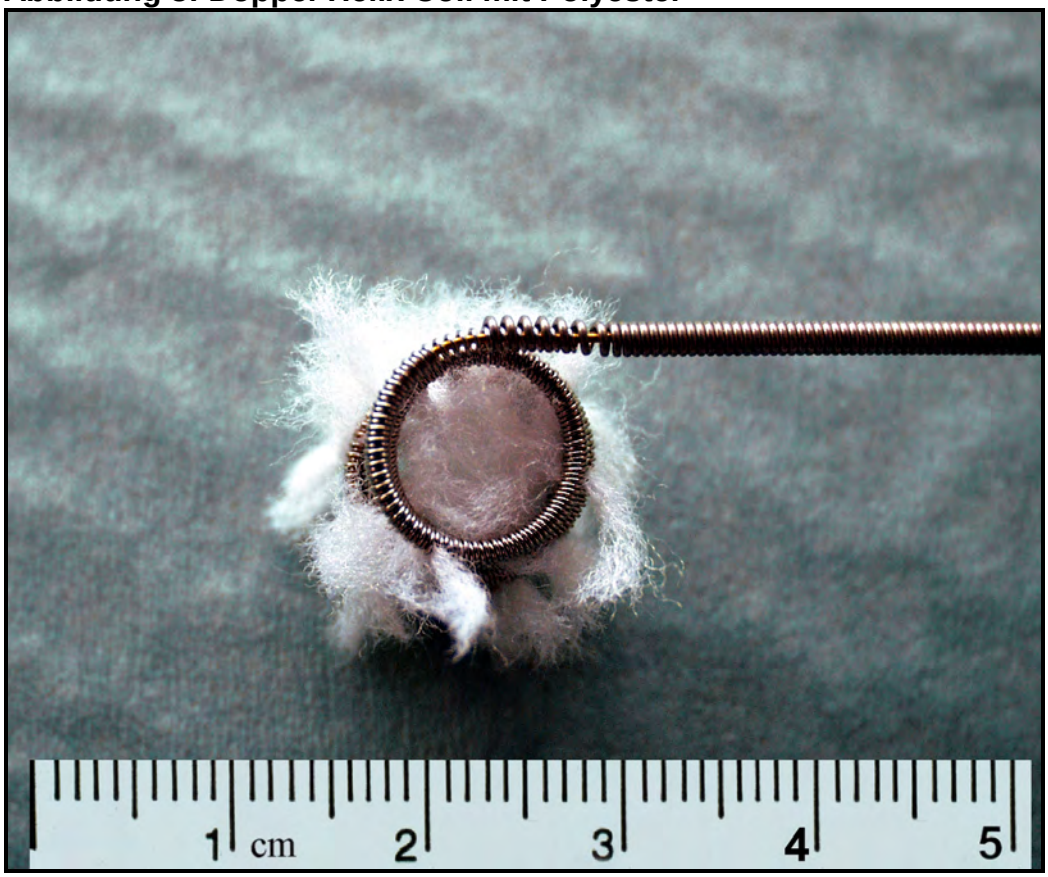
Zwei Edelstahldrähte der Stärke 0,052 Inch wurden auseinander gezogen, zu einer Spirale geformt (a) und dann ineinander gedreht, so daß ein Doppel-Helix Coil (b) mit etwa gleicher Höhe wie Durchmesser entstand. Der überstehende Teil des einen Drahtes bildete das Gewinde, welches an das Gewinde eines geraden Edelstahlspiraldrahtes (Führungsdraht) der Stärke 0,078 Inch (c) paßte. Durch eine Seele im Führungsdraht konnte der Doppel-Helix Coil später gestreckt werden.

Abbildung 2: Doppel-Helix Coil mit SIS



In Gruppe A wurde Small intestinal submucosa um den Coil fixiert.

Abbildung 3: Doppel-Helix Coil mit Polyester



In Gruppe B wurden Polyesterfasern zwischen den Windungen des Primärdrahtes eingebracht.

3.2.2.2 Narkose

Nach 12stündiger Nüchternphase erfolgte die Narkoseeinleitung durch intravenöse Applikation einer Kombination aus Levomethadonhydrochlorid mit Fenpipramid-hydrochlorid[h] (0,5 mg/kg) und Diazepam[i] (0,5 mg/kg). Die Tiere wurden intubiert und mittels Inhalation von Isofluran[j] (1,7 - 2,0%) in einem Luft-Sauerstoff-Gemisch (FiO_2 21%, n = 19) in Narkose gehalten. Patient Nr. A1 zeigte in Narkose eine arterielle Hypoxie, weshalb er mit 100% Sauerstoff beatmet wurde.

3.2.2.3 Diagnostisches Vorgehen

Nach Fixierung der Hunde in rechter Seitenlage wurde ein perkutaner Zugang zur rechten Arteria brachialis gelegt. Über einen Pigtail-Katheter[k] (4F - 5F) konnte anschließend mittels eines automatischen Hochdruckinjektors 1,0 ml/kg KM eines Kontrastmittels[l] innerhalb 1,0-1,5 Sekunden in den cranialen Abschnitt der Aorta descendens injiziert werden. Die Dokumentation der Angiographie erfolgte auf 30 mm Röntgenfilm (50 Bilder/sec) und auf Videoband. Der angiographische Shunt-Grad wurde nach folgendem Schema beurteilt (in Anlehnung an LLOYD et al., 1993):

=> Grad 0: keine Anfärbung der Pulmonalarterie
=> Grad 1: teilweise Anfärbung der Pulmonalarterienbifurkation, aber nicht des Pulmonalarterienstammes oder der Pulmonalarterienäste
=> Grad 2: Anfärbung des Pulmonalarterienstammes
=> Grad 3: intensive Anfärbung des Pulmonalarterienstammes mit teilweiser Anfärbung der Pulmonalarterienäste
=> Grad 4: Anfärbung der Pulmonalarterienäste in nahezu gleicher Intensität wie die Aorta.

Die Form des PDA in der Angiographie wurde gemäß einer humanmedizinischen Klassifizierung[86] eingeteilt (s. Abbildung 4):

---

[h] Polamivet, Intervet, Unterschleissheim, Deutschland
[i] Valium, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland
[j] Forene, Abbot GmbH, Wiesbaden, Deutschland
[k] Occlu-Marker, 4F 50 cm, Pfm Produkte für die Medizin AG, Köln, Deutschland oder N5.0-35-70-P-10S-PIG.WSC COOK Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland
[l] Imeron 350, Byk Gulden, Konstanz, Deutschland

=> Typ A: Einengung an der Mündung zur Pulmonalarterie mit deutlicher Ampulle am aortalen Ende

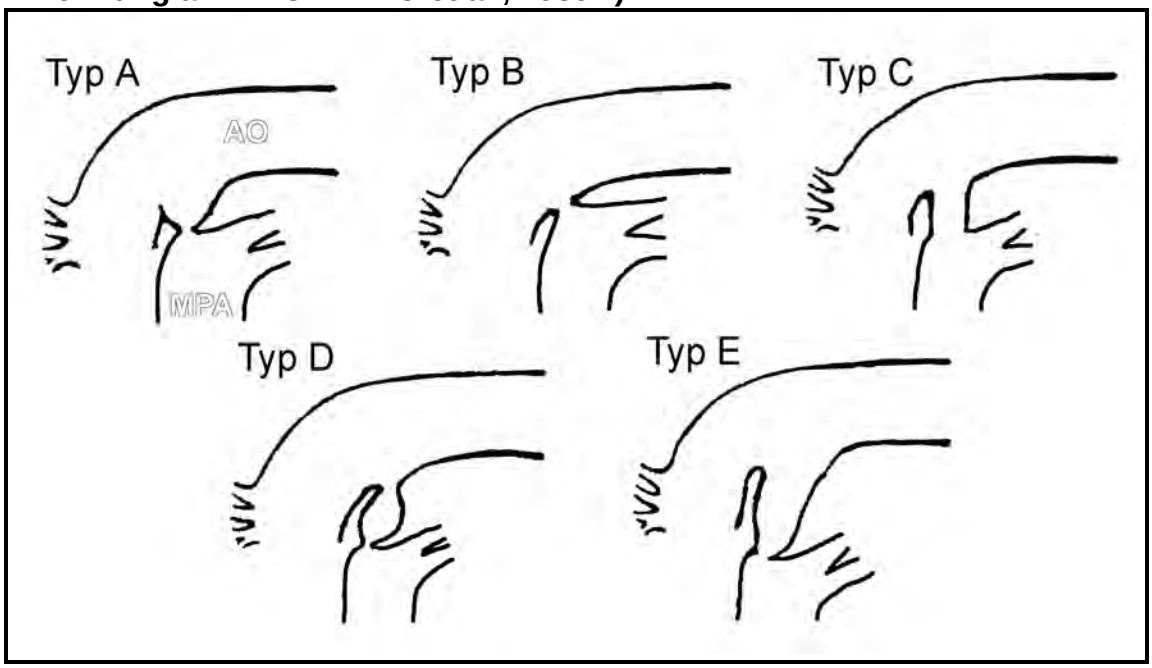
=> Typ B: kurz, mit einer Einengung an der aortalen Seite

=> Typ C: tubulär, ohne Einengung

=> Typ D: mehrere Einengungen

=> Typ E: langes konisches Aussehen, mit einer Einengung (pulmonal) weit entfernt von der Kontur der Trachea.

Abbildung 4: PDA-Morphologie in der lateralen Angiographie (in Anlehnung an KRICHENKO et al., 1989[86])



AO = Aorta; MPA = Pulmonalarterienstamm

Zur Messung der Größendimensionen erfolgte eine Korrektur des Vergrößerungseffektes der Röntgenanlage durch den Vergleich zu den Markierungen am Angiographiekatheter. Auf diese Weise wurden der minimale PDA-Durchmesser an seiner pulmonalen Mündung und der Durchmesser der PDA-Ampulle bestimmt. Im Anschluß daran wurde ein 7F-Einführbesteck perkutan in die rechte Vena femoralis eingebracht. Die Erfassung und Aufzeichnung der Blutdruckwerte erfolgte in der Arteria dorsalis pedis mit einem end-offenen Katheter, in der Aorta mit einem Pigtail-Katheter sowie im rechten Vorhof (RA), rechten Ventrikel (RV), Pulmonalarterienstamm (MPA) und in der linken Pulmonalarterie (LPA) mit einem 5F-Wedge-Katheter. Bei 19 Hunden mit

einer inspiratorischen Sauerstoff-Konzentration von 21% wurde die Berechnung des Verhältnis des pulmonalen zum systemischen Blutfluß (Shunt-Quotient Qp/Qs) mittels Fick´scher Methode aus den Sauerstoffsättigungen[m] des Blutes im rechten Vorhof (SO_2-RA), in der linken Pulmonalarterie (SO_2-LPA) und in der Aorta cranial des Abgangs des PDA bzw. in der Arteria brachialis (SO_2-AO) gemäß folgender Formel durchgeführt (modifiziert nach KIENLE, 1998[81]):

$$Qp/Qs = [SO_2\text{-AO} – SO_2\text{-RA}] / [SO_2\text{-AO} – SO_2\text{-LPA}].$$

3.2.2.4 Coil-Embolisation

Über den Zugang zur rechten Vena femoralis wurde ein end-offener 5F-Katheter[n] durch das rechte Herz in den Pulmonalarterienstamm gelegt. Durch diesen konnte dann ein gerader Führungsdraht mit flexibler Spitze (0,038 Inch Durchmesser, 400 cm Länge) durch den PDA in die Aorta descendens und weit in die Aorta abdominalis vorgeschoben werden. Nach Entfernung des 5F-Katheters wurde das 7F-Einführbesteck gegen eine lange 7F-Schleuse (gerade Form in Gruppe A[o], gebogene Form in Gruppe B[p]) über den liegenden Draht ausgetauscht. Die Spitze der Schleuse wurde in der Aorta descendens plaziert und der Führungsdraht entfernt. Nun wurde ein Doppel-Helix Coil so ausgewählt, dass sein Windungs-Durchmesser möglichst zweimal so groß wie der minimale PDA-Durchmesser und nicht mehr als 1 mm größer als der Durchmesser oder die Länge der PDA-Ampulle war. Die ersten 10 Patienten erhielten einen Doppel-Helix Coil mit porcinen SIS und die späteren 10 einen mit Polyester (s. Kapitel 3.2.1). Das Gewinde am Ende des Coils wurde mit drei Umdrehungen an das Gewinde des Führungsdrahtes konnektiert und der Coil durch Vorschieben der Seele gestreckt in die 7F-Schleuse eingebracht. Beim Erreichen der Schleusenspitze wurde die Seele stückweise zurückgezogen, sodaß 2 - 3 Windungen des Coils aus der Schleuse in die Aorta descendens freigegeben wurden. Die Schleuse mit dem Coil an seiner Spitze wurde nun in die PDA-Ampulle zurückgezogen. Hier erfolgte die Freisetzung weiterer

[m] AVL 995 Hb, AVL Biomedical Instruments, Stachl, Deutschland
[n] HN5.0-NT-100-PW-NS-MPA, COOK Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland
[o] Check-Flo Performer Einführset 7.0, COOK Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland
[p] Mullins Transseptales Check-Flo Einführset 7.0, COOK Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland

Windungen, wobei ½ - 1 Windung in der Schleuse verblieb. Beim Zurückziehen der Schleuse in den Pulmonalarterienstamm wurde der Coil durch das Nachschieben des Führungsdrahtes in seiner Position gehalten. Kurz vor dem Ablösen des Coils sicherte leichter Zug am Führungsdraht den festen Sitz des Coils. Bei ungünstiger Positionierung oder instabiler Lage wurde der Coil neu positioniert. Bei korrektem Sitz wurde die letzte ½ - 1 Windung im Pulmonalarterienstamm freigegeben und der Coil durch Drehen des Führdrahtes abgelöst. Unabhängig vom Grad des angiographisch bestimmten Rest-Shuntes wurde immer nur ein einziger Coil implantiert. Die Zahl der Implantationsversuche und die Durchleuchtungszeit wurden registriert.

3.2.3 Weiteres Vorgehen

Mindestens 15 Minuten nach der Coil-Implantation erfolgte eine Kontrolle der Blutdruckwerte, der Blutsauerstoffsättigungen und des Angiographie-Befundes. Bei allen Hunden mit Vorhofflimmern wurde eine externe elektrische Konversion mit bis zu maximal 300 Watt versucht. Die Punktionsstellen der Vena femoralis und der Arteria brachialis wurden für 15 Minuten manuell komprimiert und anschließend für ca. 12 Stunden mit einem Druckverband versehen. Die Patienten blieben für 6 - 12 Stunden unter kontinuierlicher EKG- und Blutdrucküberwachung. Beginnend mit dem Tag der Intervention wurden alle Hunde über 7 Tage mit Amoxicillin mit Clavulansäure[q] (15,0 - 20,0 mg/kg KM 2x/d i.v. oder p.o.) behandelt. Am Tag nach dem Eingriff erfolgte eine Urinuntersuchung zur Beurteilung einer Hämoglobinurie. Die Verlaufsuntersuchungen bestehend aus klinischer Untersuchung, Röntgen, Echokardiographie und Doppler-Echokardiographie fanden innerhalb der ersten ein bis drei Tage (n = 19), drei Monate (n = 16) und 12 Monate (n = 16) nach dem Eingriff statt. Vier Hunde (alle aus Gruppe A) konnten nach 3 Monaten und einem Jahr nicht nachuntersucht werden: Ein Tier verstarb während des Herzkathetereingriffes, ein zweites trotz erfolgreicher Embolisation 3 Wochen nach der Therapie aufgrund fortschreitender Herzinsuffizienz und ein drittes durch einen Autounfall 6 Wochen nach dem Eingriff. Beim vierten Hund lehnten die Besitzer weitere Untersuchungen ab.

[q] Augmentan, SmithKline Beecham, Bönen, Deutschland bzw. Synulox, Pfizer GmbH, Karlsruhe, Deutschland

3.2.4 Statistische Auswertung

Um die in dieser Arbeit erhobenen Daten mit anderen Studien vergleichen zu können, sind in den folgenden Tabellen der Wertebereich, Median und Mittelwert ± Standardabweichung der wichtigsten Daten angegeben. Kontinuierliche Daten wurden auf Normalverteilung (Kolmogorow-Smirnov Test) geprüft. Der Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B bezüglich des Alters, des Körpergewichtes, der echokardiographischen Befunde der Voruntersuchung, des minimalen PDA Durchmessers und des Shunt-Quotienten vor Therapie erfolgte mittels nicht-parametrischem Test (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test). Die Analyse der kontinuierlichen Meßparameter wurde mittels zwei-faktorieller Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und Zeit durchgeführt. Für die Kurzzeit-Untersuchungen wurden die Werte vor und unmittelbar nach (Angiographie und hämodynamische Daten) bzw. 1-3 Tage nach Kathetereingriff (Kontrolluntersuchungen) berücksichtigt. In den Langzeit-Untersuchungen wurden die Daten 1-3 Tage nach, 3 Monate nach und 12 Monate nach dem Eingriff ausgewertet. Für die Werte, bei denen Wechselwirkungen zwischen den Haupteffekten Zeit und Gruppe bestanden, wurde ein Bonferoni Posttest getrennt nach Gruppen durchgeführt. Ein p-Wert $\leq 0{,}05$ galt als statistisch signifikant. Die kategorischen Daten wurden mit deskriptiver Statistik wiedergegeben.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Unterstützung der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung (Leiter Dr. K. Failing) des Fachbereiches Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Alle statistischen Kalkulationen erfolgten mit dem statistischen Softwareprogramm GraphPadPrism[r].

[r] Version 4.0, GraphPad Software, Inc., San Diego, USA

3.3 Ergebnisse

Zunächst erfolgt die Beschreibung der Patientendaten und der Ausgangsbefunde, gefolgt von den Daten des Eingriffes, den Komplikationen und den Veränderungen unmittelbar nach der Embolisation sowie während der Verlaufsuntersuchungen.

3.3.1 Ausgangsbefunde

3.3.1.1 Patientendaten

Die wesentlichen Patientendaten (Rasse, Geschlecht, Alter und Körpergewicht) sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Patientendaten

Nr.	Rasse	Geschlecht	Alter (Mon)	Gewicht (kg)
A1	Deutscher Schäferhund	W	69,3	25,5
A2	Mischling	M	12,5	23,0
A3	Labrador Retriever	W	3,2	6,0
A4	Deutscher Schäferhund	WK	99,2	36,0
A5	Deutscher Schäferhund	WK	74,3	32,0
A6	Labrador Retriever	W	11,1	23,0
A7	Labrador Retriever	M	12,2	25,0
A8	Mischling	W	7,0	10,3
A9	Labrador Retriever	M	3,9	9,4
A10	Deutscher Schäferhund	W	33,4	39,1
B1	Schweißhund	M	82,0	22,0
B2	Deutscher Schäferhund	W	8,8	32,0
B3	Deutscher Schäferhund	W	4,3	9,5
B4	Schweizer weißer Schäferhund	W	19,6	36,0
B5	Mischling	W	8,7	8,1
B6	Briard	WK	56,8	25,0
B7	Deutscher Schäferhund	W	7,6	25,5
B8	Staffordshire Bull Terrier	W	47,0	23,0
B9	Deutscher Schäferhund	W	9,6	29,0
B10	Dobermann Pinscher	W	5,0	21,0
Normal-verteilung			nein	ja
Min			3,2	6,0
Max			99,2	36,0
Median			11,65	24,0
Mean				23,02
SD				9,90

w = weiblich, wk = weiblich kastriert, m = männlich

Unter den 20 Hunden waren 8 Deutsche Schäferhunde, 4 Labrador Retriever, 3 Mischlingshunde und je 1 Schweißhund, Briard, Staffordshire Bull Terrier,

Dobermann Pinscher und Schweizer weißer Schäferhund. Von den Tieren waren 4 männlichen und 16 weiblichen Geschlechts, von letzteren waren 3 kastriert. Die Hunde hatten ein medianes Alter von 11,65 Monaten (Bereich 3,2 – 99,2). Das mediane Körpergewicht betrug 24,0 kg (Bereich 6,0 – 39,1; 23,02 ± 9,90). Weder Alter noch Gewicht zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen A und B (p = 0,7394 bzw. p = 0,9095).

3.3.1.2 Voruntersuchungen (Anamnese, Auskultation, EKG, Echokardiographie)

Die Ergebnisse der Voruntersuchung sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Daten der Voruntersuchung

Patienten Nr.	NYHA Stadium	HF (/min)	LVDd-I	LVDs-I	LA-I	Vmax Ao (m/sec)	MI-Grad
A1	IV	170 [a]	3,08	2,17	1,53	2,15	3
A2	IV	140 [b]	2,36	1,53	1,00	2,99	2
A3	IV	200 [b]	3,14	1,97	1,74	3,96	3
A4	IV	90	2,09	1,26	1,15	2,21	2
A5	I	90 [c]	2,03	1,15	1,18	3,37	1
A6	I	90	2,26	1,46	1,04	2,85	1
A7	III	100	2,63	1,65	1,41	2,98	2
A8	III	130 [b]	2,09	1,18	1,14	2,37	1
A9	IV	170 [b]	2,77	1,75	1,36	4,70	2
A10	IV	120 [a]	3,13	2,00	2,01	3,72	3
B1	IV	150 [a]	2,41	1,44	1,86	n.a.	2
B2	IV	120	2,18	1,30	1,26	3,40	1
B3	IV	180 [b]	2,77	1,49	2,07	3,95	2
B4	III	160 [b]	1,67	1,06	0,78	2,01	0
B5	IV	90	2,96	1,69	1,71	2,78	3
B6	III	120	2,29	1,65	1,41	2,56	2
B7	I	120	1,90	1,19	0,98	2,27	1
B8	IV	120	2,42	1,55	1,34	3,81	2
B9	I	100	1,97	1,26	1,06	3,51	1
B10	I	160 [b]	2,02	1,25	0,98	2,53	1
Normalver-teilung		ja	ja	ja	ja	ja	
Min		90	1,67	1,06	0,78	2,01	0
Max		200	3,14	2,17	2,07	4,70	3
Median		120	2,325	1,475	1,30	2,92	2
Mean		131,0	2,409	1,500	1,351	3,063	
SD		33,7	0,442	0,308	0,367	0,771	

HF = Herzfrequenz, LVDd-I = Index des linksventrikulären Durchmesser diastolisch, LVDs-I = Index des linksventrikulären Durchmesser systolisch, LA-I = Index des linksatrialen Durchmesser, Vmax Ao = maximale Aortenflussgeschwindigkeit, MI-Grad = Grad der Mitralklappen-Insuffizienz, [a] = Vorhofflimmern, [b] = Sinustachykardie, [c] = Ventrikuläre Extrasystolen, n.a. = nicht ausgewertet

Insgesamt 15/20 Tieren zeigten z.Z. der Vorstellung eine kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Stadium 3 n = 4, NYHA Stadium 4 n = 11). Leistungsschwäche war bei all diesen Hunden als Symptom aufgetreten, 12 Hunde zeigten weiterhin Dyspnoe bzw. Husten und zwei Tiere zusätzlich einen deutlichen Aszites. Vor Beginn der Therapie zeigten alle Patienten ein kontinuierliches Herzgeräusch über der Pulmonalarterie (Grad V/VI mit Schwirren bei 19 Patienten und Grad III/VI bei Patient Nr. B4). Zwei Tiere aus Gruppe A und ein Tier aus Gruppe B wiesen Vorhofflimmern auf. Eine Sinustachykardie war bei 4/8 Tieren aus Gruppe A und 3/9 Tieren aus Gruppe B aufzufinden. Ein Tier aus Gruppe A hatte einzelne ventrikuläre Extrasystolen. Mit Ausnahme eines Patienten (Nr. B4) war bei allen Patienten in der echokardiographischen Untersuchung eine Erweiterung des diastolischen linken Ventrikel- und des linken Vorhof-Durchmessers zu verzeichnen. Insgesamt 13 Hunde hatten auch einen vergrößerten systolischen linken Ventrikel (7/10 aus Gruppe A und 6/10 aus Gruppe B). Weder der Index des diastolischen bzw. systolischen linken Ventrikeldurchmessers noch der Index des linken Vorhofdurchmessers waren signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen ($p = 0,1431$; $p = 0,2176$; $p = 0,7394$). Ein Patient (Nr. B2) wies eine leichte Pulmonalstenose (maximale Flußgeschwindigkeit 3,0 m/s) auf. Bei einem weiteren Tier (Nr. B1) fand sich eine morphologisch als leichtgradig beurteilte Subaortenstenose, deshalb wurde von diesem Patienten die Flussgeschwindigkeit an der Aorta nicht ausgewertet. Bei den übrigen 19 Patienten lag die aortale Blutflussgeschwindigkeit über 2,0 m/sec und bei 14 Hunden (7/10 Gruppe A und 7/9 Gruppe B) erreichte sie Geschwindigkeiten über 2,5 m/s. Ein signifikanter Gruppenunterschied in der maximalen Aortenflussgeschwindigkeit bestand nicht ($p = 0,7802$). Eine Mitralklappeninsuffizienz zeigte sich bei insgesamt 19 Hunden. Die Verteilung der Schweregrade zwischen den beiden Gruppen A und B war wie folgt: gering 3 und 4, mittel 4 und 4 und schwer 3 und 1 und nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,2475$).

3.3.2 Angiographie und hämodynamische Parameter

Die relevanten Einzeldaten der Patienten (PDA-Typ, minimaler PDA-Durchmesser, Ampullendurchmesser, Art des Coils, Zahl der

Implantationsversuche, Durchleuchtungszeit, angiographischer Shunt-Grad, Shunt-Quotient) und die statistischen Berechnungswerte sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Einzeldaten der 20 Hunde mit einem großen PDA (> 4,0 mm) vor und 15 Minuten nach der Embolisation mit einem Doppel-Helix Coil

Nr.	PDA-Typ	PDA Durch-messer (mm)		Coil [Implantations-	Zeit (Min)	Angiogr. Shunt-Grad		Shunt-Quotient	
		Minimal	Ampulle	versuche]		Vor	Nach	Vor	Nach
A1	E	5,1	10,0	11 [1]	9	4	4	nd	nd
A2	E	5,3	9,6	10 [1]	11	4	4	3,6	2,1
A3	A	5,3	11,0	10 [1]	6	4	4	5,0	2,0
A4	E	5,1	12,0	12 [1]	8	4	4	8,4	4,1
A5	E	6,0	12,4	12 [1]	5	4	4	4,1	2,3
A6	E	5,3	12,2	12 [1]	7	4	3	8,6	1,1
A7	E	5,3	12,3	nd	nd	4	nd	3,6	nd
A8	E	5,7	12,6	12 [2]	17	4	3	3,6	1,3
A9	E	6,1	14,1	14 [1]	8	4	4	5,9	2,9
A10	E	6,9	17,0	14 [2]* 16 [1]	15	4	4	9,3	4,6
B1	E	6,3	16,2	14 [2]	8	4	3	3,9	1,1
B2	E	6,3	13,0	12 [2]	10	4	1	5,0	1,0
B3	E	5,7	11,8	11 [2]	8	4	3	5,3	2,0
B4	D	5,5	15,7	12 [1]* 14 [1]	10	4	3	3,0	1,3
B5	E	4,8	9,1	10 [1]	8	4	3	4,3	1,7
B6	E	6,1	18,9	14 [1]	10	4	2	2,4	1,1
B7	D	6,3	17,5	14 [1]	5	4	3	3,4	1,3
B8	E	5,3	14,8	11 [1]	7	4	1	3,1	1,0
B9	D	6,1	15,4	14 [3]	11	4	4	3,0	2,3
B10	E	5,1	10,8	11 [1]	5	4	0	4,6	1,0
Normal-verteilung		Ja	ja		ja			ja	ja
Min		4,8	9,1		5	4	0	2,4	1,0
Max		6,9	18,9		17	4	4	9,3	4,6
Median		5,6	12,5		8	4	3	4,1	1,5
Mean		5,68	13,32		8,8			4,74	1,90
SD		0,55	2,77		3,2			2,00	1,06

nd = nicht durchgeführt, * Coil wurde wegen instabiler Lage wieder entfernt

3.3.2.1 Ductus Morphologie und Dimension

Die Mehrzahl der Hunde in Gruppe A (9/10) wies einen langen, konischen PDA (Typ E) auf, nur ein Hund hatte einen konischen PDA (Typ A). Auch in Gruppe B konnte bei den meisten Hunden (7/10) ein langer, konischer PDA mit pulmonaler Engstelle (Typ E) gefunden werden. Drei Hunde hatten einen PDA mit pulmonaler und aortaler Engstelle (Typ D). Der Mittelwert der 20 Messwerte

des minimalen PDA-Durchmessers betrug 5,68 ± 0,55 mm (Bereich 4,8 - 6,9) und der des PDA-Ampullendurchmessers 13,32 ± 2,77 mm (Bereich 9,1 - 18,9). Für die Parameter gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe A und Gruppe B (p = 0,3930; p = 0,1655).

3.3.2.2 Angiographischer Shunt-Grad und Shunt-Quotient

Der Angiographische Shunt-Grad war bei allen 20 Hunden vor der Therapie Grad 4. Der mittlere Shunt-Quotient bei 19 Hunden betrug 4,74 ± 2,00 (Bereich 2,4 – 9,3) und war schwach signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen A und B (5,79 ± 2,37 bzw. 3,80 ± 0,97; p = 0,0435). Dieser Unterschied war zurückzuführen auf den Anteil an Ductus mit der Morpholgie Typ D in Gruppe B welche trotz nicht-signifikant unterschiedlichem minimalen PDA Durchmesser (5,97 ± 0,42 bzw. 5,66 ± 0,57; p = 0,2878) einen signifikant niedrigeren Shunt-Quotienten aufwiesen als die anderen PDA Typen (3,13 ± 0,23 bzw. 5,04 ± 2,05; p=0,0293). Nach Ausschluß der Hunde mit Typ D Ductus war der Shunt-Quotient in Gruppe A (5,79 ± 2,37; n=9) und B (4,09 ± 1,04; n=7) nicht mehr signifikant unterschiedlich (p = 0,2523).

3.3.2.3 Pulmonalarterien Druckwerte

Von den 19 Hunden, bei denen die Pulmonalarterien Drücke ausgewertet wurden, zeigten zu Beginn des Herzkathetereingriffes 6 Tiere (Gruppe A 3/9 und Gruppe B 3/10) einen systolischen (> 30 mm Hg) bzw. 12 Tiere (Gruppe A 5/9 und Gruppe B 7/10) einen diastolischen (> 15 mm Hg) pulmonalen Hochdruck.

3.3.3 PDA-Embolisation

Bei Hund Nr. A7 kam es zu einer Irritation der rechten Ausflußbahn bei der Manipulation mit der Spitze der langen Schleuse, worauf der Hund Kammerflimmern entwickelte. Trotz elektrischer Defibrillation konnte der Sinusrhythmus nicht wieder hergestellt werden und der Hund verstarb. Bei den Hunden Nr. A10 und B4 war der zunächst ausgewählte Coil mit 14 mm bzw. 12 mm Durchmesser nicht groß genug und rutschte bei leichtem Zug am Führungsdraht durch den Ductus in die Pulmonalarterie. Die Verankerung des jeweils nächst größeren Coils (16 mm bzw. 14 mm) dagegen gelang

problemlos. Bei insgesamt 19/20 Hunden wurde die Implantation eines Doppel-Helix Coils erfolgreich durchgeführt. Für die sichere Coil-Fixation wurden zwischen 1 und 3 (Median 1) Implantationsversuche benötigt. Die mittlere Durchleuchtungszeit betrug 8,8 ± 3,2 Minuten (Bereich 5 - 17) und war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen A und B (p = 0,7197).

3.3.4 Elektrische Kardioversion des Vorhofflimmerns

Bei drei Hunden bestand bereits vor dem Eingriff Vorhofflimmern, der Versuch dieses am Ende der Coil-Embolisation mittels elektrischer Kardioversion in einen Sinusrhythmus zu überführen, gelang bei zwei Hunden nicht, beim dritten nur für wenige Stunden.

3.3.5 Komplikationen

3.3.5.1 Rhythmusstörungen

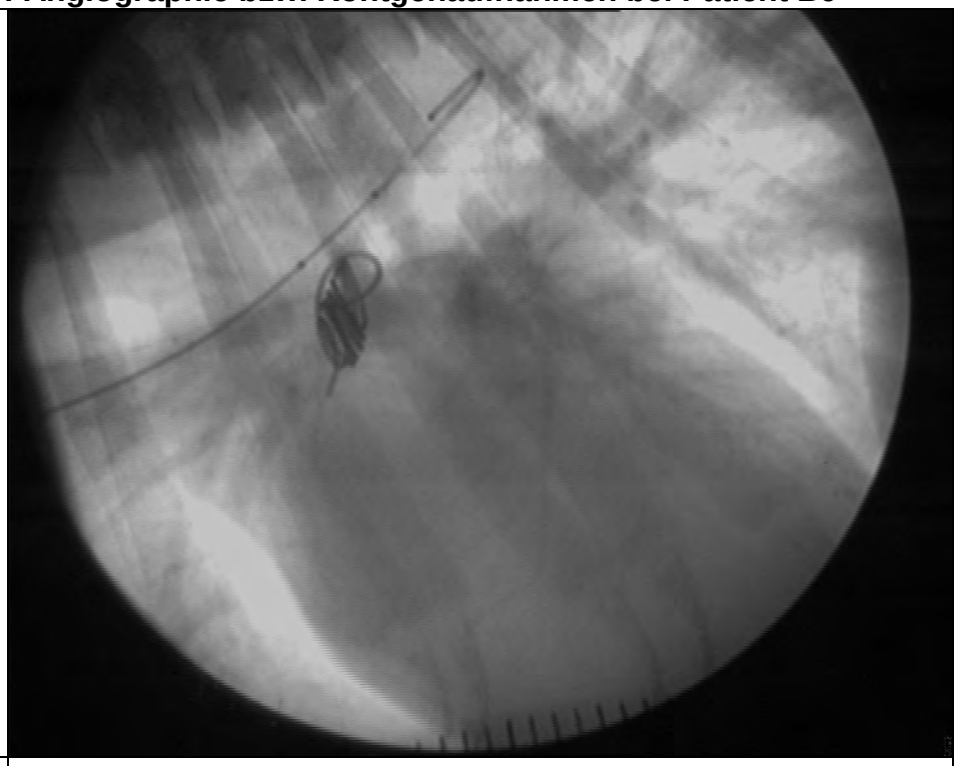
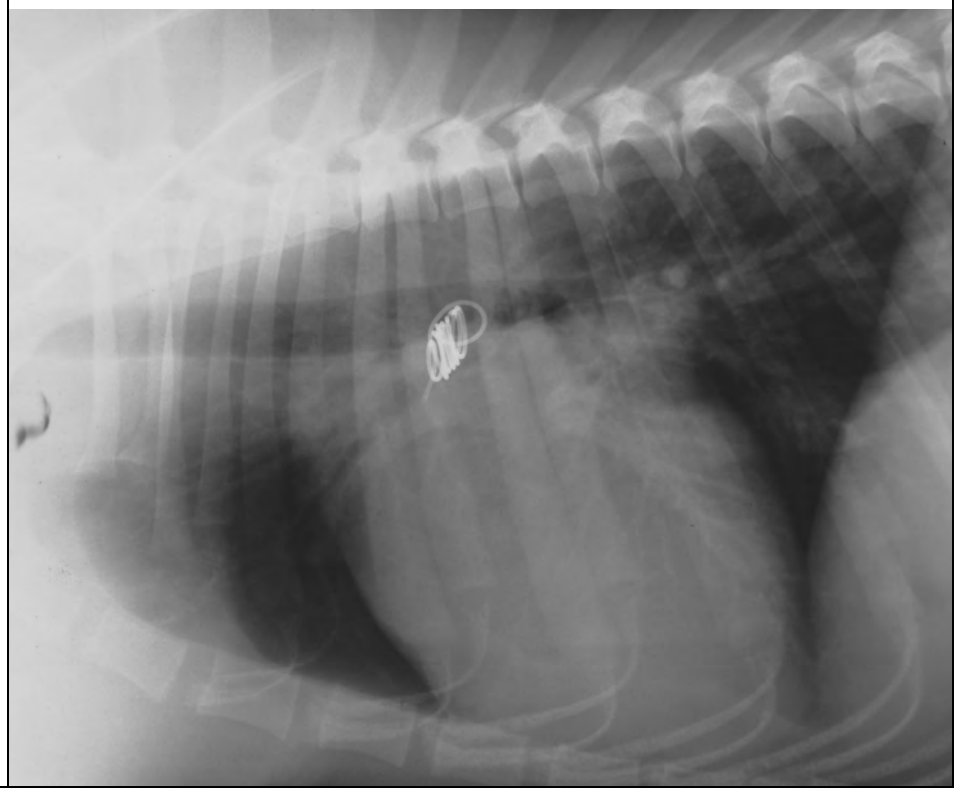
Neben dem oben bereits erwähnten Todesfall durch die Irritation der rechten Ausflußbahn mit der Spitze der langen Schleuse bei Patient A7 kam es bei 3 Tieren zur Entstehung von supraventrikulären Rhythmusstörungen. Zwei Tiere (Nr. A4 und A9) zeigten temporäres Vorhofflimmern, welches nach Positionsänderung der langen Schleuse spontan zum Sinusrhythmus konvertierte. Bei einem Hund (Nr. A8) mußte zur Therapie einer supraventrikulären Tachykardie ein kurzwirksamer β-Blocker (Esmololhydrochlorid[a] 0,5 mg/kg KM i.v.) eingesetzt werden. Ein Patient mit Vorhofflimmern (Nr. B1) zeigte unter Narkose eine Ventrikelfrequenz um 45 Schläge/Minute, die sich 2 Stunden nach Coil-Embolisation auf eine Frequenz von 30 Schläge/Minute absenkte. Der Patient wurde erfolgreich mit Atropin (Atropinsulfat[b] 0,02 mg/kg KM i.v.) behandelt. Ein weiterer Patient (Nr. B9) zeigte nach dem Legen der Zugänge einen ventrikulären Bigeminus bei leicht erniedrigtem Serum-Kaliumspiegel (3,4 mmol/l). Auf Volumensubstitution mit einer kaliumangereicherten Infusionslösung konvertierte der Patient zum Sinusrhythmus.

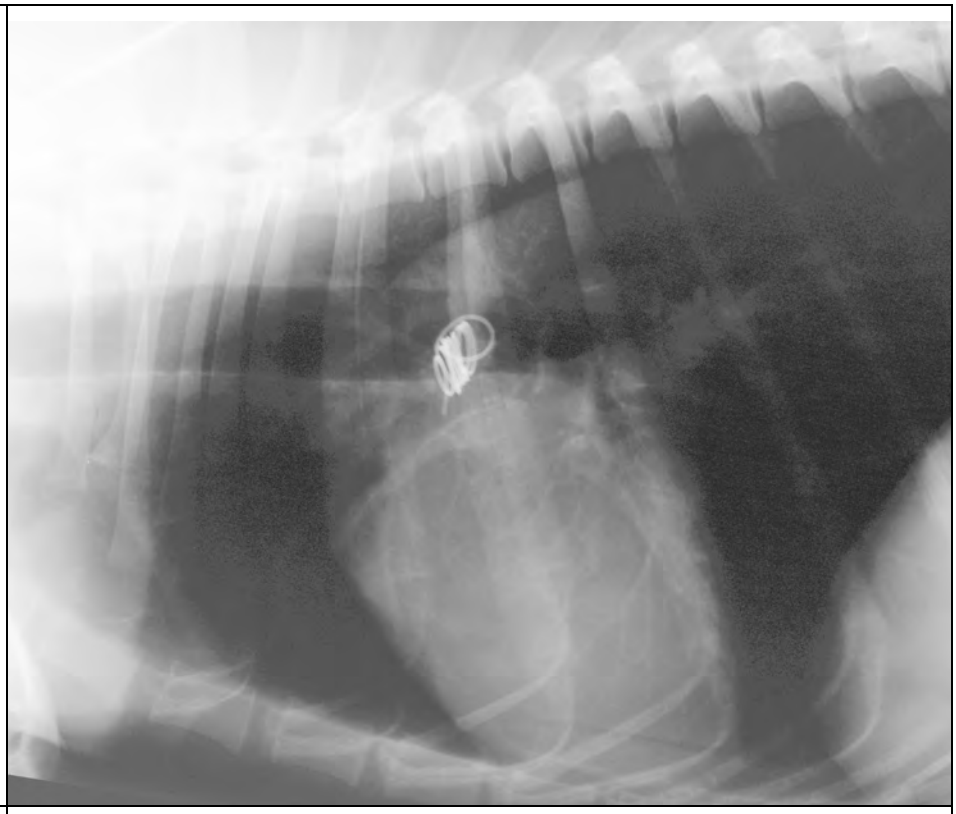
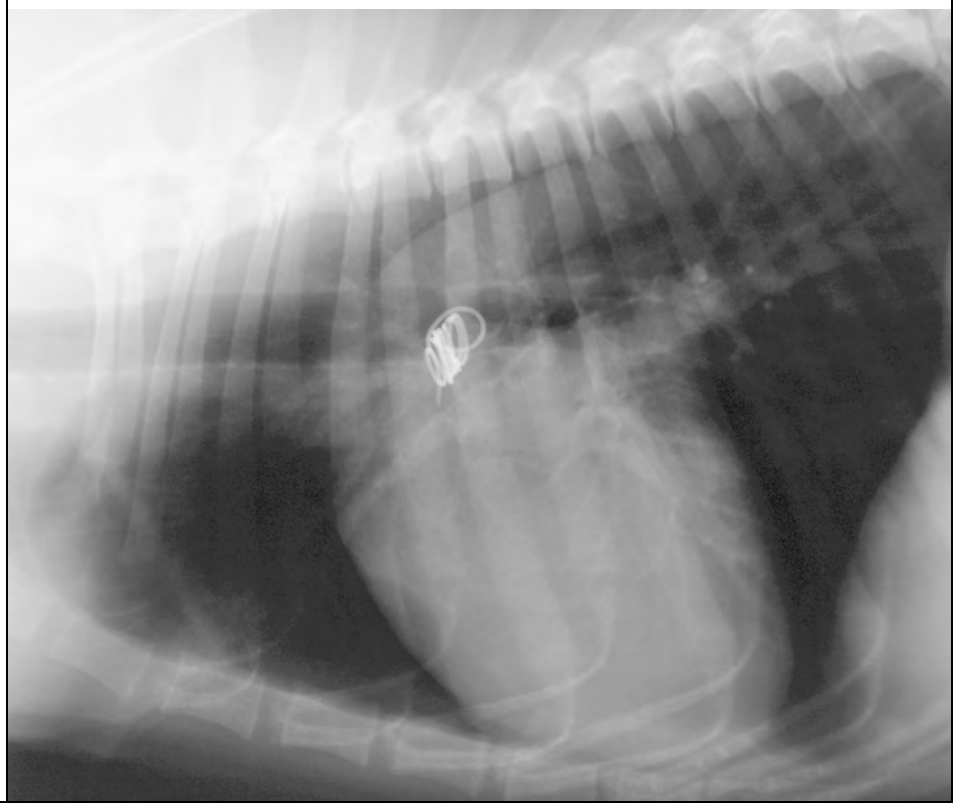
[a] Brevibloc, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland
[b] Atropinsulfat, Fresenius-Kabi, Bad Homburg, Deutschland

3.3.5.2 Coil Dislokation

Keiner der 19 Patienten zeigte während des Eingriffes oder bei den Kontrollen eine aortale oder pulmonale Coil-Dislokation. Die Abbildung 5 zeigt ein Beispiel der Röntgenaufnahmen zur Überprüfung der Coilposition.

Abbildung 5: Angiographie bzw. Röntgenaufnahmen bei Patient B9

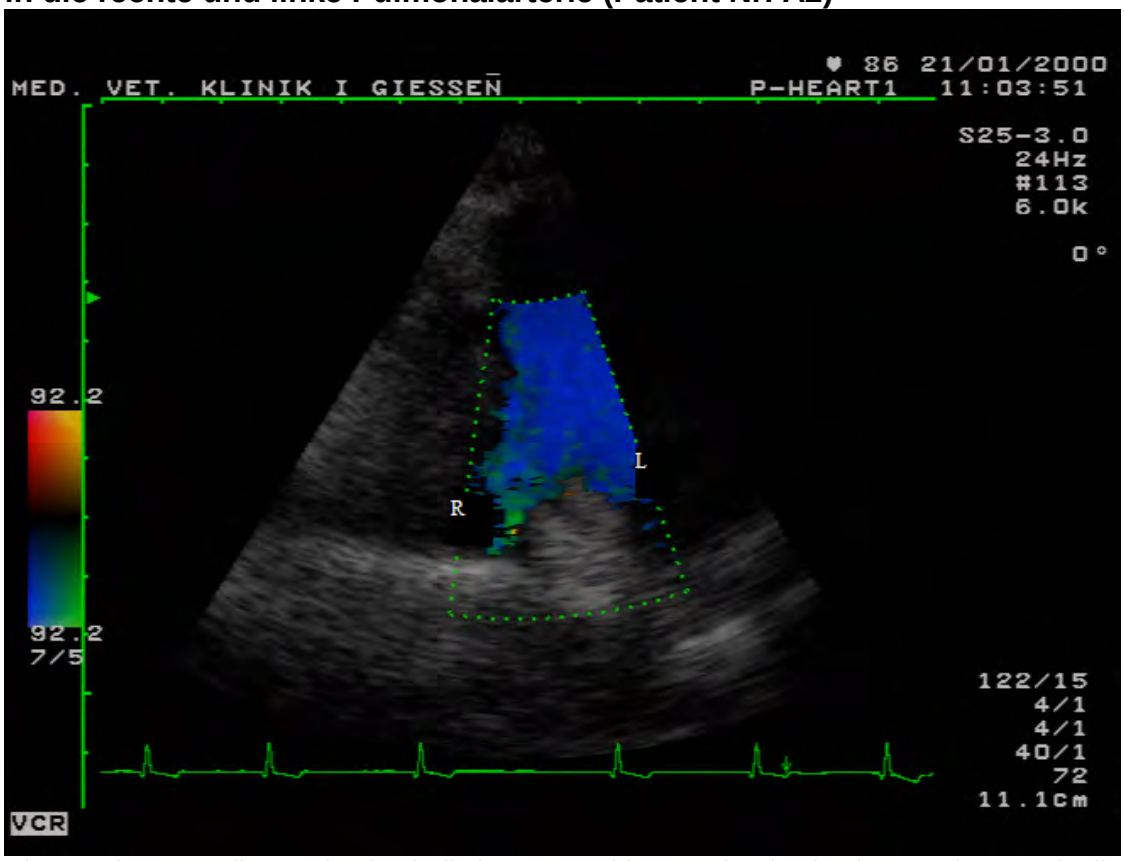
15 Min	
3 Tage	

3 Monate	
12 Monate	

3.3.5.3 Obstruktion der Aorta descendens bzw. der linken Pulmonalarterie

Bei keinem der 19 Patienten war es zu einer Protrusion des Coils in die Aorta descendens gekommen. Weder die invasiven Durckmessungen noch die sonographischen Kontrollen zeigten Hinweise auf eine Stenosierung der linken Pulmonalarterie (s. Abbildung 6).

Abbildung 6: Farb-Dopplersonographische Darstellung des Blutstromes in die rechte und linke Pulmonalarterie (Patient Nr. A2)



Die Doppler-Darstellung zeigt durch die homogene blaue Farbe den laminaren Blutstrom in die rechte (R) und linke (L) Pulmonalarterie

3.3.5.4 Hämolyse

Einen Tag nach dem Eingriff zeigten 9/19 Tieren (Gruppe A n = 5; Gruppe B n = 4) eine Mikrohämaturie. Bei 6 Tieren konnte zusätzlich keine Hämoglobinurie festgestellt werden. 3 Patienten hatten Erythrozyten und Hämoglobin im Urin. In einer wiederholten Urinuntersuchung bis zur Entlassung konnte bei keinem der 3 Hunde mehr Hämoglobin im Urin nachgewiesen werden.

3.3.6 Vergleich der beiden thrombogenen Materialien

Da der Typ D Ductus wie oben bereits erwähnt signifikant niedrigere Shuntvolumen aufwies als die andere Ductus Typen, wurden die 3 Patienten

mit dem Typ D Ductus weder in die Kurzzeit- noch in die Langzeitauswertung einbezogen.

3.3.6.1 Veränderungen kurz nach der Embolisation

Die Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse für den angiographischen Shunt-Grad, den Shunt-Quotienten, die Druckwerte, die Herzfrequenz und die echokardiographischen Parameter.

Tabelle 4: Ergebnisse der Zweifaktorielle Varianzanalyse zu den Messdaten vor und kurz nach Coil-Embolisation

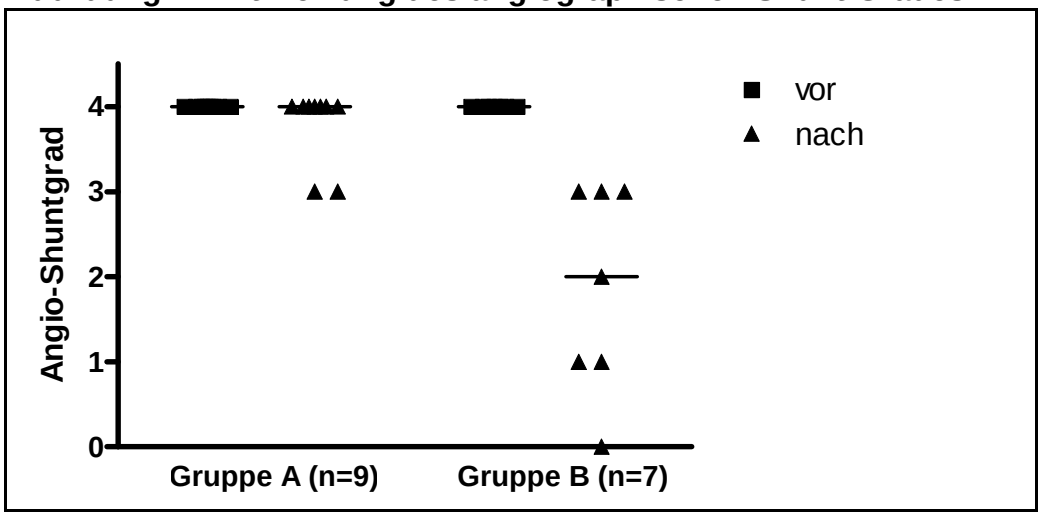
Parameter	Grup-pe	Vor MW	Vor SD	Nach MW	Nach SD	n	p – Wert Zeit	p – Wert Gruppe	p – Wert Interaktion
Hämodynamische Daten (vor und 15 Minuten nach der Embolisation)									
Shunt-Quotient	A	6,06	2,38	2,55	1,25	8	< 0,0001	0,0278	0,4056
	B	4,09	1,04	1,27	0,41	7			
MPA systol. (mmHg)	A	28,6	3,5	21,9	2,2	8	0,0010	0,2700	0,6752
	B	32,1	11,0	23,9	1,7	7			
MPA diastol. (mmHg)	A	16,6	2,6	11,6	2,1	8	< 0,0001	0,4067	0,5177
	B	18,7	6,4	12,4	2,7	7			
Ao_{des} systol. (mmHg)	A	103,8	26,7	95,8	19,2	8	0,0988	0,8156	0,2209
	B	98,0	15,3	96,7	15,7	7			
Ao_{des} diastol. (mmHg)	A	46,6	23,9	51,9	18,2	8	0,0002	0,8774	0,0543
	B	43,1	13,5	61,3	18,2	7			
Herzfrequenz (/min)	A	85,5	23,3	71,4	24,0	8	0,0005	0,9514	0,8931
	B	86,7	28,6	71,7	23,8	7			
Echokardiographische Daten (vor und 1-3 Tage nach der Embolisation)									
Vmax Ao (m/sec)	A	3,147	0,869	2,338	0,589	9	< 0,0001	0,8016	0,3995
	B	3,172	0,633	2,133	0,672	6			
LVDd-I	A	2,550	0,478	2,314	0,492	9	< 0,0001	0,4835	0,3184
	B	2,436	0,328	2,119	0,383	7			
LA-I	A	1,334	0,339	1,272	0,37	9	0,0039	0,5786	0,0861
	B	1,507	0,375	1,301	0,362	7			
LVDs-I	A	1,608	0,381	1,551	0,363	9	0,1030	0,4535	0,6983
	B	1,481	0,166	1,446	0,176	7			
FS (%)	A	33,4	5,0	29,0	4,5	9	< 0,0001	0,8676	0,1298
	B	34,9	6,4	26,7	6,7	7			

n = Anzahl der Patienten, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung; MPA = Pulmonalarterienstamm, Ao_{desc} = Aorta descendens, MI-Grad = Mitralinsuffizienz-Grad, Vmax Ao = maximale Aortenfluss-geschwindigkeit; LVDd-I = linker Ventrikeldurchmesser Index diastolisch; LVDs-I = linker Ventrikeldurchmesser Index systolisch; LA-I = linker Vorhof-Durchmesser Index

3.3.6.2 Angiographischer Shunt-Grad

Die Abbildung 7 zeigt die Entwicklung des angiographischen Shunt-Grades.

Abbildung 7: Entwicklung des angiographischen Shunt-Grades



Alle Hunde hatten vor dem Eingriff Shunt-Grad 4. Bei 7/9 behandelten Tieren der Gruppe A zeigte sich keine Veränderung des angiographischen Shunt-Grades, bei zwei Hunden kam es zu einer Reduktion von Grad 4 auf Grad 3. In Gruppe B zeigten dagegen 7/7 behandelten Patienten eine Verminderung des angiographischen Shunt-Grades (Grad 3 n=3; Grad 2 n=1; Grad 1 n=2; Grad 0 n=1). Die Abbildung 8 und Abbildung 9 zeigen exemplarisch je ein Beispiel aus der Gruppe A bzw. Gruppe B.

Abbildung 8: Angiographie bei Patient Nr. A6 (PDA Typ E: lange Ampulle und Engstelle an der Mündung zur Pulmonalarterie)

Vor der Embolisation (Grad 4)	Nach der Embolisation (Grad 3)

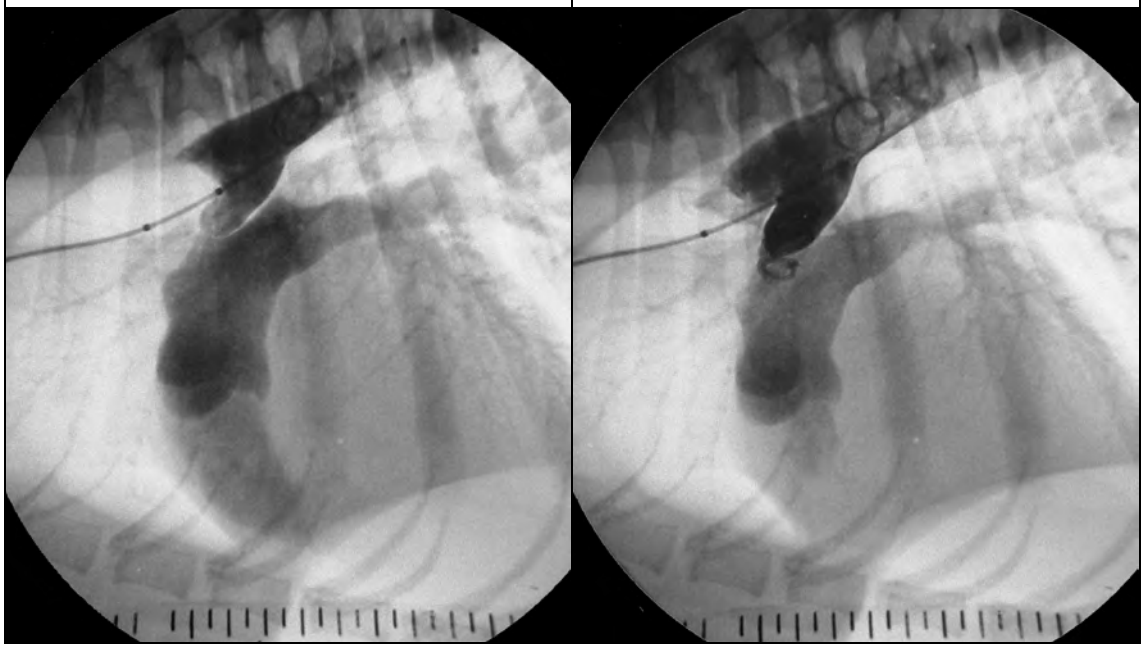
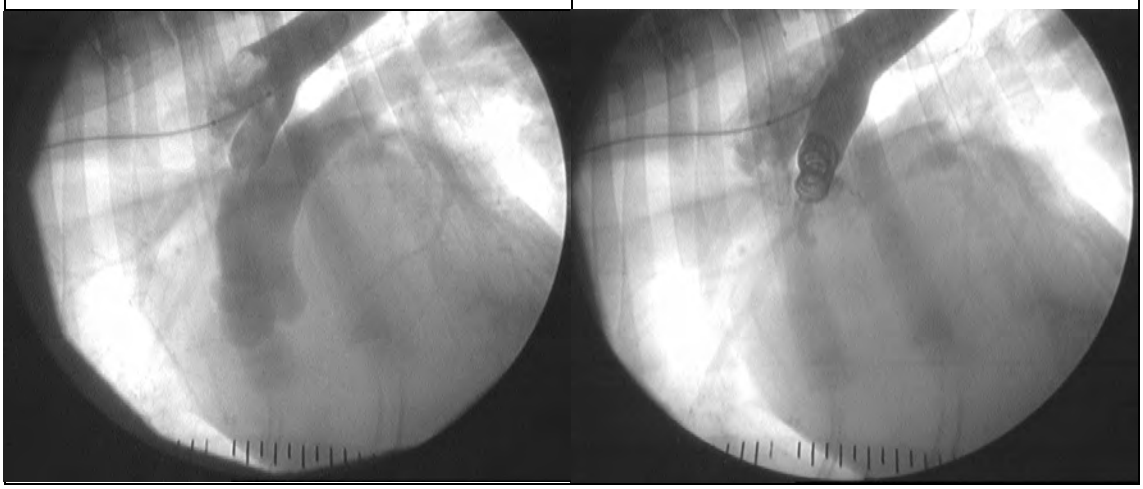


Abbildung 9: Angiographie bei Patient Nr. B2 (PDA Typ E: lange Ampulle und Engstelle an der Mündung zur Pulmonalarterie)

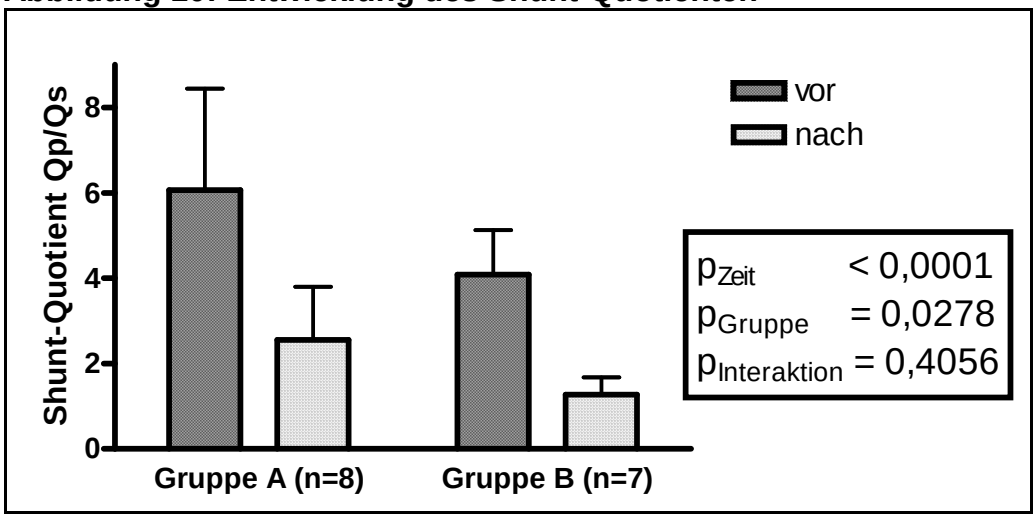
Vor der Embolisation (Grad 4)	Nach der Embolistaion (Grad 1)



3.3.6.3 Shunt-Quotient

Die Abbildung 10 zeigt die Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse des Shunt-Quotienten.

Abbildung 10: Entwicklung des Shunt-Quotienten



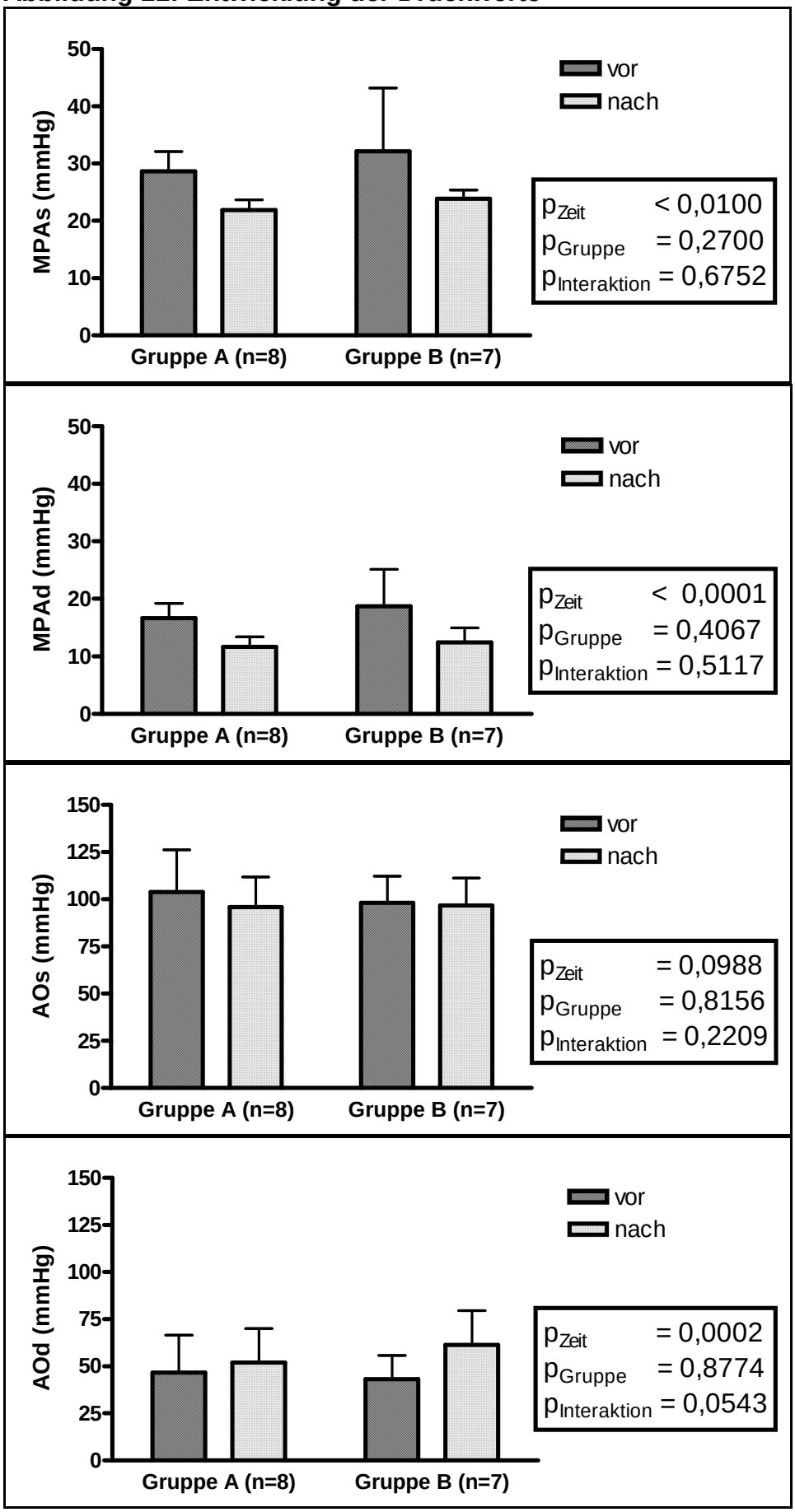
Es ergab sich ein hoch signifikanter Abfall der Shunt-Quotienten über die Zeit. Die Gruppe A wies insgesamt einen schwach signifikant höheren Shunt-Quotienten auf, jedoch hatte die Gruppe keinen Einfluß auf den zeitlichen Verlauf dieses Parameters.

Bei insgesamt 10/15 Hunden lag der Shunt-Quotient (Qp/Qs) zum Ende des Eingriffs bei einem Wert ≤ 2,0 (3/8 Hunden aus Gruppe A und 7/7 Hunden aus Gruppe B).

3.3.6.5 Druckwerte und Herzfrequenz

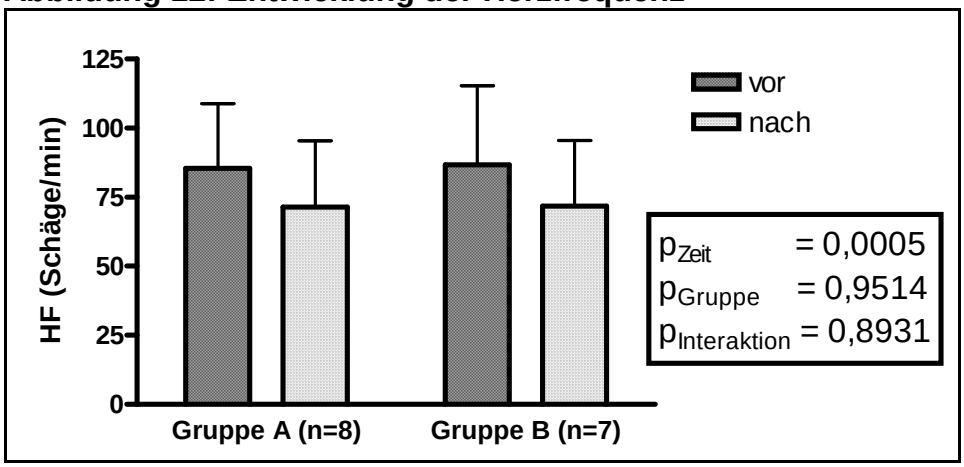
Die Abbildung 11 und Abbildung 12 zeigen die Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse der Druckwerte und der Herzfrequenz.

Abbildung 11: Entwicklung der Druckwerte



MPA = Pulmonalarterienstamm; AO = Aorta; s = systolisch, d = diastolisch

Abbildung 12: Entwicklung der Herzfrequenz



HF = Herzfrequenz

Bei den Druck- bzw. Herzfrequenzmessungen zeigte sich mit Ausnahme des systolischen Aortendruckes bei allen ein signifikanter Einfluß der Zeit (Mess- und p-Werte siehe Tabelle 4). Bei keinem Parameter bestand ein signifikanter Einfluß der Gruppe oder eine Interaktion zwischen dem Faktor Zeit und Gruppe.

3.3.6.6 Shunt im Farb-Doppler und Auskultation

Die Abbildung 13 und Abbildung 14 zeigen die Entwicklung des echokardiographischen Shunt-Grades bzw. des Herzgeräuschgrades.

Abbildung 13: Entwicklung des Doppler-echokardiographischen Shunt-Grades

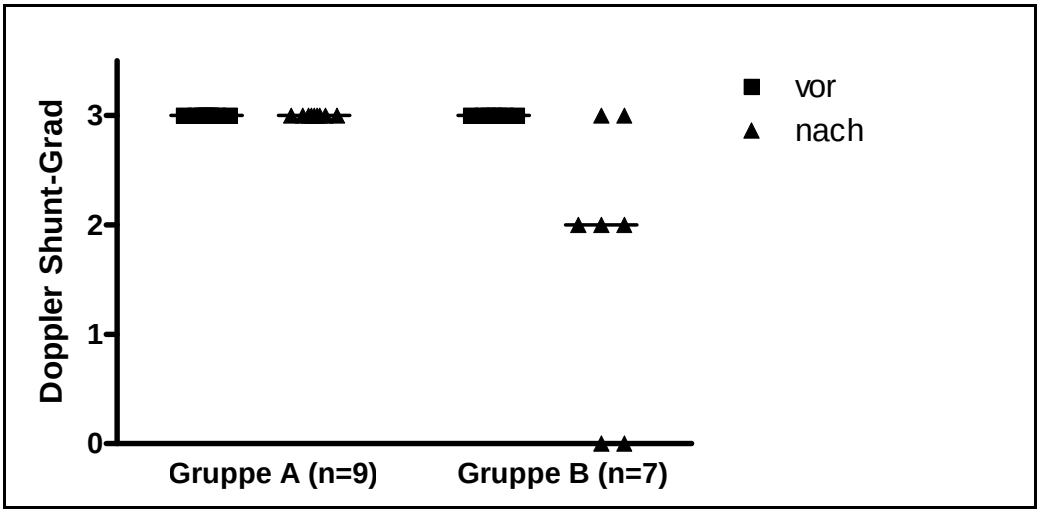
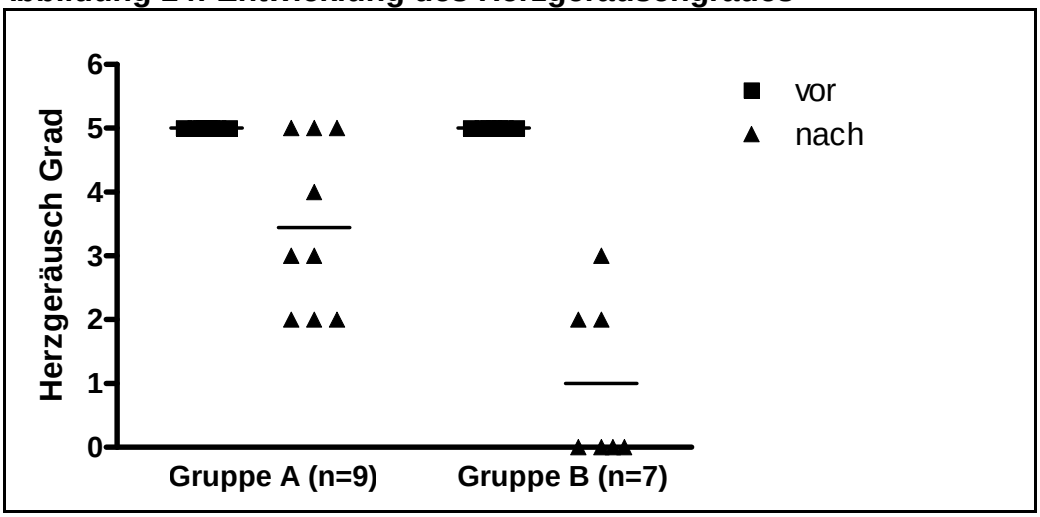


Abbildung 14: Entwicklung des Herzgeräuschgrades

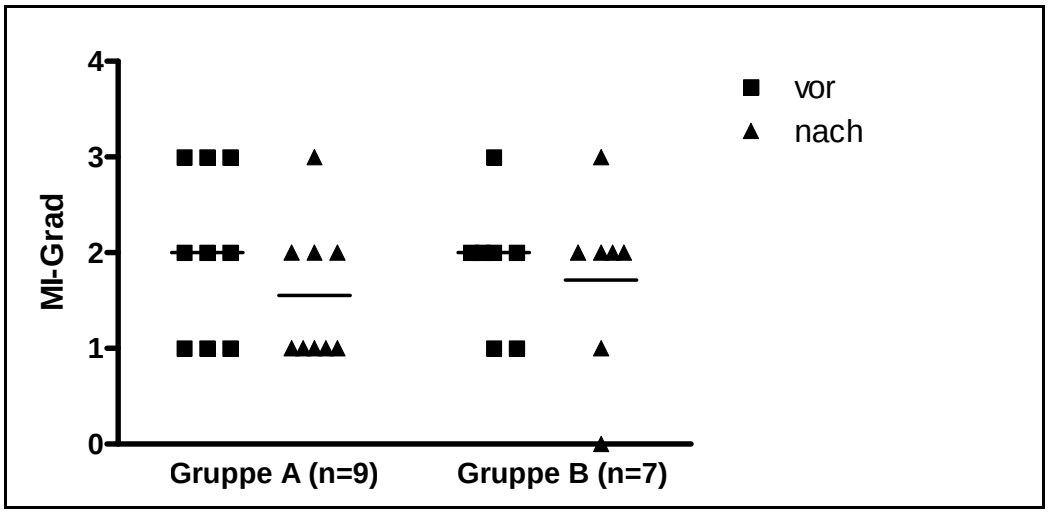


Alle Hunde hatten vor dem Eingriff Shunt-Grad 3 im Doppler-Echokardiogramm und ein kontinuierliches Herzgeräusch Grad 5/6 in der Auskultation. Bei keinem der 9 Tiere aus Gruppe A zeigte sich eine Veränderung des Shunt-Grades im Farb-Doppler. Auch wenn in seiner Intensität meist vermindert, so wiesen noch alle Hunde dieser Gruppe ein systolisch-diastolisches Geräusch über der Pulmonalarterie auf (Grad 5 n=3; Grad 4 n=1, Grad 3 n=2, Grad 2 n=3). In Gruppe B dagegen kam es bei 5/7 Patienten zu einer Verminderung des Shunt-Grades im Farb-Doppler (Grad 2 n=3; Grad 0 n=2). 4 dieser Hunde hatten kein kontinuierliches Geräusch mehr im Bereich der Pulmonalarterie. Bei den anderen 3 Hunden war die Intensität schwächer als vor dem Eingriff (Grad 3 n=1; Grad 2 n=2).

3.3.6.7 Mitralklappeninsuffizienz

Bei allen 16 Hunden bestand vor dem Eingriff eine Mitralklappeninsuffizienz unterschiedlichen Grades. Bei 5 von 16 Hunden (Gruppe A 4/9, Gruppe B 1/7) kam es zur Reduktion dieser um jeweils einen Grad (s. Abbildung 15).

Abbildung 15: Echokardiographische Beurteilung des Mitralinsuffizienz-Grades



3.3.6.8 Echokardiographische Parameter der Volumenbelastung

Als echokardiographische Parameter der Volumenbelastung wurden die maximale Aortenflussgeschwindigkeit, der Index des diastolischen Durchmessers des linken Ventrikels und der Index des Durchmessers des linken Vorhofes ausgewertet.

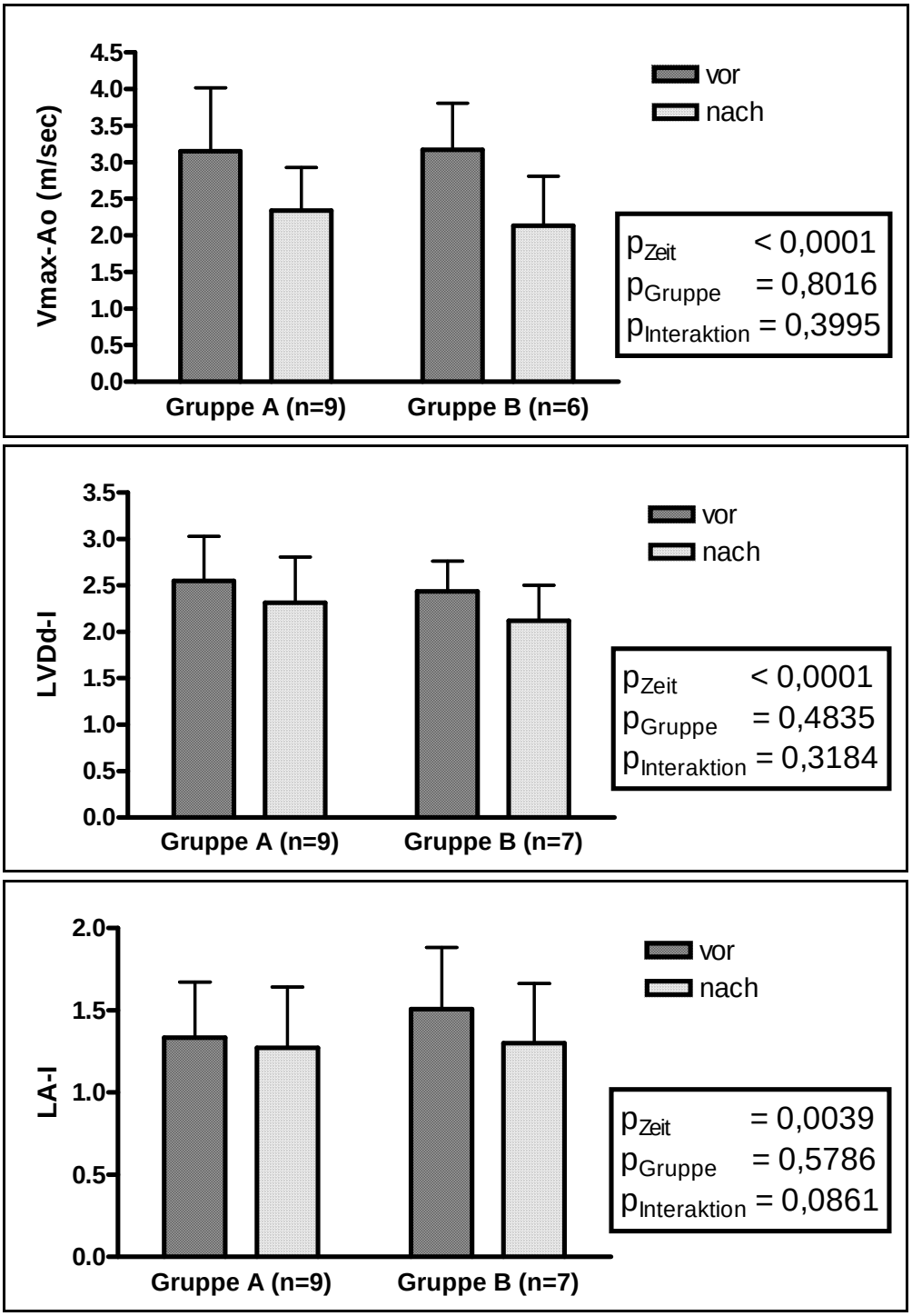
Als Beispiel ist in Abbildung 16 die M-mode Messung des linken Ventrikels dargestellt. Die Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse werden in Abbildung 17 wiedergegeben.

Abbildung 16: Veränderung der echokardiographischen Dimension des linken Ventrikels (Patient Nr. B6)

Patient B6 vor Kathetereingriff

Patient B6 nach Kathetereingriff

Abbildung 17: Entwicklung der echokardiographischen Parameter der Volumenbelastung



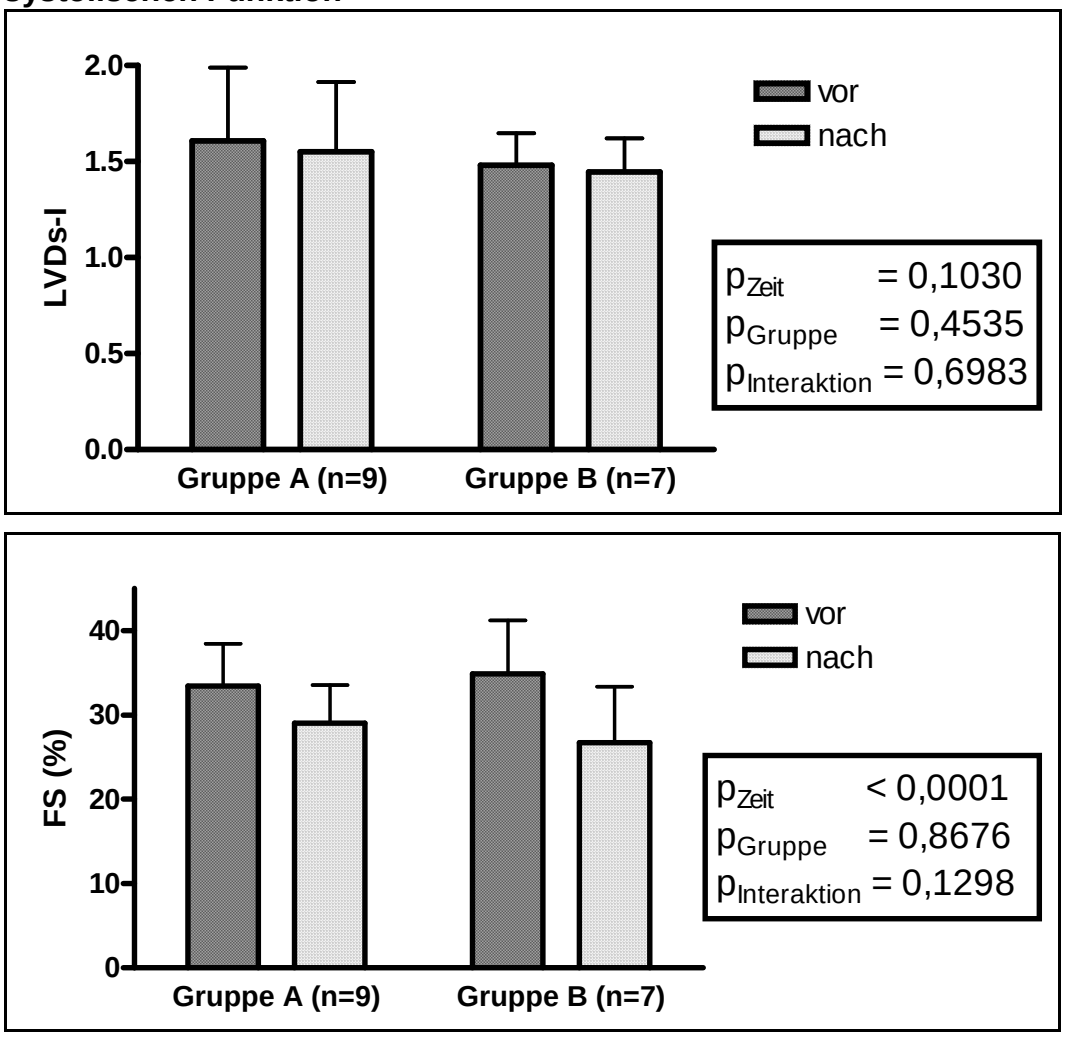
Vmax-Ao = maximale aortal Blutflussgeschwindigkeit, LVDd-I = Index des diatolischen Durchmesser des linken Ventrikles, LA-I = Index des Durchmessers des linken Vorhofs

Bei allen drei echokardiographischen Parametern der Volumenbelastung gab es einen signifikanten Abfall über die Zeit. Ein signifikanter Einfluß der Gruppe oder der Gruppe auf den zeitlichen Verlauf war nicht festzustellen.

3.3.6.9 Echokardiographische Parameter der systolischen Funktion

Als Parameter der systolischen Funktion wurde der Index des systolischen Durchmessers des linken Ventrikels und die Fractional shortening ausgewertet (s. Abbildung 18).

Abbildung 18: Entwicklung der echokardiographischen Parameter der systolischen Funktion



LVDs-I = Index des systolischen Durchmesser des linken Ventrikels. FS = Fractional shortening des linken Ventrikels

Weder Zeit noch Gruppe und auch nicht deren Wechselwirkung zeigten einen signifikanten Effekt auf den Index des systolischen linken Ventrikeldurchmessers. Die FS zeigte einen signifikanten Abfall über die Zeit ohne Einfluß der Gruppe oder Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit.

3.3.6.10 Zusammenfassung der Veränderungen kurz nach der Coil Implantation

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es unmittelbar nach der Implantation eines Doppel-Helix Coil zu einer signifikanten Abnahme des Shuntes gekommen ist. Der angiographische und der Doppler-echokardiographische Shunt-Grad zeigen stärkere Veränderungen in der Gruppe der Polyester-Coils als in der Gruppe der SIS-Coils. Die Parameter, welche indirekt die Volumenentlastung bewerten (Druckwerte, Herzfrequenz, maximale Aortenflussgeschwindigkeit, Index des diastolischen linken Ventrikeldurchmessers bzw. des linken Vorhofdurchmessers) verändern sich in beiden Gruppen über die Zeit nicht signifikant unterschiedlich. Die systolische Funktion, gemessen als Index des systolischen linken Ventrikeldurchmessers, blieb unverändert. Aus der Abnahme des diastolischen und Konstanz des systolischen Ventrikeldurchmessers resultierte eine deutliche Abnahme der Fractional shortening.

3.3.7 Veränderungen im Zeitraum der Folgeuntersuchungen

Bei 6 Hunden der Gruppe A und bei 7 Hunden der Gruppe B wurde die Kontrolluntersuchung 3 und 12 Monate nach dem Eingriff ausgewertet. In beiden Gruppen befand sich ein Hund mit Vorhofflimmern. Der Einfluß der Gruppe, der Zeit und deren Wechselwirkung wurde mittels zweifaktorieller Varianzanalyse geprüft, die Ergebnisse sind in Tabelle 5 wiedergegeben.

Tabelle 5: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse zu den Messdaten der Langzeitkontrollen

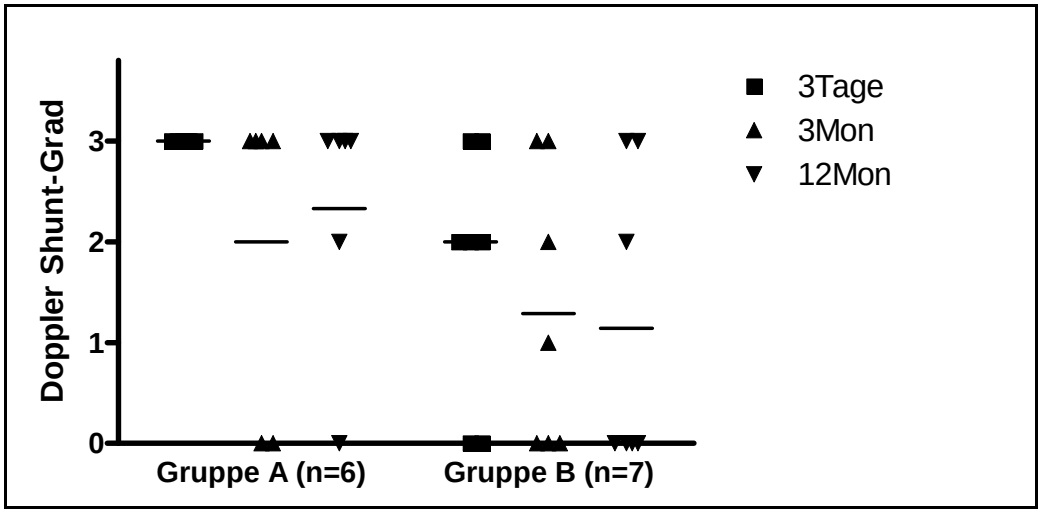
Parameter	Grup-pe	3 Tage MW	3 Tage SD	3 Monate MW	3 Monate SD	12 Monate MW	12 Monate SD	n	p – Wert Zeit	p – Wert Gruppe	p – Wert Inter-aktion
Vmax Ao (m/sec)	A	2,373	0,582	1,950	0,537	2,007	0,627	6	0,0084	0,5013	0,5903
	B	2,133	0,672	1,897	0,420	1,715	0,329	6			
LVDd-I	A	2,273	0,473	2,098	0,379	2,075	0,607	6	0,0041	0,4281	0,8538
	B	2,119	0,383	1,919	0,398	1,847	0,328	7			
LA-I	A	1,210	0,263	1,158	0,358	1,223	0,641	6	0,2637	0,8392	0,4328
	B	1,301	0,362	1,067	0,249	1,107	0,301	7			
LVDs-I	A	1,528	0,336	1,555	0,354	1,517	0,421	6	0,1589	0,4164	0,3595
	B	1,446	0,176	1,411	0,278	1,33	0,219	7			
FS (%)	A	28,2	4,7	20,5	8,6	21,3	5,7	6	0,0082	0,9624	0,7888
	B	26,7	6,7	21,1	7,5	22,6	7,0	7			

n = Anzahl der Patienten, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung; Vmax Ao = maximale Aortenflussgeschwindigkeit; LVDd-I = Index des diastolischen linken Ventrikeldurchmessers; LA-I = Index des linken Vorhof-Durchmessers; LVDs-I = Index des systolischen linken Ventrikeldurchmessers; FS = fractional shortening

3.3.7.1 Shunt im Farb-Doppler und Auskultation

Die Entwicklung des echokardiographischen Shunt-Grades wird in Abbildung 19 gezeigt.

Abbildung 19: Entwicklung des Doppler-echokardiographischen Shunt-Grades



Bei 11/13 Hunden (6/6 in Gruppe A und 5/7 in Gruppe B) war unmittelbar nach dem Eingriff noch ein Rest-Shunt im Farb-Doppler nachweisbar. Ein Spontanverschluß trat in Gruppe A bei 2/6 Hunden nach 3 Monaten und in Gruppe B bei 2/7 Hunden nach 3 bzw. 12 Monaten auf. Einer dieser Hunde aus

Gruppe A (A2) zeigte eine Rekanalisierung bei der 12 Monatskontrolle ohne röntgenologische Veränderung der Coilposition (s. Abbildung 20). Die Rest-Shuntrate im Farbdoppler betrug z.Z. der 12 Monatsuntersuchung 8/13 (5/6 in Gruppe A und 3/7 in Gruppe B). Zu diesem Zeitpunkt war noch bei insgesamt 5/13 Tieren (4/6 in Gruppe A und 1/7 in Gruppe B) ein kontinuierliches Herzgeräusch über der linken Herzbasis wahrnehmbar.

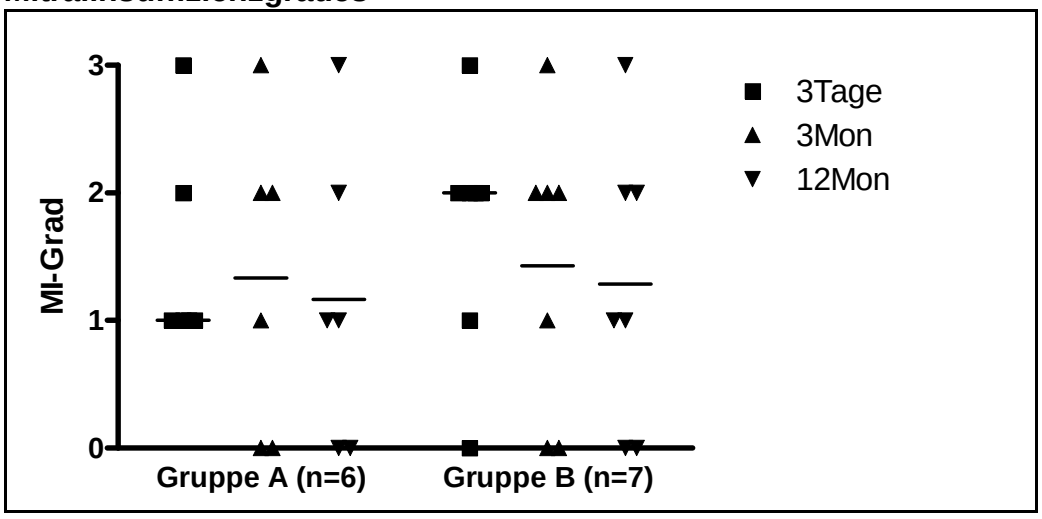
Abbildung 20: Patient A2 bei der 3 und 12 Monatskontrolle

Diastolisches Bild der beiden Pulmonalarterienäste. Es ist kein Fluß durch den PDA nachweisbar. Die geringgradige Pulmonalinsuffizienz (rote Flamme) belegt den diastolischen Aufnahmezeitpunkt.	Bei der Jahreskontrolle ist erneut eine Turbulenz in der Pulmonalarterie nachweisbar. Der Jet geht bis zur Klappe und entspricht damit einem PDA Grad II.

3.3.7.2 Mitralklappeninsuffizienz

Die Entwicklung des Mitralklappeninsuffizienzgrades wird in Abbildung 21 gezeigt.

Abbildung 21: Echokardiographische Beurteilung des Mitralinsuffizienzgrades

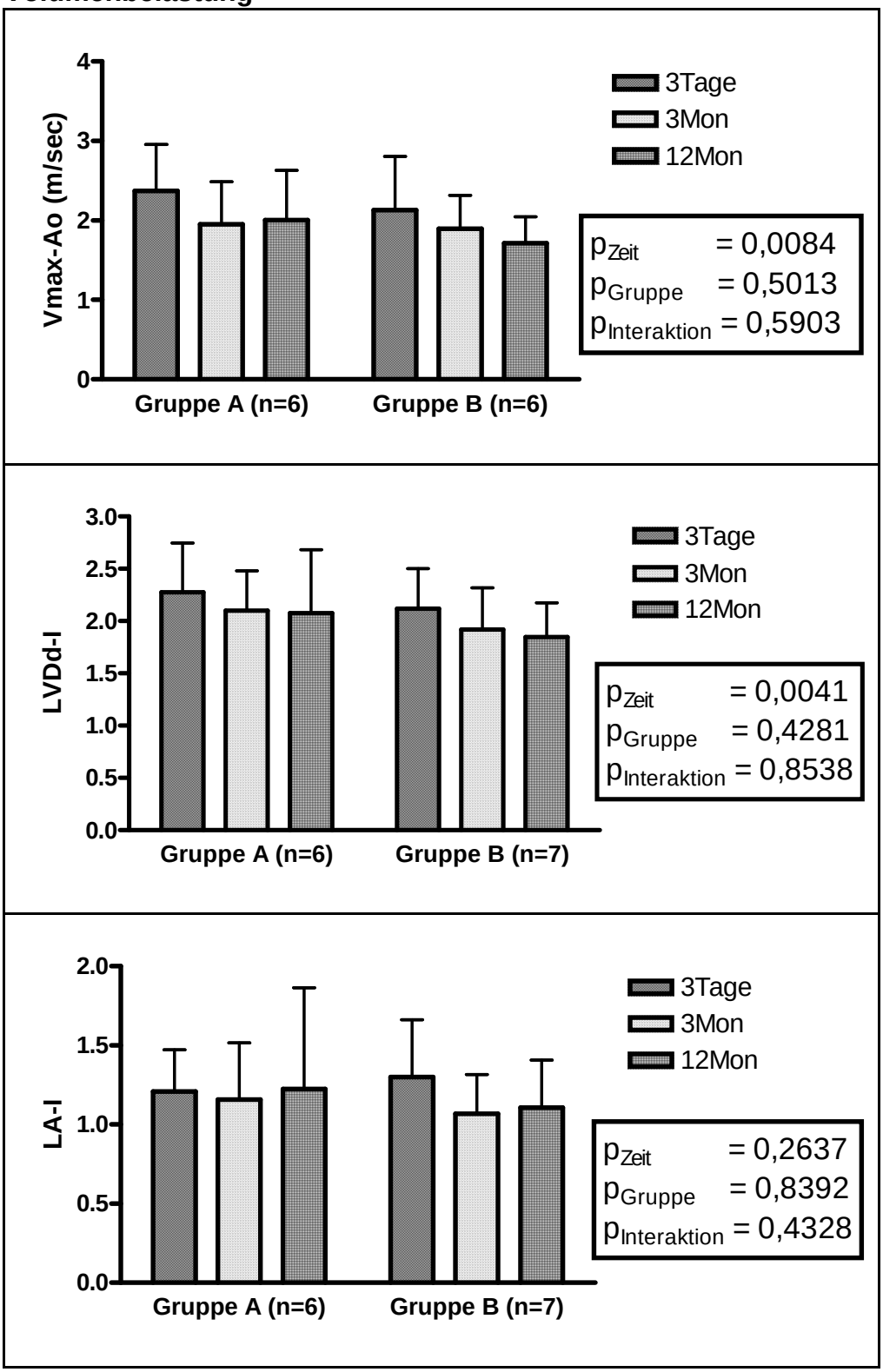


Zum Zeitpunkt der 12 Monatskontrolle bestand unter den 13 Hunden bei 2 Hunden (Gruppe A n=1; Gruppe B n=1) eine hochgradige, bei 3 Hunden (Gruppe A n=1; Gruppe B n=2) eine mittelgradige und bei 4 Hunden (Gruppe A n=2; Gruppe B n=2) eine geringgradige Mitralinsuffizienz.

3.3.7.3 Echokardiographische Parameter der Volumenbelastung

Die Entwicklung der linksventrikulären Volumenbelastung im Verlauf der ersten 12 Monate nach der Embolisation wurde anhand der oben bereits beschriebenen Parameter durchgeführt. Die Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse sind in Abbildung 22 wiedergegeben.

Abbildung 22: Entwicklung der echokardiographischen Parameter der Volumenbelastung



Vmax-Ao = maximale aortal Blutflussgeschwindigkeit, LVDd-I = Index des diastolischen Durchmesser des linken Ventrikels, LA-I = Index des Durchmessers des linken Vorhofs

Die Zeit hatte einen signifikanten Einfluß auf die maximale Aortenfluss-geschwindigkeit und den Index des diastolischen linken Ventrikeldurchmessers,

nicht dagegen auf den Index des linken Vorhofdurchmessers. Ein Gruppeneinfluß war weder absolut noch auf den Zeitverlauf festzustellen.

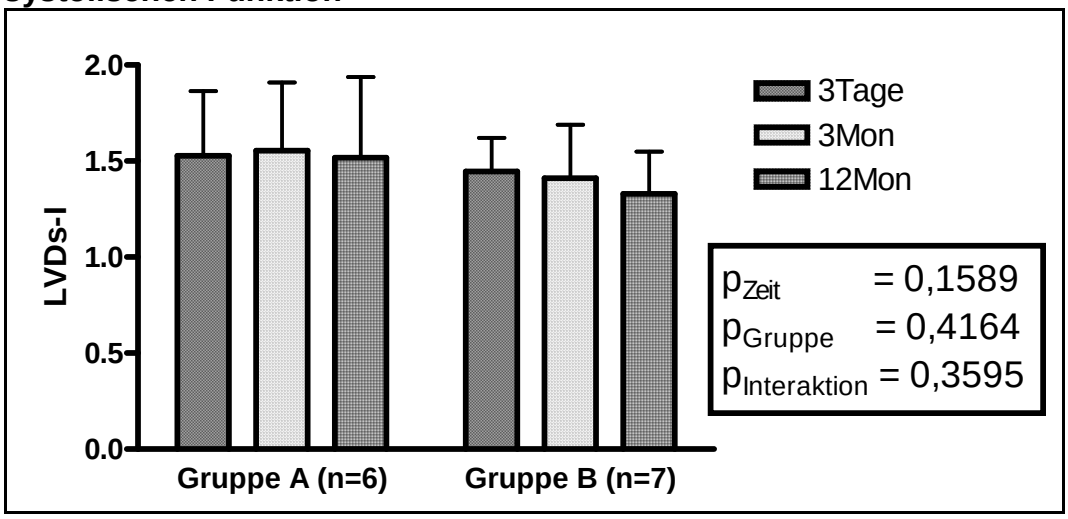
Bei der 12-Monatskontrolle lag die maximale Aortenflussgeschwindigkeit bei 8/12 Patienten (Gruppe A 3/6; Gruppe B 5/6) unter einem Wert von 2,0 m/sec. Der Index des diastolischen linken Ventrikeldurchmessers lag bei 4/13 Tieren (Gruppe A 2/6, Gruppe B 2/7) im oberen Bereich des 95%igen Prediction Intervalls (bis 1,85). Bei 2 bzw. 3 Tieren jeder Gruppe lag der Wert knapp darüber (bis 2,0). Der Index der linken Vorhofdimension fiel bei 4/13 Tieren (Gruppe A 2/6, Gruppe B 2/7) in das 95%ige Prediction Intervall (bis 0,97).

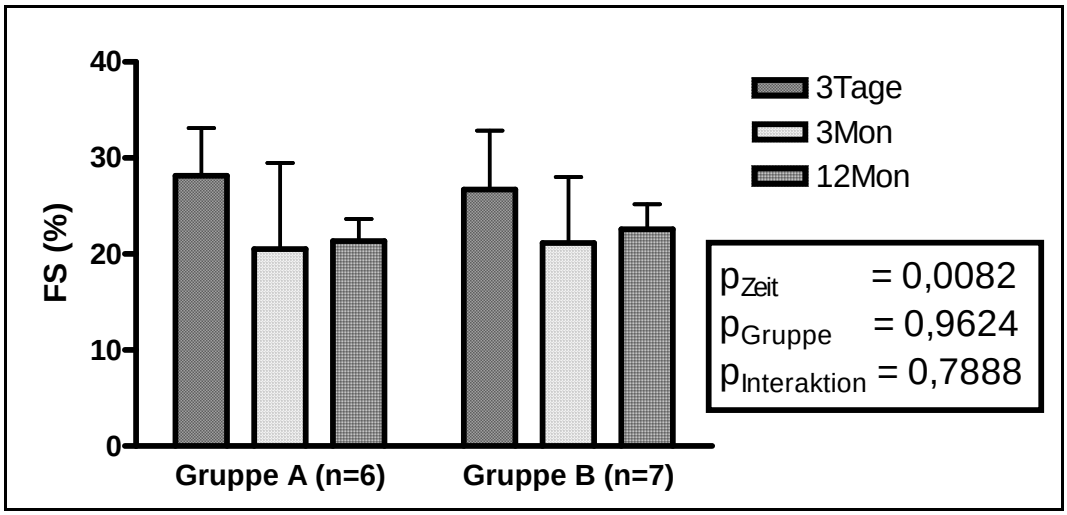
3.3.7.4 Echokardiographische Parameter der systolischen Funktion

Der Index des systolischen linken Ventrikeldurchmessers zeigte keinen signifikanten Einfluß der Zeit, der Gruppe oder deren Wechselwirkung (s. Abbildung 23). Der Index des systolischen linken Ventrikeldurchmessers lag bei 5/13 Tieren (Gruppe A 3/6, Gruppe B 2/7) im oberen Bereich des 95%igen Prediction Intervalls (bis 1,26). Bei 2 weiteren Tieren aus Gruppe B knapp darüber (bis 1,40).

Die Fractional shortening zeigte einen signifikanten Abfall über die Zeit ohne Einfluß der Gruppe. Bei der 12-Monatskontrolle zeigten 9/13 (Gruppe A 5/6; Gruppe B 4/7) eine Fractional shortening unter 25%.

Abbildung 23: Entwicklung der echokardiographischen Parameter der systolischen Funktion





LVDs-I = Index des systolischen Durchmesser des linken Ventrikels, FS = fractional shortening

3.3.7.5 Zusammenfassung der Veränderungen im Zeitraum der Folgeuntersuchungen

Im Verlauf der Kontrolluntersuchungen war eine fortschreitende Reduktion des Shuntes (Farb-Doppler Grad), als auch der Volumenbelastung (Vmax-Ao und LVDd-I) nachweisbar. Nicht signifikant beeinflußt durch die Zeit waren die linksatriale Größe und der systolische Durchmesser des linken Ventrikels. Bei keinem der Parameter bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bzw. ein signifikanter Einfluß der Gruppe auf den zeitlichen Verlauf.

3.3.8 Klinischer Verlauf

Insgesamt 15/20 Hunden zeigten vor der Therapie Zeichen einer kongestiven Herzinsuffizienz. Einer von diesen starb in Folge des Eingriffes. Von drei Hunden mit Vorhofflimmern und schwerer Mitralinsuffizienz verstarb einer trotz erfolgreicher Coil-Implantation an den Folgen der Herzinsuffizienz. 2 Hunde wurden nicht zu den Kontrolluntersuchungen vorgestellt. 11 der 16 Hunde mit kompletten Kontrolluntersuchungen hatten vor dem Beginn der Therapie eine kongestive Herzinsuffizienz und 2 davon Vorhofflimmern. Mit Ausnahme eines Hundes mit Vorhofflimmern waren alle Hunde zum Ende der Studie frei von klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz.

3.3.9 Ergebnisse der Typ D Hunde

Insgesamt 3/10 Hunden der Gruppe B zeigten in der Angiographie einen PDA Typ D. In der Angiographie zeigten 2/3 Hunden eine Reduktion des Shunt-Grades von Grad IV auf Grad III. Ein Hund (B9) zeigte auch nach der Embolisation einen PDA Grad IV. In den Ultraschallkontrollen unmittelbar nach Kathetereingriff zeigten 3/3 Hunden nach wie vor einen PDA Grad III. In der Dreimonatskontrolle konnte bei Patient B4 und B7 eine Shunt-Grad Reduktion auf einen PDA Grad II verzeichnet werden. Patient B7 zeigte bei der Jahreskontrolle allerdings wieder einen PDA Grad III, bei Patient B4 blieb es bei einem Shunt-Grad II. Patient B9 zeigte in allen Kontrolluntersuchungen einen PDA Grad III.

4. Diskussion

Der erste Fallbericht einer chirurgischen Ductusligatur bei einem Kind stammt von Gross und Hubbard[65] aus dem Jahre 1939. Wie bereits im Literaturüberblick ausführlich dargelegt, unterscheidet man bei der chirurgischen Methode die doppelte Ligatur von der risikoreicheren Durchtrennung des Gefäßes. Während die Dissektion zu einem vollständigen Verschluß des PDA führt, konnte in einer humammedizinischen[158] und einer tiermedizinischen[111] Untersuchung gezeigt werden, dass bei Patienten mit reiner Gefäßligatur Doppler-sonographisch in 23% bzw. 20% der Fälle ein persistierender Rest-Shunt nachzuweisen ist. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Rest-Shuntrate der meisten Kathetersysteme nach interventionellem PDA-Verschluß.

Viele Chirurgen scheuen eine chirurgische Durchtrennung gerade bei Hunden mit großem PDA, da diese oftmals bereits deutliche Anzeichen einer kardialen Dekompensation zeigen und zu Risikopatienten bei einer offenen Thoraxchirurgie gehören. So verstarben 3/10 Hunden im fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz[15] bzw. 2/4 Hunden mit Vorhofflimmern[39]. Beschreitet man den Weg der risikoärmeren Gefäßligatur, muß der besonderen Form des PDA beim Hund Rechnung getragen werden. Beim Hund dominiert im Gegensatz zum Menschen ein relativ langes Gefäß mit einer pulmonalen Engstelle und deutlicher aortaler Ampulle[106,146]. Allerdings ist oftmals nur ein kleiner Teil des PDA an der pulmonalen Seite zugänglich und bietet keinen ausreichenden Abstand zwischen den beiden Ligaturen, d.h. diese tendieren zum Zusammenrutschen und zu einem daraus folgendem Anstieg der Rest-Shuntrate. In einer frühen Arbeit[15] konnte dargelegt werden, dass Hunde kleiner Rassen einen chirurgischen Eingriff am Herzen besser kompensieren als großwüchsige Rassen. Da die PDA-Größe eine Korrelation zur Körpergröße aufweist[143], ergibt sich hieraus eine weitere Schwierigkeit für den chirurgischen Verschluß des großen PDA. Aus den genannten Gründen ergeben sich die Indikationen zur interventionellen Therapie des PDA. Allerdings sind die bisher verwendeten Coil-Systeme nicht ausreichend stabil, um sicher im großen PDA verankert zu werden. Daher ergab sich die Aufgabenstellung dieser Studie, einen neuen extrem steifen Coil beim großen PDA des Hundes zu testen.

4.1 Material und Methoden

4.1.1 Patientenauswahl und -daten

Um unverfälschte Daten zur Prognose von Patienten mit einem großen PDA (> 4,0 mm) unter der Therapie mit Doppel-Helix Coils zu erhalten, wurden alle Patienten mit einem großen PDA unabhängig von der Schwere ihrer kardialen Insuffizienz in die Studie aufgenommen. Alleinig solche mit anderen schwerwiegenden Defekten wurden ausgeschlossen. Unter den 20 Patienten der Studie befanden sich 8 Deutsche Schäferhunde (40%), bei denen eine Rassedisposition für den PDA und insbesondere den großen PDA bekannt ist[39,177]. Auffällig erscheint der Anteil von Labrador Retrievern mit 20% (4/20), bei denen bisher keine Disposition nachgewiesen ist. Dies ist besonders bemerkenswert, da 2 dieser Tiere ein Körpergewicht < 13 kg hatten, und solch kleine Patienten meistens auch einen kleinen PDA (< 4,0 mm) aufweisen[143]. Ob auch für Labrador Retriever eine Disposition für das Auftreten eines großen PDA besteht, sollte in künftigen Studien beobachtet werden.

Nur 4/20 Tieren der Studie, entsprechend 20%, waren männlichen Geschlechts, ein Prozentsatz, der geringgradig unter den in der Literatur beschriebenen Zahlen von einem Viertel bis einem Drittel liegt[84]. Bei der Betrachtung der Vorauswahl auf Patienten mit großem PDA wird verständlich, warum das Gewicht der Patienten dieser Studie (23,02 ± 9,89 kg, Median 24,0 kg) deutlich über dem einer unselektierten Population aus amerikanischen (7,6 ± 5,8 kg) [107], englischen (Median 17,6 kg)[177] und deutschen Studien (Median 12,0 kg)[143] liegt. Das Alter der Patienten (Median 11,65 Monate) ist vergleichbar bzw. etwas höher als in anderen Studien (13 ± 14 Monate[107] bzw. Median 7 Monate[176]). Nur 50% der Hunde waren jünger als ein Jahr (69%[39]; 68%[143]). 3/20 Hunden waren sogar älter als 6 Jahre, als sie klinische Symptome entwickelten. Auch beim Menschen sind vereinzelt so große PDA beim älteren Patienten beschrieben worden[37,45,77,117]. Es ist kaum anzunehmen, daß seit Geburt ein PDA > 4,0 mm vorlag und erst so spät klinische Symptome verursachte. Eine mögliche Erklärung ist eine Vergrößerung des PDA mit dem Wachstum des Patienten oder eine allmählich Ausweitung des minimalen PDA-Durchmessers durch die Blutströmung bzw. durch eine Schwächung des Bindegewebes wie sie in der Literatur bereits vermutet wurde[15].

Durch die Vorauswahl auf Patienten mit einem großen PDA (> 4,0 mm) zeigten fast alle (19/20) Patienten eine Volumenbelastung des linken Herzens. Diese war bei 14/19 so stark ausgeprägt dass eine in der Literatur[12] als selten beschriebene Erhöhung der aortalen Blutflußgeschwindigkeit von über 2,5 m/sec zu verzeichnen war. Dadurch erklärt sich die hohe Anzahl von Patienten mit klinischen Anzeichen einer kongestiven Linksherzinsuffizienz (65%) im Vergleich zu anderen Studien mit unselektioniertem Patientengut (15-31%[1,39,74,177]). Auch der hohe Anteil mit 3/20 Tieren, die zum Zeitpunkt der Intervention bereits Vorhofflimmern und in zwei Fällen sogar Aszites aufwiesen, kann durch die extreme Volumenüberlastung und die daraus resultierenden Störungen (linksatriale Dilatation, pulmonaler Hochdruck und fortschreitendes Myokardversagen) erklärt werden.

4.1.2 Methodik des Eingriffes

4.1.2.1 Narkose-Regime

Damit die gemessenen Blutdruckwerte und errechneten Shunt-Volumina miteinander vergleichbar waren, wurden die Patienten in Narkose mit 21% Sauerstoff beatmet. Einer der drei Patienten mit Vorhofflimmern entwickelte in Narkose eine arterielle Hypoxie mit einer arteriellen Sauerstoffsättigung von unter 80%. Dieser Patient mußte zur Vermeidung weiterer Komplikationen mit 100% Sauerstoff beatmet werden. Da dieser hohe Sauerstoffgehalt das Shunt-Volumen und die Blutdruckwerte erheblich beeinflußt, wurden diese Daten des Patienten nicht in die Auswertung einbezogen. Die anderen beiden Patienten mit Vorhofflimmern zeigten auch bei normaler Sauerstoff-Zufuhr (FiO_2 21%) eine gute Oxygenierung. Eine positiv inotrope Behandlung während des Kathetereingriffes wurde nicht durchgeführt um die hämodynamischen Parameter nicht künstlich zu beeinflussen. Deren Einsatz muß aber erwogen werden, wie dies z.T. in der Literatur bereits durchgeführt wurde[154].

4.1.2.2 Embolisationssystem

Der kathetergestützte Verschluß eines PDA hat in der Humanmedizin die chirurgische Intervention vielen Orts verdrängt. Insbesondere für den großen PDA des Hundes scheint ein kathetergestütztes Therapieverfahren sinnvoll, da

diese Patienten bei der chirurgischen Ligatur aufgrund der bereits bestehenden Herzinsuffizienz und des erhöhten Rupturrisikos[15] eine erhöhte Sterblichkeit bei chirurgischer Ligatur aufweisen. Bei dem Einsatz von Kathetersystemen beim Hund sind jedoch einige Besonderheiten zu berücksichtigen. Das in der Veterinärmedizin bisher am häufigsten eingesetzte System ist die Embolisation mit Drahtspiralen der Stärke 0,038 Inch. Die steuerbare Variante dieser Coils ist wegen ihres Windungs-Durchmessers (max. 8 mm) auf einen PDA von maximal 4,0 mm begrenzt. Freie 0,038 Inch Coils sind zwar in größeren Durchmessern zu erhalten, sie verlieren aber mit zunehmendem Durchmesser an Stabilität[54]. Daher sind sie für den großen PDA nicht geeignet. Dies belegt eine aktuelle Studie beim Hund[50]. Spezielle Applikationstechniken, wie der partielle Verschluß des PDA mit einem Ballonkatheter[9] oder die Fixation des Coils mit einer Fangschlinge[42,76,157,184] verhindern das Abrutschen dieser Coils während der Implantation. Allerdings sind beide Verfahren relativ kompliziert und werden daher bisher nur in Einzelfällen beschrieben. Um die Stabilität der 0,038 Inch Coils in einem großen PDA (> 3,5 bzw. > 4,0 mm) zu gewährleisten, wird in der Humanmedizin mitunter die simultane Applikation von 2 oder 3 Drahtspiralen über verschiedene Zugänge durchgeführt[2,5,171,174]. Nach Erfahrungen aus der eigenen Arbeitsgruppe[143] ist jedoch die sichere Fixation bei simultaner Applikation von 2 ablösbaren Coils der Stärke 0,038 Inch nur bis zu einer Obergrenze des PDA-Durchmessers von etwa 5,0 mm möglich.

Eine Alternative hierzu ist die Anwendung von etwas stabileren Coils der Stärke 0,052 Inch[61,104,119,173]. Diese können entweder ohne Steuerungshilfe[119] oder mit Hilfe eines Bioptoms[61,104,173] eingesetzt werden. Letzteres scheint sicherer, erhöht jedoch auch die Kosten des Eingriffes[61]. Die Angaben über den maximal behandelbaren PDA-Durchmesser gehen auseinander. So kam es in zwei Humanstudien[61,173] unter Anwendung der Bioptomtechnik und 0,052 inch Coils zu keiner Coil-Dislokation. Allerdings lag der größte PDA Durchmesser nur bei 3,9 bzw. 4,7 mm. In einer anderen Human-Studie[119] zur freien Implantation der 0,052 inch Coils bei einem PDA bis zu 5,9 mm kam es dagegen bei 2/9 Patienten zur Coil-Abschwemmung. Der größte PDA bei dem eine Fixierung erfolgreich war hatte einen Durchmesser von 5,1 mm. Trotz zusätzlicher Applikation gleicher oder weicherer (0,038 Inch) Coils lagen die primären Verschlussraten in allen drei Arbeiten relativ niedrig (4/7[119]; 2/6[61]; 4/10[173]). Beim

Hund liegen verschiedene Berichte zur Bioptom gestützten Implantation von 0,052 Inch Coils vor[25,105]. Allerdings ist in keiner der Arbeiten genau angegeben bei wie vielen der großen PDA die Fixierung der 0,052 Inch Coils fehlschlug. Nur eine der Arbeiten macht Angaben zur primären Verschlußrate (Echokardiographie nach 24 Stunden 0%)[25]. Erfahrungen aus der eigenen Arbeitsgruppe[143] decken sich mit den Ergebnissen der Humanmedizin und lassen auch beim Hund eine Obergrenze von etwa 5 mm für die sichere Fixierung eines 0,052 inch Coils vermuten. Aufgrund der fehlenden Steuerbarkeit des 0,052 Gianturco-Coils per se und der z.T. nicht ausreichenden Stabilität zur Verankerung im großen PDA sowie der hohen Rest-Shunt-Rate haben wir uns in dieser Arbeit gegen die Verwendung dieser Coils entschieden.

Andere humanmedizinische Kathetersysteme, wie z.B. ablösbare Ballons, der Rashkind-Umbrella oder der Amplatzer Duct Occluder, sind deutlich besser geeignet, sich in einem großen PDA festzuhalten. Diese Systeme wurden z.T. auch bereits in klinischen Studien am Hund eingesetzt[100,154]. Sie sind jedoch wegen ihrer sehr hohen Kosten (1.500,- bis 2.000,- Euro) in der Veterinärmedizin nicht routinemäßig anwendbar[50]. Auch Ansätze bezüglich einer Resterilisation der verwendeten Kathetersysteme[101] sind nicht in der Lage, eine wesentliche Kostenerleichterung herbeizuführen. Der Canine Duct occluder[169] ist von seiner Größe auch für sehr große PDA geeignet. Allerdings muß er von transarteriell eingesetzt werden und benötigt große Einführschleusen zwischen 5 und 9 French.

Neben den geringeren Kosten haben die Drahtspiralen gegenüber solchen Systemen noch weitere Vorteile. Insbesondere die variable Größe, das einfache Handling und die Möglichkeit, sie über ein schmales Einführbesteck zu implantieren und sie bei einer evtl. Abschwemmung mittels Kathetertechnik zu bergen, sind dabei zu nennen. Um diese Vorteile auch beim größeren PDA nutzen zu können, prüfte GRABITZ[54] in seiner Habilitationsarbeit verschiedene Verfahren zur Stabilisation der Coils sowie unterschiedliche Coil-Formen. In experimentellen Studien an Schaf und Ferkel konnte er deren Erfolg auch beim großen PDA belegen. Aufgrund der besonderen Form des großen PDA beim Hund (meist Typ E) ist der sanduhrförmige Coil[54] jedoch schlecht einsetzbar. Die Größenverhältnisse der meist langgestreckten PDA-Ampulle des Hundes

legen dagegen die Verwendung eines kugeligen oder quadratischen Verschlußsystemes nahe. Daher wurde in einer früheren Studie[143] eine zylindrische Coil-Konfiguration mit dem Stabilisierungsverfahren nach GRABITZ[54] (Nitinol-Innendraht) kombiniert. Dies führte dazu, dass bei 9/9 untersuchten Hunden mit einem großen PDA der Coil sicher zu fixieren war. Zusätzlich wurden weitere Coils in den PDA eingebracht, um eine höhere Verschlussrate zu erzielen. Zwei wesentliche Probleme zeigten sich in der genannten Studie. Einerseits führte die extreme Steifheit des Coils zu Schwierigkeiten beim Vorführen durch den Katheter. Andererseits verursachte die multiple Coil-Technik Komplikationen wie Hämolyse, Stenosierung der linken Pulmonalarterie und hohe Rest-Shuntraten. Angaben zu erhöhten Komplikationsraten bei der multiplen Coil-Technik finden sich auch in der Literatur: erhöhtes Risiko einer Coil-Abschwemmung[27], lange Durchleuchtungszeiten[167], mechanische Hämolyse[176], Stenosierung der linken Pulmonalarterie oder der Aorta descendens[21,38] sowie geringe Verschlussraten mit evtl. Notwendigkeit eines Zweit-Eingriffes[117,166]. Als abschließender Punkt bleibt zu bemerken, dass durch die hohe Zahl der benötigten Coils (z.T. bis zu 10-20 Drahtspiralen[156]) die Kosten immer mehr ansteigen.

Der in der vorgelegten Studie geprüfte Coil sollte diese Probleme minimieren. Einerseits macht die Doppel-Helix Konfiguration eine Begradigung des Coil durch eine Seele möglich und führt damit zur Reduktion der Reibungskräfte im Katheter beim Vorführen und bei einer evtl. notwendigen Repositionierung. Andererseits ist durch die hohe Anzahl an Coil-Windungen eine fast quadratische Form des Coils erzielt worden und sollte so in singulärer Anwendung einen ausreichenden Verschluß erzielen. Um das Risiko der ungewollten Coil-Abschwemmung zu reduzieren, wurde ein durch Aufschrauben an den Coil konnektierbarer Führungsdraht entwickelt. Dieses Führungssystem ist einfacher als der von GRABITZ[54] getestete Mechanismus. Außerdem ist es weniger kompliziert sowie kostengünstiger als die Verwendung anderer Führhilfen wie Biopsiezangen[61], Fangschlingen[184] oder Ballonkatheter[141].

Die Auswahl des Coil-Durchmessers (≥ 2x minimaler PDA-Durchmesser) wurde nach den Empfehlungen für die Anwendung weicher Drahtspiralen (0,038 Inch) durchgeführt[94]. Nur wegen einer sehr schmalen oder kurzen Ampulle wurde bei

insgesamt 4 Patienten (2 aus jeder Gruppe) ein etwas kleinerer Coil (Windungsdurchmesser mindestens 1,9fache des PDA-Durchmesser) ausgewählt. Bei allen 4 war die Coil Fixierung im PDA kein Problem. Bei 2 Patienten mit einem Verhältnis zwischen Coil- und minimalem Ductus-Durchmesser von 2,0 bzw. 2,2 war dagegen eine Coil-Fixierung nicht sicher möglich, sondern gelang erst mit dem nächst größeren Coil (Verhältnis 2,3 bzw. 2,6). Die Ursache hierfür kann in der Dehnbarkeit der PDA-Engstelle liegen, die beim Menschen bis zum 2,2 fachen beträgt[172]. Eine andere Ursache könnte die Ausmessung des PDA in nur einer Ebene sein, da dies ein Risiko zur Untermessung der PDA Engstelle in sich birgt[14].

4.1.2.3 Thrombogene Materialien

GIANTURCO[47] und WALLACE[182] führten Drahtspiralen (Coils) zur Embolisation von arteriellen Gefäßen beim Menschen ein. Diese ersten Edelstahlspiralen waren zur Verbesserung der thrombogenen Wirkung mit Wollefasern besetzt[47]. Da diese aber eine schwere granulomatöse Arteritis mit Infiltration der Adventitia auslösten wurde sie später durch Polyesterfasern (Dacron) ersetzt. Die Gianturco Coils sind seit dieser Zeit die meist verwendeten Drahtspiralen zum Verschluß von arteriellen Gefäßen. Sie finden seit ihrem ersten Einsatz beim PDA des Menschen zu Beginn der 90er Jahre[24] bei dieser Erkrankung weite Verbreitung. Das Polyester besitzt eine hohe initiale thrombotische Wirkung[89]. Nach dieser initialen Phase allerdings besteht nur eine geringe Tendenz zur fortschreitenden Thrombosierung[52]. So konnte in einer Studie über den Gefäßersatz beim Menschen eine Woche nach Operation eine statistisch signifikant ($p < 0,01$) höhere Thrombogenität als nach 6-12 Monaten nachgewiesen werden[52]. Zu beachten ist aber auch, daß bei Polyester-Implantaten eine mäßige lokale Entzündungsreaktion nachgewiesen werden kann[29].

Alternative oder zusätzliche Methoden zur Verstärkung der Thromboseinduktion wie z.B. die Benetzung mit Thrombin[82] wurden zwar vereinzelt diskutiert, aber ohne nennenswerten Erfolg[180] eingesetzt. Im Gegenteil dazu wurden zur Embolisation von Hirnarterienaneurysmen verschiedene Verfahren meistens experimentell geprüft. Allerdings ist bei der Studien-Bewertung zu beachten, dass bei dieser Erkrankung eine starke initiale thrombosierende Wirkung wegen

der Gefahr eines kompletten Gefäßverschlusses unerwünscht ist. Ursprünglich wurden reine Platin-Coils (Guglielmi detachable coils) eingesetzt[66]. Diese haben eine mäßige thrombotische Wirkung[164] und den Nachteil, dass das Thrombusgewebe nicht durch Bindegewebe ersetzt wird[164]. MARX[102] konnte die Thrombogenität von Platin-Coils durch eine Beschichtung der Coils mit Fibroblasten leicht erhöhen. Um die Langzeitergebnisse zu verbessern, wurde die Induktion einer Fibrose mittels Kollagen-Fasern oder Kollagen Coating[165] untersucht. Allerdings zeigte sich bei der Embolisation der im caninen Modell mit Kollagenfasern gefüllten Coils trotz der Induktion von Fibroblasten keine verbesserte angiographische Verschlussrate[165]. Ursache ist vermutlich die unzureichende Oberfläche dieser Coils[79]. Eine aktuelle Alternative ist die Fertigung eines Coils aus einem Gemisch aus Kollagen und Tantalum. Dieser neue Coil ist dem Platin-Coil hinsichtlich seiner fibrosierenden Eigenschaften deutlich überlegen[79]. Andere Coil Grundstoffe wie z.B. Titan[73] konnten in ihrer Wirkung nicht überzeugen.

Als Alternative wurde in der vorliegenden Studie ein Kollagengewebe aus der Darmwand (SIS) geprüft. Gewonnen wird SIS aus Dünndarm durch Entfernung der inneren Schichten der Tunica mucosa und der äußeren Schichten der Tunica serosa und Tunica muscularis externa. Übrig bleibt eine ca. 0,1 mm dicke, durchsichtige Membran die eine ehemals luminale Schicht sehr dicht gepackter Kollagenfasern und eine zweite Schicht loser Kollagenfaser mit Poren ehemaliger Lymph- und Blutgefäße besitzt. SIS wurde schon bei verschiedenen Tieren und auch beim Menschen gewonnen. Aufgrund der hohen Stabilität und Verfügbarkeit wird das porcine SIS kommerziell angeboten. Bezogen wurde das hier verwendete SIS von der Firma COOK Deutschland GmbH in Mönchengladbach. Nach Herstellerangaben ist SIS biokompatibel und löst keine Komplementaktivierung aus, sodass keine Abstoßungsreaktion erfolgen kann. SIS besitzt ein weites Einsatzgebiet und wurde unter anderem sehr intensiv als Gefäßersatz untersucht. Bei felinem, caninem und porcinen SIS hat die lose Kollagenschicht eine deutlich stärkere thrombogene Wirkung als die dichtgepackte Schicht[90]. Dies wird auf die rauhere Oberflächen-Struktur zurückgeführt[90]. Autogenes SIS hat beim Hund sowohl in der suprarenalen Aorta mit ca. 10 mm als auch in kleineren Gefäßen (A. carotis bzw. A. femoralis, mittlerer Durchmesser 4,3 mm) nur geringe Thromboseneigung

gezeigt (1/12 bzw. 5/34[89]). Allerdings wurde in der ersten Gruppe während des Eingriffes Heparin und in der zweiten Gruppe für 24 Stunden Heparin eingesetzt und dann für 8 Wochen sowohl mit Warfarin als auch mit Aspirin gearbeitet. In beiden Arbeiten wurde 2 Tage nach Implantation histologisch eine ca. 20 µm dicke Fibrin Auflagerung auf der Innenseite der Grafts festgestellt. Auch porcines SIS wurde als Gefäßersatz der A. carotis beim Hund untersucht. Dabei zeigte sich eine nur geringe Thrombosierung unter einer antikoagulatorischen Therapie (1/16), allerdings eine verstärkte Wirkung nach Absetzen derselbigen (3/8)[139]. Beim Einsatz von porcinem SIS als Ersatz der Femoralarterie (etwa 0,95 mm) der Ratte[125] kam es bei allen Tieren trotz teilweise systemischer Heparin - Therapie bzw. Heparin - oder Urokinase - Benetzung zur Thrombosierung innerhalb von spätestens 2 Stunden nach dem Eingriff. Histologisch wurde eine am Kollagen anheftende dicke Schicht von Fibrin und Thrombozyten gefunden. Aufgrund dieser Forschungsarbeiten vermuteten wir eine thrombogene Wirkung mit evtl. fortschreitendem Gefäßverschluß durch Fibroseinduktion. Das Umwickeln des Coils mit dem SIS sorgte für eine möglichst große Oberfläche des Coils. Dies erschien sinnvoll, da wie oben bereits erwähnt die mit Kollagenfasern gefüllten Coils keine ausreichende Wirkung beim Hund mit künstlichen Aneurysmen gezeigt hatten[165]. Um eine Vergleichspopulation zu erhalten, wurde die zweite Hälfte der Patienten mit dem gleichen Coil aber mit den üblicherweise verwendeten Polyesterfasern behandelt.

4.1.2.4 Wahl der benötigten Katheter und Zugänge

Die Coil-Applikation ist prinzipiell transarteriell oder transvenös möglich. Welcher Zugang als günstiger einzustufen ist, wurde in der Literatur viel diskutiert. Bei der transarteriellen Applikation von der Arteria femoralis ausgehend ist die Katheterisierung des Ductus aufgrund seiner weiten aortalen Öffnung sehr einfach. Deshalb wird dieses Vorgehen in den meisten Human-[27,78] und Veterinärarbeiten[104,140,160,166] angewendet. Schwierigkeiten, den Ductus von der Pulmonalarterie aus zu katheterisieren, sind beim Menschen nur bei sehr kleinem PDA-Durchmesser[2,171], nicht aber bei Patienten mit einem großen Ductus beschrieben[119,173]. Beim Hund ist dieses Problem vermutlich aufgrund der relativ großen Ductusdimension bisher nicht beschrieben[48,145,155].

In der Humanmedizin wird für Implantationskatheter größer 5F und für sehr kleine Patienten die transvenöse Technik favorisiert, um Blutungen vorzubeugen[121] und die Komplikation einer Femoralarterienobstruktion zu vermeiden[68]. Dies betrifft automatisch die Patienten mit einem großen PDA, da alle Systeme für diese PDA-Dimension Katheter der Größe 6F oder mehr benötigen (0,052 inch Coils 6F, Amplatzer Duct Occluder mind. 6F, Gianturco-Grifka Vascular Occlusion Device 8F; Rashkind Umbrella 8-11F). Weitere Vorteile der transvenösen Technik liegen in der vollständigen und damit stabileren Konfiguration des Coils vor dem Rückzug in die PDA-Ampulle[119], sowie der Möglichkeit, den stabilen Sitz des Coils durch leichten Zug am Führungsdraht zu überprüfen[42,121]. Darüber hinaus besteht im Falle einer Coil-Abschwemmung in die Pulmonalarterie bereits ein Zugang zur Bergung des Coils. Analog zu dem in der Literatur gängigsten venösen Zugang wurde die V.femoralis gewählt. Bei der Katheterisierung des rechten Herzens ist hier im Vergleich zu einem Zugang über die V. jugularis nur eine Winkelung des Katheters um ca. 90 statt um 360 Grad notwendig.

Der größte Nachteil der transvenösen Coilapplikation liegt in der möglichen Induktion von Herzrhythmusstörungen durch Manipulationen mit dem Katheter im rechten Herzen wie sie beim Menschen[129] und beim Hund[48,145] beschrieben sind. Transiente Rhythmusstörungen, die ohne weitere Behandlung allein durch eine Änderung der Katheterposition verschwinden, werden beim Menschen meist nicht als echte Komplikation gewertet[129]. Schwere, d.h. therapiebedürftige Arrhythmien, sind zwar insgesamt selten beschrieben[48], können aber wie in der vorliegenden Studie zum Tod des Patienten führen. Es ist davon auszugehen, dass das Risiko solcher Komplikationen mit der Größe und Steifheit des Implantationskatheters zunimmt. Durch die Wahl einer gebogenen Form des Implantationskatheters in Gruppe B konnten solche schweren Rhythmusstörungen vermieden werden. Weiterhin muß geprüft werden, ob das gleiche Stabilisierungsverfahren mit einem etwas dünneren Coil (z.B. 0,045 Inch) noch zu einer ausreichenden Steifheit führt und man somit den Durchmesser der langen Schleuse auf 5F - 6F reduzieren kann. Eventuell kann auch die Verwendung eines anderen thrombogenen Materials zur Minderung des notwendigen Schleusendurchmessers führen.

Andere Probleme der transvenösen Technik, wie den PDA nochmals zu passieren, wenn bereits Drahtspiralen implantiert sind[171], oder die liegenden Coils zu verschieben[174], stellten sich in dieser Studie nicht, da immer nur mit einem Coil embolisiert wurde. Durch die Spannung der Doppel-Helix Coils war es relativ einfach, die Windungen eng nebeneinander in die PDA-Ampulle zu legen. In den Fällen, in denen eine Korrektur der Lage des Coils aufgrund einer unsicheren Fixation oder partieller Aortenprotrusion notwendig war, gab es keine Schwierigkeiten, den Coil in den Katheter zurückzuziehen, die Seele vorzuschieben und den Coil neu zu plazieren. Hierin ist der wesentliche Vorteil gegenüber den mit einem Innendraht stabilisierten Coil-Systemen[54,143] zu sehen. Diese können nicht durch eine Seele begradigt werden, was bei einer notwendigen Lageveränderung zu Problemen führt. Durch diesen Vorteil der hier getesteten Coils und durch die Verwendung eines einzigen Coils waren die Durchleuchtungszeiten (8,8 ± 3,2 Min) deutlich kürzer als in Studien zur Embolisation des großen PDA mit multiplen Coils (Median 18,9 Min, range 5-127 Min[171]; Median 7,2 Min, range 2,9 – 57,5 Min[174]; 18,3 +/- 11 Min[121]) und sogar kürzer als bei Verwendung verschiedener anderer Verschlusssysteme (ADO 12,1 +/- 4,3 Min; Rashkind Umbrella 17,7 +/-7,0 Min[85]).

4.1.2.5 Kosten des Eingriffs

Die Materialkosten für den Doppel-Helix Coil und den Führungsdraht liegen bei etwa 300,-Euro. Sie sind damit etwas niedriger als die Kosten des Gianturco-Grifka Vascular Occlusion Device (500,- Euro) und des Nit-Occlud Coils (500,- bis 1.000,- Euro) und deutlich günstiger als alle anderen Kathetersysteme (z.B. Amplatzer Duct Occluder 1.500,- Euro; Rashkind Umbrella 2.000,- Euro). Die Embolisation mit multiplen 0,052 und 0,038 inch Gianturco Coils benötigt beim großen PDA sehr viele Coils (20 Coils[156]; 1-7 Coils[109]) so dass auch bei dieser Technik die Materialkosten höher liegen. Dies gilt insbesondere wenn noch Führsysteme wie Biopsiezangen (ca. 300 Euro) oder Fangschlingen (ca. 250 Euro) verwendet werden. Die gesamten Kosten für die Embolisation des großen PDA beim Hund mit versteiften Coils liegen etwa bei denen einer chirurgischen Intervention. Durch die Möglichkeit, den Führungsdraht zu sterilisieren und wiederzuverwenden, lassen sich die Kosten für das vorgestellte System noch weiter reduzieren.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Angiographie und Shunt-Volumen

16 von insgesamt 20 Patienten dieser Studie (80%) zeigten in der Angiographie einen PDA Typ E, d.h. ein langes konisch geformtes Shunt-Gefäß. Diese Form des Ductus ist beim Menschen selten[86], aber die häufigste Form des PDA beim Hund sowohl in den USA (43%[110]) als auch in Europa (80%[143]; 66%[99]). Einer von 20 Patienten (5%) zeigte einen PDA vom Typ A, der sich vom Typ E ausschließlich durch seine kürzere aortale Ampulle unterscheidet. Dies ist nicht ungewöhnlich, da diese Form zwar beim Menschen mit 65% die häufigste PDA-Form darstellt, beim Hund dagegen eher selten vorkommt (18%[143]; 33%[99]; 32,5%[106]). Ungewöhnlich ist dagegen der hohe Anteil (3/20) an Patienten mit einem Ductus mit mehreren Engstellen (Typ D), da dieser bisher beim Menschen selten (4%[86]) und beim Hund nur in Einzelfällen (2%[143], 2%[99]) oder gar nicht (0%[110,155]) beschrieben ist. Ungünstiger Weise fanden sich durch eine nicht randomisierte Zuteilung zu den Therapiegruppen SIS (Gruppe A) bzw. Polyester (Gruppe B) alle Hunde mit einem Typ D Ductus in Gruppe B. Für die Auswertung des Implantationserfolges, der Komplikationen und des klinischen Erfolges des Doppel-Helix Coils wurden alle Patienten ausgewertet. Da der Typ D Ductus sich im Shunt-Quotienten signifikant von den anderen Shuntformen abhob wurden zum Gruppenvergleich die Tiere mit einem Typ D Ductus ausgeschlossen, sodass danach die Gruppen A und B sich in den Ausgangswerten der wesentlichen Parameter nicht signifikant unterschieden.

Aufgrund der Vorauswahl auf große PDA (> 4,0 mm) war der angiographisch gemessene Shunt immer Grad 4, und der Shunt-Quotient (Qp/Qs) lag mit $4{,}74 \pm 2{,}00$ (n = 19) über den Werten aus Humanstudien zum großen PDA ($2{,}5 \pm 0{,}9$[119] bzw. $1{,}9 \pm 0{,}8$[72]). Ursache hierfür ist der im Durchschnitt der Patienten noch größere minimale PDA-Durchmesser der Hunde ($5{,}68 \pm 0{,}55$ mm, n = 20) im Vergleich zu den beiden Humanstudien ($4{,}3 \pm 0{,}6$ mm[119] bzw. Median 4,3 mm[72]). Das hohe Shuntvolumen erklärt auch die Zahl der Patienten mit einem systolischen (6/19) bzw. diastolischen (12/19) pulmonalen Hochdruck.

4.2.2 Implantationserfolg

Der Implantationserfolg des hier verwendeten Coilsystems ist mit 19/20 (95%) der Patienten bzw. 19/19 (100%) Implantationen ähnlich oder besser als bei Anwendung von kommerziellen Drahtspiralen der Stärke 0,052 Inch für den großen PDA beim Mensch (69%[119] und 100%[173]). Dies gilt insbesondere, da in beiden Humanstudien bereits Ductus ab 2,3 mm aufgenommen wurden, und somit der mittlere PDA Durchmesser niedriger lag ($4,3 \pm 0,6$ mm, range 3,5 - 5,9 mm[119] bzw. $3,4 \pm 0,7$ mm, range 2,3 - 4,7 mm[173]) als in der vorliegenden Studie ($5,68 \pm 0,55$ mm, range 4,8 - 6,9 mm). Weiterhin ist zu bemerken, dass nur 12/16[119] bzw. 2/10[173] Ductus einen Durchmesser ≥ 4,0 mm aufwiesen, gerade diese aber ein erhöhtes Risiko für einen Misserfolg bergen (5/12[119]). Auch beim Hund ist durch Studien belegt, das die Fixierung der 0,052 inch Coils nicht immer gelingt (22%[104];[108]).

Die Ursache für die guten Ergebnisse der hier geprüften Coils ist in deren extremer Steifheit zu sehen. Diese resultiert einerseits aus dem dickeren Coil und aus der Doppelhelix-Konfiguration. Die kommerziellen Coils erhalten ihren Namen nicht nach der tatsächlichen Drahtstärke, sondern nach dem für sie notwendigen Katheterlumen. Die tatsächliche Drahtdicke der kommerziellen „0,052 Inch“ Coils liegt daher nur bei etwa 0,045 Inch. Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Coils haben dagegen eine tatsächliche Stärke von 0,052 Inch. Diese per se schon höhere Stabilität wurde durch die Doppel-Helix-Konfiguration zusätzlich um den Faktor 4 verstärkt[54]. Dadurch lag der Implantationserfolg sogar vergleichbar mit beim großen PDA verwendeten Kathetersystemen (Mensch: ADO 96%[103]; 98%[10]; Rashkind Umbrellla 78%[131], Duct-Occlud 86%[170]; 91%[91], Hund: ADO 91%[154], Canine Duct occluder 91%[169]).

4.2.3 Durchleuchtungszeiten

Die durchschnittlichen Durchleuchtungszeiten beider Gruppen zusammengefasst lagen bei $8,8 \pm 3,2$ Minuten (Bereich 5-17, Median 8, n=19). Ein Vergleich mit der in der Veterinärmedizin gängigen multiple Coil-Technik ist schlecht möglich, da dort bisher keine Angaben vorliegen[25,109,112]. In der Humanmedizin weist die multiple Coil-Technik oftmals lange Durchleuchtungszeiten auf. Dies gilt sowohl für freie (Bereich 4,2-152 Min[72]) wie auch für ablösbare Coil-Systeme ($18,3 \pm 11$ Min, range 5-45 Min[121]; Median

18,9 Min, range 5-127 Min[171], Median 7,2 Min, range 2,9 – 57,5 Min[174]) und ist insbesondere abhängig von der Zahl der applizierten Coils[171].

Im Vergleich zum Einsatz des Amplatzer Duct Occluder liegen die Ergebnisse des geprüften Systems ähnlich wie in der Humanmedizin (7,9 ± 1,6 Min, range 4,6 - 12 Min[167]; 7,6 ± 1,8 Min, range 4 - 18 Min[168] bzw. 12,1 ± 4,3 Min, range 6,6 - 21,1 Min[85]) und besser als in der Veterinärmedizin (Median 16 Min, range 11 - 41 Min[154]).

Das Rashkind Umbrella System (17,7 ± 7 Min, range 7,0-34,1 Min[85]) und auch der Nit-Occlud (14,9 ± 6,5 Min[26]) weisen ebenfalls etwas höhere Zeiten auf.

4.2.4 Komplikationen

Bei 4/20 Patienten traten während des Eingriffes Katheterassoziierte Rhythmusstörungen auf. Patient A7 starb durch plötzlich auftretendes Kammerflimmern nach Manipulation mit dem Katheter im Bereich der rechten Ausflussbahn. Bei 3 weiteren Tieren kam es zur Entstehung von supraventrikulären Rhythmusstörungen bei Kathetermanipulationen: zweimal temporäres Vorhofflimmern und einmal eine supraventrikuläre Tachykardie. Über das Vorkommen solcher Rhytmusstörungen bei transvenöser Verschlusstechnik wird in der Literatur berichtet[25,48]. Betrachtet man diese Katheter-induzierten Rhythmusstörungen, fällt auf, dass es sich hierbei ausschließlich um Patienten der Gruppe A und Anwendung einer geraden Schleuse handelt. Bei den Patienten der Gruppe B konnten solche Rhythmusstörungen durch die Verwendung einer gebogenen Schleuse vom Mullins Typ vermieden werden.

Die Radialislähmung bei 2/19 Hunden ist durch den Druckverband über der Arterie und evtl. eine zusätzliche leichte Hämatombildung zu erklären. Auch in anderen Arbeiten wird über Komplikationen an der Arterienpunktionsstelle berichtet (5/23[155]). Hierbei standen die Hämatombildungen nach Entfernen des Katheters im Vordergrund. Bei einem dieser fünf Hunde musste aufgrund des hohen Blutverlustes eine Bluttransfusion durchgeführt werden.

Bei keinem der 19 mit einem Doppel-Helix Coil therapierten Hunde kam es zu einer Coil-Abschwemmung. Dies kann durch die Verwendung eines steuerbaren Coilsystems erklärt werden. In Studien mit den freien Gianturco-Coils wurde die Coil-Embolisation als eine Hauptkomplikation beurteilt (6%[72], 2-

29 %[128]). Untersuchungen mit den ablösbaren COOK-Coils zeigten dagegen nur ein Embolisationsrisiko von 0% - 4%[20,28]. Der Vorteil eines ablösbaren Coil-Systems liegt darin, dass die sichere Lage des Coils durch Zug am Führungsdraht kontrolliert werden kann. Bei 6 Patienten unserer Studie war die initiale Lage des Coils als instabil oder die Position der Drahtspirale im Ductus als suboptimal hinsichtlich des zu erwartenden Verschlussergebnisses oder einer möglichen Einengung der Pulmonalarterie gewertet worden. Der besondere Vorteil eines steuerbaren Coils zeigte sich bei 2 Patienten (Patient A10 und B4), bei denen der ursprünglich ausgewählte Coil aufgrund einer ungenügenden Fixierung wieder entfernt und ohne Komplikationen gegen einen größeren Coil ausgetauscht werden konnte. Ein weiterer günstiger Punkt zur Reduktion des Embolisationsrisikos ist die erhöhte Steifheit eines Coils der Stärke 0,052 Inch. Dadurch ist eine bessere Verankerung im PDA möglich und die einzelnen Windungen legen sich enger aneinander, worin GRIFKA und JONES[61] die Möglichkeit zum besseren thrombotischen Verschluss des Gefäßes sahen.

In unserer Studie fand sich keine Stenosierung der linken Pulmonalarterie, wie sie bei anderen Systemen (steife 0,052 Inch Coils 14%[119], Rashkind 9,9%[116]) und bei der Anwendung multipler Coils (1/114[85], 2/29[38]) beschrieben ist. Hier zeigt sich der Vorteil der Applikation eines singulären Coils mit möglichst geringem Anteil von Coilmaterial auf der rechten Herzseite. Auch eine aortale Coil-Protrusion konnte in der vorliegenden Studie vermieden werden. Dies ist vermutlich auf die hohe Elastizität des Doppel-Helix Coils und die damit verbundene engere Konfiguration des Coils zurückzuführen[173].

Trotz i.d.R. unvollständigem Shunt-Verschluß konnte nur bei 3/19 Tieren nach der Embolisation mit einem einzelnen Doppel-Helix Coil Hämoglobin nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten kam die Hämolyse nach wenigen Tagen zum Stillstand und war bei keinem Tier so gravierend, dass eine medikamentelle Therapie oder ein zweiter Kathetereingriff zum vollständigen Verschluss des PDA nötig gewesen wäre. Eine mechanische Hämolyse ist in der Literatur beschrieben und tritt gerade bei der Embolisation mit multiplen Coils verstärkt auf (5%[177], 18,2%[50]). Sie entsteht bei persistierendem Rest-Shunt nach Coil-Embolisation des PDA dadurch, dass Erythrozyten mit hoher

Geschwindigkeit auf den Coil treffen und so bei Passage des eingeengten PDA hämolysieren.

4.2.5 Vergleich Kollagen gegen Polyester

4.2.5.1 Veränderung kurz nach der Implantation

In beiden Gruppen zeigte sich ein Abfall des Shunt-Quotienten. Der zeitliche Verlauf zwischen beiden Gruppen war nicht unterschiedlich, aber deutlich mehr Hunde aus Gruppe B hatten nach dem Eingriff einen Shunt-Quotienten unter oder gleich 2,0 (3/8 versus 7/7). Dieses Ergebnis wird durch den deutlicheren Abfall des angiographischen und echokardiographischen Shunt-Grades und den Auskultationsbefund gefestigt. So zeigten in der Angiographie bzw. Echokardiographie nur 2/9 bzw. 0/9 Patienten in Gruppe A, dagegen 7/7 bzw. 5/7 Patienten in Gruppe B eine Veränderung des Shunt-Grades. Die Verschlussrate in der Angiographie, Echokardiographie und Auskultation war ebenfalls unterschiedlich. So zeigt keiner der 9 Patienten der Gruppe A in einer der drei Untersuchungen einen vollständigen Verschluss, dagegen 1/7, 2/7 bzw. 4/7 in Gruppe B.

Dieses Ergebnis spricht für eine stärkere akute thrombosierende Wirkung des Polyesters im Vergleich zum Kollagengewebe, da vor dem Eingriff andere Faktoren wie der minimale Ductusdurchmesser und der Shunt-Quotient nicht signifikant unterschiedlich waren. Obgleich die oben erwähnten Parameter leichte Vorteile in der Verschlussrate des Polyester-Coils gegenüber dem SIS-Coil gezeigt haben sind die Veränderungen der indirekten hämodynamischen Parameter (Herzfrequenz und Blutdruckwerte), sowie der echokardiographischen Parameter der Volumenbelastung nicht signifikant beeinflußt von der Art des thrombogenen Materials. So kam es durch die Implantation des Doppel-Helix Coils in beiden Patientengruppen zu einer Reduktion der maximalen aortalen Blutflussgeschwindigkeit, des Index des linksventrikulären Durchmessers und des Index des linken Vorhofdurchmessers, obwohl sich der echokardiographisch beurteilte Shunt-Grad nur in Gruppe B verändert hat. Hier ist zu überlegen, ob die Einteilung in drei Shunt-Grade beim Hund ausreichend ist oder ob ähnlich der angiographischen Beurteilung ein 4. Shunt-Grad eingeführt werden sollte. Ein

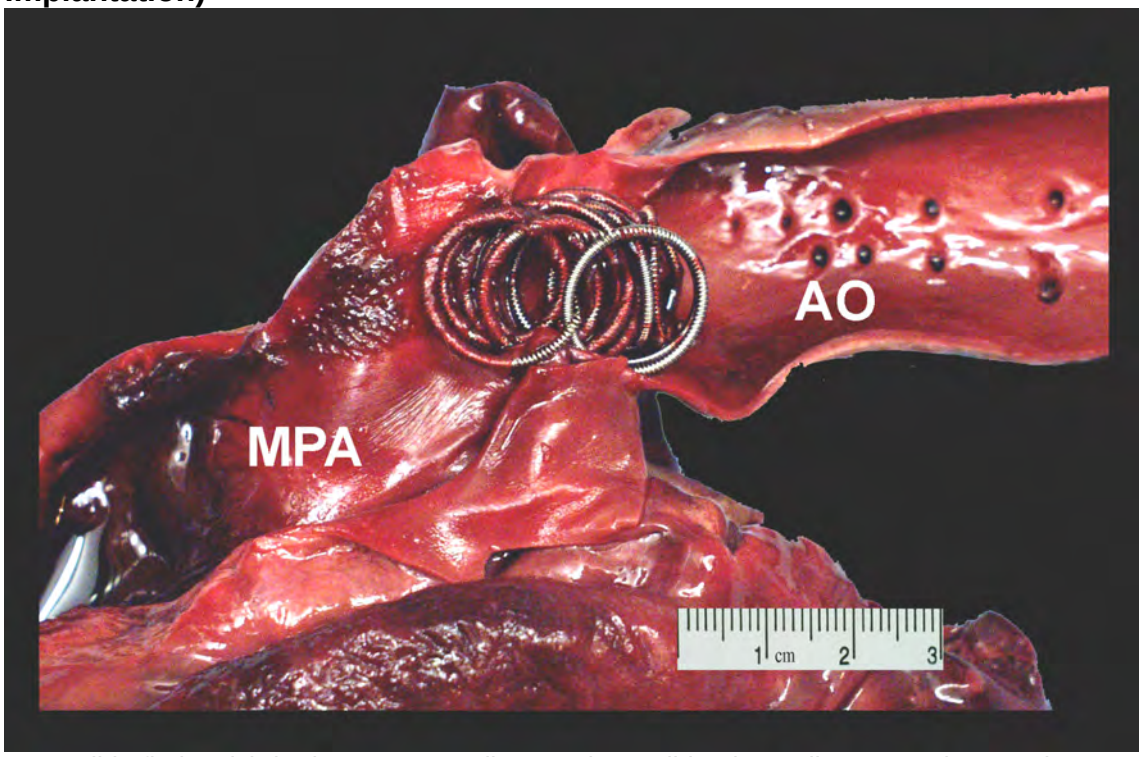
mögliches Charakteristikum für einen Shunt-Grad 4 im Ultraschall wäre im Unterschied zum Grad 3 nicht nur das Erreichen der Pulmonalklappe, sondern ein Drehen des Flusses an der Klappe mit Ausfüllung des Pulmonalarterienstammes. Ähnliche Angaben zur Farb-Doppler Darstellung des PDA beim Hund finden sich in der Literatur[84]. Beim Menschen dagegen wird dieses extreme Ausmaß des Shuntes, vermutlich aufgrund der geringeren Größe des PDA, nicht beschrieben[162].

4.2.5.2 Veränderungen im Laufe der Kontrolluntersuchungen

Obwohl in der Polyester-Gruppe deutlich mehr Patienten einen Komplettverschluß bei der 12 Monatsuntersuchung zeigten als in der SIS Gruppe (4/7 bzw. 1/6) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Bezug auf die Abnahme der Volumenbelastung (maximale Aortenflussgeschwindigkeit und der Index des diastolischen linksventrikulären Durchmessers). Andere Parameter wie der Index des systolischen linksventrikulären Durchmessers und des linken Vorhofdurchmessers veränderten sich in beiden Gruppen nicht signifikant.

Für Polyester ist bereits belegt, dass die initial starke thrombosierende Wirkung über die Zeit nachläßt[52]. Die hier ermittelten Daten belegen, dass das SIS-Gewebe im Vergleich zu Polyester keine verstärkte Langzeitwirkung aufweist. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch die Sektion bei zwei Hunden der Kollagengruppe mehr als 3 Monate nach der Implantation. Bei beiden Tieren zeigte sich um den Coil fast keine Thrombose (s. Abbildung 24).

Abbildung 24: Sektionsbefund bei Patient Nr. A10 (3 Monaten nach der Implantation)



Der Coil befindet sich in der PDA-Ampulle. Um den Coil ist das Kollagengewebe zu erkennen, jedoch ist fast kein Thrombusgewebe vorhanden.

Thrombozyten besitzen spezielle Rezeptoren für Kollagen[30]. Warum das hier verwendete Kollagen-Gewebe keine stärkere Thrombosierung ausgelöst hat bleibt spekulativ. Eine mögliche Ursache ist, dass die Oberflächenstrukturen des Kollagen relativ schnell durch eine Fibrinschicht abgedeckt werden und somit keine Bindungsstelle für die Thrombozyten darstellen[125]. Die hohe Blutstromgeschwindigkeit im Ductus ist ein weiterer Faktor, da bei schneller Blutströmung die Thromboseneigung abnimmt[30],[7]. Eine zusätzliche mögliche Ursache ist, dass die Restöffnungen zu groß waren, um eine Thrombenbildung zu induzieren. So kam es bei experimentellen Arbeiten zum microvaskulären Gefäßersatz bei kleinlumigen Gefäßen häufig[88], bei großlumigen Gefäßen nur ganz selten[7] zum thrombotischen Verschluß. Eine weitere Erklärung könnte die Vermutung von BADYLAK[7] sein, dass SIS durch seinen hohen Gehalt an Mastzellen und die damit verbundene Ausschüttung von Heparingranula eine antikoagulatorische Wirkung aufweist. Letztlich bleibt noch der Faktor zu nennen, dass beim Umwickeln des Coils beide Schichten des SIS zu etwa gleichen Teilen an der Oberfläche des Coils lagen. Ob eine gezielte

Ausrichtung der stärker thrombogenen lockeren Kollagenfaserschicht eine Verbesserung erbringen würde bleibt offen.

4.2.6 Vergleich zu anderen Systemen

Der Vergleich zu anderen Systemen in der Veterinärmedizin ist sehr schwierig, da keine dieser Arbeiten sich bisher auf den großen Ductus beschränkt und der Anteil an großen Ductus in den Arbeiten relativ gering liegt (z.B. PDA ≥ 4,0 mm 35%[155], > 4,0 mm 16%[25]). In der Humanmedizin dagegen existieren Studien, die sich gezielt mit Systemen für den Verschluss eines großen PDA (> 3,5 oder > 4,0 mm) befassen (z.B. 0,052 Inch Coils[119]; Rashkind Umbrella[4,20]; ADO[10,103]).

4.2.6.1 Shunt-Quotient

Angaben zur Reduktion des Shunt-Quotienten liegen in der Veterinärmedizin bisher nicht vor. Auch in der Humanmedizin[119] wird der Shunt-Quotient nur vor dem Kathetereingriff angegeben, so dass ein Vergleich mit unserer Arbeit nicht möglich ist. Sowohl bei den SIS Coils (56,2 ± 14,6%) als auch bei den Polyester Coils (67,8 ± 8,8%) konnte eine deutliche Reduktion des Shunt-Quotienten erzielt werden.

4.2.6.2 Rest-Shuntrate

4.2.6.2.1 Studien beim Hund

Die angiographische Rest-Shuntrate lag bei den SIS-Coils bei 100% und bei den Polyester Coils bei 86%. Der ADO hat beim Hund zwar mit 35% (7/20) eine deutlich geringere Rest-Shuntrate in der Gesamtpopulation, betrachtet man jedoch die Fraktion der Hunde mit großem Shuntvolumen (Angiographischer Grad 4) so liegt hier die Rest-Shuntrate mit 66% ebenfalls sehr hoch[155]. In einer Studie zum Canine Amplatzer[169] konnte bei 9/10 Hunden ein initialer Verschluß erzielt werden. Zu beachten ist hier wiederum der geringere mediane PDA-Durchmesser (3,43 mm, range 1,68-6,94 mm).

Die Farb-Doppler-echokardiographische Rest-Shuntrate lag in den ersten Tagen nach dem Einsatz eines Doppel-Helix Coils bei 100 bzw. 71%. Somit sind die Ergebnisse des Polyester Coils etwas besser als bei multipler Coil-

Technik mit 0,052 Inch Coils beim großen PDA (> 4,0 mm) (100%[25]), allerdings deutlich höher als nach chirurgischer Therapie in einer unselektionierten Population (20%[111]). Bei der Kontrolle nach 12 Monaten lag die echokardiographische bzw. auskultatorische Rest-Shuntrate für den SIS-Coil bei 83% bzw. 67% und für den Polyester-Coil bei 43% bzw. 14%. Da bisher keine Angaben zu andere Therapien in der Tiermedizin isoliert für den großen PDA vorliegen, muß auf unselektionierte Patienten verwiesen werden. Hier liegt die Rest-Shuntrate in den Langzeituntersuchungen (> 3 Mon) in der Echokardiographie bzw. Auskultation bei 20% bzw. 2-3% für die Chirurgie[111], bei 63% bzw. 13% für die Multiplen 0,052 Coils[25] bzw. für den ADO bei 89% nach 3 Monaten und 95% nach 1 Jahr in der Echokardiographie[154].

4.2.6.2.2 Studien beim Mensch

Beim Menschen mit großem PDA belegen einige Studienergebnisse den Restshunt in der Angiographie und/oder Echokardiographie kurz nach dem Eingriff sowie in der Echokardiographie nach mehr als 3 Monaten. Bezüglich der Verschlussrate (in Angiographie/nach 24 h/in Kontrollen bis 1 Jahr nach Verschluß) zeigt sich der ADO (44-93% / 66-100% / 95-100%[10,41,167]) dem Nit – Occlud (12,5% / 71% / 90%[26]) als auch den 0,052 Inch Coils (70-80 % / 80%[119,173]) deutlich überlegen. Die Ergebnisse aller drei sind damit besser als die hier ermittelten Ergebnisse mit dem Doppel-Helix Coil. Allerdings lag in allen Arbeiten der Mittelwert des minimalen PDA-Durchmessers deutlich unter denen in unserer Studie. Vergleicht man unsere Ergebnisse mit einer Studie[4] zum Rashkind Umbrella beim sehr großen PDA (> 6,0 mm), so lag auch dort die Rest-Shuntrate nach 6 Monaten bei 59%.

4.2.6.2.3 Tierexperimentelle Studien

Da der in dieser Arbeit verwendete Doppel-Helix Coil eine Modifikation des von GRABITZ [54] entwickelten Doppel-Helix Coils darstellt, soll hier auch mit seinen experimentellen Studien verglichen werden. Die initial beobachtete Rest-Shuntrate lag je nach Studie bei 33% nach Implantation des Nitinol-Pfropfes beim Lamm[56] bzw. 75% nach Doppel-Helix Coil-Implantation beim Lamm[54]. Zu

berücksichtigen sind hier die ebenfalls sehr geringen Fallzahlen von weniger als 10 Tieren, sowie der gute progrediente Verschluß in den Kontrolluntersuchungen dieser Studien (22% bzw. 25% Rest-Shunt nach wenigen Tagen). Die Ursache für die in der hier vorgestellten Studie vorliegende hohe Rest-Shunt-Rate ist zum einen in der Vorauswahl auf einen großen PDA zu sehen. Zu berücksichtigen ist darüber hinaus, dass unsere Patienten unabhängig vom angiographischen Rest-Shunt-Grad nur mit einem einzigen Coil behandelt wurden. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zu den meisten anderen Studien.

4.2.6.3 Echokardiographische Beurteilung der Volumenbelastung

Die prozentuale Reduktion des diastolischen Ventrikeldurchmessers unmittelbar nach der Implantation des SIS-Coils (9,5 +/- 7,2%) bzw. des Polyester-Coil (13,5 +/-5,9%) war ähnlich wie bei der Anwendung des ADO (11,6+/-14,5% [154]), obwohl in letztgenannter Studie sowohl kleine als auch große PDA berücksichtigt waren. 12 Monate nach dem Eingriff zeigten 4/6 (67%) bzw. 5/7 (71%) der Hunde in der vorliegenden Studie entweder einen normalen oder nur noch geringgradig erweiterten diastolischen Ventrikeldurchmesser, obgleich 2/6 bzw. 3/7 eine mittel- bis hochgradige Mitralinsuffizienz aufwiesen. Ähnliches wird in der Arbeit zu multiplen Coils berichtet, bei denen die Mehrzahl einen normal großen diastolischen Ventrikel in der Langzeituntersuchung zeigte und keine Abhängigkeit dieses Parameters vom Grad des Rest-Shuntes festzustellen war[25]. Auch bei der chirurgischen Ligatur ist in den Verlaufsuntersuchungen nur bei etwa der Hälfte der Patienten ein normaler enddiastolischer Ventrikeldurchmesser nachweisbar[181].

4.2.6.4 Echokardiographische Beurteilung der Systolischen Funktion

Mit dem partiellen PDA-Verschluß zeigte sich eine Abnahme der Fractional shortening. Diese war bei unverändertem systolischem Ventrikeldurchmesser alleine auf die verminderte diastolische Füllung zurückzuführen. Die systolische Dimension des linken Ventrikels lag 12 Monate nach dem Eingriff oftmals oberhalb des 95% Prediktionsintervalls. Dies lässt sich durch die myokardiale Schädigung bei langfristiger Volumenüberlastung erklären. Ähnliche Veränderungen sind auch nach chirurgischer Ligatur des PDA[181] und auch in

früheren Arbeiten zur Coil-Embolisation beim Hund beschrieben[143]. Beim Mensch finden sich solche Angaben nicht, vermutlich weil der PDA im Durchschnitt deutlich kleiner ist und somit weniger Volumenbelastung auslöst.

4.3 Klinischer Erfolg

Ein Patient starb während des Kathetereingriffes und ein weiterer trotz erfolgreicher Implantation 3 Wochen später an fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Obwohl die vorliegende Studie sich ausschließlich mit großen PDA befasste, lag die intraoperative bzw. perioperative Mortalität innerhalb eines Monats nach dem Eingriff mit 5% bzw. 10% ähnlich zu den Arbeiten über den chirurgischen Verschluß (2% bzw. 8%[39]; 7% bzw. 11%[11]). Als Ursache für die etwas höheren Zahlen sind dabei Risikofaktoren[39] wie Körpergewicht (> 23kg, 10/20), das Vorliegen einer kongestiven Herzinsuffizienz und Mitralklappeninsuffizienz (13/20, 65%) oder Vorhofflimmern (3/20, 15%) zu nennen.

Im Vergleich zu anderen Katheterverfahren, die Anwendung beim großen Ductus des Hundes finden, kann sich dieses Ergebnis sehen lassen. Dies gilt insbesondere weil diese Studien i.d.R. durch fehlende Selektion auf große PDA einen deutlich geringeren Anteil an dekompensierten Patienten aufweisen. So betrug in Studien am Hund die intraoperative bzw. gesamte Mortalität beim ADO[154] 9% bzw. 17% und bei Anwendung multipler Coils (auch 0,052 Inch[25]) 2,4% bzw. 2,4%, obgleich der Anteil der dekompensierten Patienten bzw. Patienten mit Vorhofflimmern deutlich geringer lag (22% bzw. 0%; 14% bzw. 0%)

4.4 Grenzen der Studienaussage

Alle Patienten der Gruppe B sind zum Zeitpunkt der Jahreskontrolle am Leben, so dass kein Sektionsbefund vorliegt. Aus diesem Grund kann eine Aussage über die thrombogene Wirkung des Polyesters nur anhand der Shunt-Grad-Verringerung im Ultraschall getroffen werden. Ein in situ Befund liegt nicht vor.

Im Literaturkapitel wurde auf die mögliche Ungenauigkeit bei der Ausmessung des PDA alleine in der seitlichen Projektion hingewiesen. Hierin könnte eine mögliche Ursache für die Schwierigkeiten bei der Coil-Fixierung bei den Patienten Nr. A10 und B4 gesehen werden.

4.5 Abschließende Bewertung

Abschließend lässt sich festhalten, dass der Doppel-Helix Coil beim großen PDA des Hundes sicher implantiert werden kann. Das Kollagengewebe schneidet bei den Kurzzeituntersuchungen signifikant schlechter und bei den Langzeituntersuchungen nicht signifikant unterschiedlich ab. Die Verschlussraten sind im Vergleich zur Multiple Coil Technik akzeptabel, jedoch deutlich schlechter als bei der Verwendung des ADO oder bei der chirurgischen Ligatur. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit die Coil-Form und/oder die Thrombogenität des Coils in Zukunft noch zu verbessern.

Zu Beginn des Einsatzes des ADO wurde die Anzahl der mit diesem System verwendeten Dacron-Fasern erhöht[41]. Dadurch konnte die Rest-Shunt-Rate deutlich reduziert werden. Dies wäre ebenfalls eine Option zur Verbesserung des Polyester-Coils. Aufgrund der beinahe gänzlich fehlenden thrombotischen Wirkung des Kollagens sollte auf eine weitere Testung des SIS verzichtet werden.

5. Zusammenfassung

In die prospektive Studie wurden 20 Hunde mit einem großen Persistierenden Ductus arteriosus (> 4,0 mm) aufgenommen. Aus einem 0,052 Inch Spiraldraht wurde ein Doppel-Helix Coil mit etwa quadratischer Dimension (10, 11, 12, 14, 16 mm) geschaffen und mit einem Ablösesystem versehen. Als thrombogene Materialien wurden SIS (Small Intestine Submucosa) oder Polyester-Fasern an dem Coil fixiert. Die ersten 10 Hunde erhielten je einen SIS- und die zweiten 10 Tiere je einen Polyester-Coil. Die Implantation erfolgte transvenös von der Vena femoralis ausgehend. Die Kurzzeitkontrollen und Langzeitkontrollen bis zu einem Jahr umfassten den angiographischen Shunt-Grad, verschiedene hämodynamische Parameter (Shunt-Quotient, Blutdruck, Herzfrequenz) sowie den Doppler-Echokardiographischen Shunt-Grad und echokardiographische Parameter der Volumenbelastung bzw. der systolischen Funktion.

Die 20 Hunde hatten ein medianes Alter von 11,65 Monaten (Bereich 3,2 – 99,2) und ein medianes Gewicht von 24,0 kg (Bereich 6,0 – 36,0). 15/20 Tieren (75%) litten vor dem Eingriff an einer kongestiven Herzinsuffizienz und 15% zusätzlich an Vorhofflimmern. Die Mehrzahl der Hunde (n=16) hatte eine PDA Typ E (lang konisch). Ein Hund zeigte einen konischen PDA Typ A und 3 Hunde einen PDA mit mehr als einer Engstelle (Typ D). Die pulmonale Engstelle hatte einen Mittelwert von $5{,}68 \pm 0{,}55$ mm. Ein Hund verstarb während der Implantation aufgrund von Rhythmusstörungen induziert durch die gerade Schleuse. Bei den restlichen Hunden war die Implantation des Doppel-Helix- Coils erfolgreich. Schwerwiegende Komplikationen wie Coil-Dislokation oder –Protrusion sowie schwere Hämolyse wurden nicht beobachtet. Zum Vergleich der beiden thrombogenen Materialien wurden die Typ D Hunde aufgrund ihres signifikant unterschiedlichen Shunt-Quotienten ausgeschlossen. Die Ausgangswerte des minimalen Durchmessers und des Shunt-Quotienten waren danach zwischen der SIS- (n=10) und der Polyester-Gruppe (n=7) nicht signifikant unterschiedlich. Im Rahmen der Kurzzeituntersuchungen zeigte sich ein besserer Verschluß durch den Polyester-Coil (Angiographischer Shunt, Shunt-Quotient, Echokardiographischer Shunt), allerdings ohne signifikanten Einfluß auf die linksventrikuläre Volumenreduktion gemessen an echokardiographischen Parametern (Maximale Flussgeschwindigkeit in der Aorta, Index des diastolischen linksventrikulären Durchmessers). In den

Langzeituntersuchungen verstarb ein Hund aus der SIS-Gruppe aufgrund fortschreitender Herzinsuffizienz, ein weiterer aufgrund einer anderen Erkrankung und ein Hund wurde nicht weiter untersucht. Die angiographische Rest-Shunt-Rate unmittelbar nach Implantation bzw. die Doppler-echokardiographische Restshuntrate nach 3 bzw. 12 Monaten betrug bei den konischen Ductus mit langer oder kurzer Ampulle für die SIS-Coils 100%, 67%, 83% und für die Polyester-Coils 86%, 57%, 29%. Dies zeigt Vorteile für das Polyester. Beim Vergleich der SIS-Gruppe (n=6) mit der Polyester-Gruppe (n=7) zeigte sich eine signifikante Abnahme der diastolischen linksventrikulären Größe über die Zeit, aber kein signifikanter Einfluß des thrombogenen Materials auf den Verlauf. Nach 12 Monaten zeigte die Mehrzahl (67% bzw. 71%) der Hunde keine oder nur noch eine geringe Vergrößerung des diastolischen Ventrikeldurchmessers und alle Hunde mit Ausnahme eines Hundes mit persistierendem Vorhofflimmern waren frei von klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz. Bei den drei Hunden mit einem Ductus mit mehreren Engstellen wurde erfolgreich ein Polyester-Coil eingesetzt. Trotz des im Vergleich zu anderen Hunden relativ geringen Shunt-Quotienten zeigt keiner der Hunde nach 12 Monaten einen vollständigen Verschluß.

Die hohe Stabilität des Doppel-Helix Coils sowie der Ablösemechanismus führen zu einer sicheren Implantation dieses Systems und zu einer Volumenentlastung des Herzens. Die Verschlussraten müssen durch weitere Modifikation der Form und / oder der Thrombogenität des Coils noch verbessert werden.

Summary

In this prospective study 20 dogs with a large PDA (>4.0 mm) were included. A Double-Helix Coil with a nearly square dimension (10,11,12,14,16 mm) was formed from a 0,052 inch wire gauge and provided with a separating system. The thrombogenic material which was fixated on the coil consisted of SIS (small intestine submucosa) or polyester fiber. The first 10 dogs were treated with a SIS coil while the next 10 animals received a polyester fiber coil. The implantation was carried out transvenously via the vena femoralis. The short term and long term follow up examinations up to one year covered the angiographic shunt degree, several hemodynamic parameters (shunt ratio, blood pressure, heart rate) as well as Doppler echocardiographic shunt degree and echocardiographic parameters of volume load or, respectively, the systolic function.

The 20 dogs had a median age of 11.65 months (range 3.2 – 99.2) and a median body weight of 24.0 kg (range 6.0 – 36.0). 15 of 20 animals (75%) were suffering from a congestive heart insufficiency and 15% had in addition been diagnosed with an atrial fibrillation prior to treatment. The majority of the dogs (n=16) had a PDA type E (long cone-shaped). One dog showed a cone-shaped PDA type A and 3 dogs had a PDA with more than one constriction (type D). The pulmonal constriction had an average diameter of 5.68 ± 0.55 mm. One dog died during implantation due to heart rhythm disturbances caused by the straight sheath. The implantation of the double helix coils was successful for the remaining dogs. Serious complications such as coil dislocation or protrusion as well as severe hemolysis were not observed. To enable comparison of both thrombogenic materials, the type D dogs were excluded from the study because of their significantly different shunt ratio. After this exclusion the preoperative values for the minimal diameter and the shunt ratio were not significantly different between the SIS (n=10) and the polyester fiber (n=7) group. Short term follow up results showed a better closure in the polyester fiber coil group (angiographic shunt, shunt ratio, echocardiographic shunt). This closure had, however, no significant influence on the left ventricular volume reduction measured by echocardiographic parameters (maximal blood velocity in the aorta, index of the diastolic left ventricular diameter). During the long term follow up period one dog of the SIS group died due to progressive heart insufficiency,

another of a different disease and yet another was not examined anymore. The remaining shunt ratio of the conic duct with long or short ampulla measured by angiography immediately after implantation and by Doppler echocardiography after 3 and 12 months was 100%, 67% and 83% for the SIS coils and 86%, 57% and 29% for the Polyester coils, respectively. This is showing a mild advantage of polyester. Over time, both the SIS Group (n=6) and the polyester group (n=7) showed a significant reduction of the left ventricular diastolic size, but there was no significant influence of the thrombogenic materials on the healing process. After 12 month a majority of dogs (67% and 71%, resp.) showed no or only minimal enlargement of the diastolic ventricular diameter and all dogs except for one with persistent atrial fibrillation were without clinic symptoms of heart insufficiency. In three dogs with multiple constrictions a polyester coil was implanted successfully. In spite of the relatively low Shunt ratio in comparison to other dogs, none of the three exhibited a complete closure after 12 months.

The good stability of the Double-Helix Coils as well as the separation mechanism resulted in a safe implantation of the device and a volume reduction of the heart. However, the closure rates still need to be improved by further modification of the shape and/or the thrombogenity of the coils.

Literaturverzeichnis

1. 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, 1805-1810.

2. 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, 538-543.

3. 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, 536-541.

4. Ali Khan,M.A., Al Yousef,S., Mullins,C.E. and Sawyer,W. (1992), "Experience with 205 procedures of transcatheter closure of ductus arteriosus in 182 patients, with special reference to residual shunts and long-term follow-up", *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 104, 1721-1727.

5. 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, 60-64.

6. Arthur,A.S., Wilson,S.A., Dixit,S. and Barr,J.D. (2005), "Hydrogel-coated coils for the treatment of cerebral aneurysms: preliminary results", *Neurosurg.Focus.*, 18, E1.

7. Badylak,S.F., Lantz,G.C., Coffey,A., Geddes,L.A.(1989), "Small Intestinal Submucosa as a large diameter vascular graft in the dog", *J.Surg.Res.*, 47,1.

8. Belau,L., Grävinghoff,L. and Keck,E.W. (1993), "Verschluß des persistierenden ductus arteriousus Botalli ohne Thorakotomie", *Dtsch.Med.Wochenschr.*, 118, 169-175.

9. Berdjis,F. and Moore,J.W. (1997), "Balloon occlusion delivery technique for closure of patent ductus arteriosus", *Am.Heart J.*, 133, 601-604.

10. Bilkis,A.A., Alwi,M., Hasri,S., Haifa,A.L., Geetha,K., Rehman,M.A. and Hasanah,I. (2001), "The Amplatzer duct occluder: experience in 209 patients", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 37, 258-261.

11. Birchard,S.J., Bonagura,J.D. and Fingland,R.B. (1990), "Results of ligation of patent ductus arteriosus in dogs: 201 cases (1969-1988)", *J.Am.Vet.Med.Assoc.*, 196, 2011-2013.

12. 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., ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company.

13. Bond,R., Rerkasem,K., Naylor,A.R., Aburahma,A.F. and Rothwell,P.M. (2004), "Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure and different types of patch materials during carotid endarterectomy", *J.Vasc.Surg.*, 40, 1126-1135.

14. Bridges,N.D., Perry,S.B., Parness,I., Keane,J.F. and Lock,J.E. (1991), "Transcatheter closure of a large patent ductus arteriosus with the clamshell septal umbrella", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 18, 1297-302.

15. Buchanan,J.W. (1968), "Symposium: Thoracic Surgery in the Dog and Cat – III: Patent Ductus Arteriosus and Persistent Right Aortic Arch Surgery in Dogs", *J.Small Anim.Pract.*, Vol. 9, 409.

16. Buchanan,J.W. (1994), "Patent ductus arteriosus", *Semin.Vet.Med.Surg.(Small.Anim.)*, 9, 168-176.

17. Buchanan,J.W. (2001), "Patent Ductus Arteriosus. Morphology, Pathogenesis, Types and Treatment", *J.Vet.Cardiol.*, 3, 7-16.

18. Buchanan,J.W. and Patterson,D.F. (2003), "Etiology of patent ductus arteriosus in dogs", *J.Vet.Intern.Med.*, 17, 167-171.

19. Buchanan,J.W., Soma,L.R., Patterson and D.F (1967), "Patent Ductus Arteriosus Surgery in Small Dogs", *J.Am.vet.med.Ass.*, 151, 701-707.

20. Buheitel,G., Hofbeck,M., Leipold,G., Tenbrink,U. and Singer,H. (1997), "Rashkind–PDA-occluder und ablösbare Metallspiralen zum interventionellen Verschluß des ductus arteriosus Botalli. Indikationen, Ergebnisse und Komplikationen", *Z.Kardiol.*, 86, 42-49.

21. 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, 355-363.

22. Bussmann,W.D., Sievert,H., Köhler,K.P., Hanke,H., Niemöller,E. and Kaltenbach,M. (1987), "Transfemoral plug closure of patent ductus arteriosus", *Z.Kardiol.*,76, Suppl.6, 85-89.

23. Byrne,J.V., Hope,J.K., Hubbard,N. and Morris,J.H. (1997), "The nature of thrombosis induced by platinum and tungsten coils in saccular aneurysms", *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 18, 29-33.

24. Cambier,P.A., Kirby,W.C., Wortham,D.C. and Moore,J.W. (1992), "Percutaneous closure of the small (< 2.5 mm) patent ductus arteriosus using coil embolization", *Am.J.Cardiol.*, 69, 815-816.

25. 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, 83-96.

26. 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, 569-576.

27. Celiker,A., Bilgic,A., Alehan,D., Ceviz,N. and Lenk,M. (1995), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using controlled-release coils", *Acta paediatrica Japonica*, 38, 500-505.

28. Chee,A.K.J., Heng,J.T. and Wong,K.Y. (1998), "Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus Using Detachable Spring Coils", *Singapura Med,* 39, 64-68.

29. Chinn,J.A., Sauter,J.A., Phillips,R.E., Jr., Kao,W.J., Anderson,J.M., Hanson,S.R. and Ashton,T.R. (1998), "Blood and tissue compatibility of modified polyester: thrombosis, inflammation, and healing", *J.Biomed.Mater.Res.*, 39, 130-140.

30. Cooley, B. C. Invited Discussion of "Experimental Evaluation of Small Intestinal Submucosa as a Microvascular Graft Material" Prevel, C. D., Eppley, B. L., McCarty, M., Jackson, J. R., Voytik, S. L., Hiles, M. C., and Badylak, S. F. *Microsurgery* 15, 592-593.

31. 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, 311-321.

32. 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, 548-555.

33. Dalvi,B., Goyal,V., Narula,D., Kulkarni,H. and Ramakantan,R. (1997), "New technique using temporary balloon occlusion for transcatheter closure of patent ductus arteriosus with Gianturco coils", *Cathet.Cardiovasc.Diagn.*, 41, 62-70.

34. Deacon,P., Crow,M.J., Rajah,S.M. and Kester,R.C. (1985), "Comparison of the thrombogenicity of four types of knitted Dacron arterial graft in an artificial circulation", *Biomaterials*, 6, 64-67.

35. Ding,Y.H., Dai,D., Lewis,D.A., Cloft,H.J. and Kallmes,D.F. (2005), "Angiographic and histologic analysis of experimental aneurysms

embolized with platinum coils, Matrix, and HydroCoil", *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 26, 1757-1763.

36. Echigo,S., Matsuda,T., Kamiya,T., Tsuda,E., Suda,K., Kuroe,K., Ono,Y. and Yazawa,K. (1990), "Development of a new transvenous patent ductus arteriosus occlusion technique using a shape memory polymer", *ASAIO.Trans.*, 36, 195-198.

37. 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, 834-836.

38. 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, 242-244.

39. Eyster,G.E., Eyster,J.T., Cords,G.B. and Johnston,J. (1976), "Patent Ductus Arteriosus in the Dog: Characteristics of Occurence and Results of Surgery in One Hundred Consecutive Cases", *J.Am.Vet.Med.Assoc.*, 168, 435-438.

40. Eyster,G.E., Gaber,C.E. and Probst,M. (1993), "Cardiac disorders", *In: Slatter*, D.: *Textbook of Small Animal Surgery,* ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company.

41. Faella,H.J. and Hijazi,Z.M. (2000), "Closure of the patent ductus arteriosus with the amplatzer PDA device: immediate results of the international clinical trial", *Catheter.Cardiovasc.Interv.*, 51, 50-54.

42. Fox,P.R., Bond,B.R. 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, 182-185.

43. Friedman,W.F., Hirschklau,M.J., Printz,M.P., Pitlick,P.T. and Kirkpatrick,S.E. (1976), "Pharmacologic Closure of Patent Ductus Arteriosus in the Premature Infant", *N.Engl.J.Med.* 295, 526-529.

44. Galal,O., Abbag,F., Fadley,F. and Redington,A. (1994), "Reopening of an arterial duct after total occlusion with Rashkind's double umbrella device", *Cathet.Cardiovasc.Diagn.*, 33, 132-134.

45. Galal,O., Schmaltz,A.A., Fadely,F., Fawzy,M.E., Wilson,N. and Mimish,L. (1993), "Transkatheter-Verschluß des offenene Ductus arteriosus bei jungen Erwachsenen mit dem Rashkind-Occluder", *Z.Kardiol.*, 82, 432-435.

46. Gavaghan,B.J., Lapointe,J.M. and Thomas,W.P. (1998), "Akutes Auftreten einer nekrotisierenden Arteritis der Lunge bei einem

Hund mit persistierendem Ductus arteriosus (links-rechts Shunt)", *VetJ*, 76, 786-791.

47. Gianturco,C., Anderson,J.H. and Wallace,A. (1975), "Mechanical devices for arterial occlusion", *Am.J.Roentgenol.*, 124, 428-435.

48. Glaus,T.M., Berger,F., Ammann,F.W., Kiowski,W., Ohlert,S., Boller,M., Kästner,S., Reusch,C.E. and Disson,D. (2002), "Closure of large patent ductus arteriosus with a self-expanding duct occluder in two dogs", *J.Small Animal Prac.*, 43, 547-550.

49. 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, 191-194.

50. Glaus,T.M., Martin,M., Boller,M., Johnson,M.S., Kutter,A., Flückiger,M. and Tofeig,M. (2003), "Catheter closure of patent ductus arteriosus in dogs: variation in ductal size requires different techniques", *J Veterin Cardiol*, Vol.5, 12-7.

51. Godart,F., Rodes,J. and Rey,C. (2000), "Severe haemolysis after transcatheter closure of a patent arterial duct with the new Amplatzer duct occluder", *Cardiol.Young*, 10, 265-267.

52. Goldman,M., Norcott,H.C., Hawker,R.J., Drolc,Z. and McCollum,C.N. (1982), "Platelet accumulation on mature Dacron grafts in man", *Br.J.Surg.*, 69 Suppl, S38-S40.

53. Goodwin,J.K. and Lombard,C.W. (1992), "Patent Ductus Arteriosus in Adult Dogs: Clinical Features of 14 Cases", *J.Am.Anim.Hosp.Assoc.*, 28, 349-353.

54. Grabitz,R.G. (1998), "Der interventionelle Verschluß des persistierenden Ductus Arteriosus", *Habilitationsschrift*, RWTH Aachen.

55. 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, 677-683.

56. Grabitz,R.G., Freudenthal,F., Sigler,M., Seghaye,M.C., Boosfeld,C. and Von Bernuth,G. (1997), "Coil on the loop and selectively enhanced stiffness for improved control: feasibility study in the neonatal ovine model of the large patent ductus arteriosus", *Invest.Radiol.*, 32, 636-643.

57. Grabitz,R.G., Neuss,M.B., Coe,J.Y., Handt,S., Redel,D.A. and Von Bernuth,G. (1996), "A Small Interventional Device to Occlude Persistently Patent Ductus Arteriosus in Neonates: Evaluation in Piglets",*J.Am.Coll.Cardiol.,* 28, 1024-30.

58. Grabitz,R.G., Schräder,R., Sigler,M., Seghaye,M.C., Dzinonsko,C.H.S., Schneidt,B. and Von Bernuth,G. (1997), "Retrievable patent ductus arteriosus plug for interventional, transvenous occlusion of the patent ductus arteriosus. Evaluation in lambs and preliminary clinical results", *Invest.Radiol.*, 32, 523-528.

59. Grifka,R.G. (1996), "Initial Clinical Experience Using the Gianturco-Grifka Vascular Occlusion Device for Congenital Heart Defects", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 27 (Suppl A), 119A.

60. Grifka,R.G. (2001), "Transcathether PDA Closure: Equipment and Technique", *Journal of Interventional Cardiology*, Vol. 14, 97-107.

61. 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, 301-306.

62. 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, 42-44.

63. 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, 1840-1846.

64. Grifka,R.G. and Thomas,J.K. (2000), "Transcatheter Closure of Large PDA Using 0.052 Gianturco Coils: Controlled Delivery using a Bioptome Catheter through a 4 French Sheath", *Cardiovasc.Intervent.Radiol.*, 49, 301-306.

65. Gross,R.E. and Hubbard,J.P. (1939), "Surgical ligation of a patent ductus arteriosus", *J.Am.Med.Assoc.*, 112, 729-731.

66. Guglielmi,G. (1997), "Generations of Guglielmi detachable coils", *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 18, 1195.

67. Hamlin,G.W., Rajah,S.M., Crow,M.J. and Kester,R.C. (1978), "Evaluation of the thrombogenic potential of three types of arterial graft studied in an artificial circulation", *Br.J.Surg.*, 65, 272-276.

68. Haneda,N., Masue,M., Tasaka,M., Fukui,C., Saito,K. and Yamaguchi,S. (2001), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in an infant weighing 1180 g", *Ped.Int*., 43(2), 176-178.

69. 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, 209-211.

70. Helmcke,F., Nanda,N.C., Hsiung,M.C., Soto,B., Adey,C.K., Goyal,R.G. and Gatewood,R.P., Jr. (1987), "Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes", *Circulation*, 75, 175-183.

71. Hieshima,G.B., Grinnell,V.S. and Mehringer,C.M. (1981), "A Detachable Balloon for Therapeutic Transcatheter Occlusions", *Radiology,* 138, 227-228.

72. 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, 536-540.

73. Hong,J., Andersson,J., Ekdahl,K.N., Elgue,G., Axen,N., Larsson,R. and Nilsson,B. (1999), "Titanium is a highly thrombogenic biomaterial: possible implications for osteogenesis", *Thromb.Haemost.*, 82, 58-64.

74. Hunt,G.B., Church,D.B., Malik,R. and Bellenger,C.R. (1990), "A retrospective analysis of congenital cardiac anomalies (1977-1989)", *Aust.Vet.Pract.*, 20, 70-75.

75. Huynh,T., Abraham,G., Murray,J., Brockbank,K., Hagen,P.O. and Sullivan,S. (1999), "Remodeling of an acellular collagen graft into a physiological responsive neovessel", *Nat. Biotechnol.,* 17(11), 1083-6.

76. 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, 222-226.

77. Ing,F.F., Mullins,C.E., Rose,M., Shapir,Y. and Bierman,F.Z. (1996), "Transcatheter closure of the patient ductus arteriosus in adults using the Gianturco coil", *Clin.Cardiol.*, 19, 875-879.

78. Jacob,J.L.B., Coelho,W.M.C., Machado,N.C.S. and Garzon,S.A.C. (1997), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus using coil embolization", *Int.J.Cardiol.*, 60, 133-138.

79. Kallmes,D.F., Fujiwara,N.H., Yuen,D., Dai,D. and Li,S.T. (2003), "A collagen-based coil for embolization of saccular aneurysms in a New Zealand White rabbit model", *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 24, 591-596.

80. Kester,R.C. (1984), "The thrombogenicity of Dacron arterial grafts and its modification by platelet inhibitory drugs", *Ann.R.Coll.Surg.Engl.*, 66, 241-246.

81. Kienle,R.D. (1998), "Cardiac Catheterization", *In: Small Animal Cardiovascular Medicine,* Kittleson, M. D. and Kienle, ed. St. Louis, Mosby, Inc.

82. Kim,T.S., Park,J.H., Lee,Y., Chung,J.W. and Han,M.C. (1998), "An experimental study on thrombogenicity of various metallic microcoils with or without thrombogenic coatings", *Invest Radiol.*, 33, 407-410.

83. Kitamura,S., Sato,K., Naito,Y., Shimizu,Y., Fujino,M., Oyama,C., Nakano,S. and Kawashima,Y. (1976), "Plug Closure of Patent Ductus Arteriosus by Transfemoral Catheter Method. A comparative Study with Surgery and a New Technical Modification", *Chest*, 70: 5.

84. Kittleson,M.D. (1998), "Patent Ductus Arteriosus", *In:Small Animal Cardiovascular Medicine,* Kittleson, M. D. and Kienle, ed. St. Louis, Mosby, Inc.

85. Koch,A., Hofbeck,M., Buheitel,G., Gerling,S., Rauch,R. and Singer,H. (2001), "Fortschritte beim interventionellen Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus: Vergleich der Ergebnisse mit unterschiedlichen Verschlusssystemen", *Z.Kardiol.*, 90, 120-126.

86. Krichenko,A., Benson,L.N., Burrows,P., Moes,C.A.F., 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, 877-880.

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

88. Lantz,G.C., Badylak,S.F., Coffey,A.C., Geddes,L.A. and Blevins,W.E. (1990), "Small intestinal submucosa as a small-diameter arterial graft in the dog", *J.Invest Surg.*, 3, 217-227.

89. Lantz,G.C., Badylak,S.F., Hiles,M.C., Coffey,A.C., Geddes,L.A., Kokini,K., Sandusky,G.E. and Morff,R.J. (1993), "Small intestinal submucosa as a vascular graft: a review", *J.Invest.Surg.*, 6, 297-310.

90. Lantz,G.C., Badylak,S.F., Hiles,M.C., Coffey,A.C., Geddes,L.A., Kokini,K., Sandusky,G.E. and Morff,R.J. (1993), "Small intestinal submucosa as a vascular graft: a review", *J.Invest Surg.*, 6, 297-310.

91. Le,T.P., Moore,J.W., Neuss,M.B. and Freudenthal,F. (2001), "Duct-Occlud for Occlusion of Patent Ductus Arteriosus", *Curr.Interv.Cardiol.Rep.*, 3, 165-173.

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

93. Lindberg,K. and Badylak,S.F. (2001), "Porcine small intestinal submucosa (SIS): a bioscaffold supporting in vitro primary human epidermal cell differential and synthesis of basement membrane proteins", *Burns*, 27, 254-266.

94. 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, 1412-1420.

95. Lochan,R., Rao,P.S., Samal,A.K., Khanna,A.R., Mani,G.K. and Grover,D.N. (1994), "Transcatheter closure of a patent ductus arteriosus with an adjustable buttoned device in an adult patient", *Am.Heart J.*, 127, 941-943.

96. Lock,J.E., Cockerham,J.T., Keane,J.F., Finley,J.P., Wakely,P.E. and Fellows,K.E. (1986), "Transcatheter umbrella closure of congenital heart defects", *Circulation 75*, No.3, 593-599.

97. Magal,C., Wright,K.C., Duprat,G.J., Wallace,S. and Gianturco,C. (1989), "A new device for transcatheter closure of the patent ductus arteriosus. A feasibility study in dogs", *Invest.Radiol.*, 24, 272-276.

98. Majid,A.A. (1993), "Closure of the Patent Ductus Arteriosus With a Ligaclip Through a Minithoracotomy", *Chest,* 103, 1512-14.

99. Martin,M. (2004), "PDA Occlusion: Practical Experience with Coils, Occluders etc.", *PROC.14th ECVIM-CA Congress Barcelona 2004* (Abstract), 33-34.

100. 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", *British Small Animal Veterinary Association Congress*, Birmingham, UK - 67.

101. Marwah,A., Radhakrishnan,S. and Shrivastava,S. (2000), "Immediate and early results of closure of moderate to large patent arterial ducts using the new AmplatzerTM device", *Cardiol.Young,* 10, 208-11.

102. Marx,W.E., Cloft,H.J., Helm,G.A., Short,J.G., Do,H.M., Jensen,M.E. and Kallmes,D.E. (2001), "Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of biologically modified embolic devices: coil-mediated intraaneurysmal delivery of fibroblast tissue allografts", *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 22, 323-333.

103. 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, 878-882.

104. Miller,M.W. (2000), "Interventional Cardiology: Catheter Occlusion of Patent Ductus Arteriosus in Dogs", *In:* Kirk, R. W.: *Current Veterinary Therapy XIII*, ed. Philadelphia, W.B.Saunders.

105. Miller,M.W. (2005), " PDA Occlusion: Technique and clinical outcome", *50 th Congresso Nazionale Multisala SCIVAC, 2005* (Abstract).

106. 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", *Journal of Veterinary Cardiology,* 8, 109-114.

107. Miller,M.W., Meurs,K.M., Gordon,S.G. and Spangler,E.A. (1999), "Transarterial ductal occlusion using Gianturco vascular occlusion coils: 43 cases 1994-1998", *J.Vet.Intern.Med.*, 13, 247.

108. Miller, M.W., Meurs, K.M.; Gordon, S.G.; Spangler, E.A. (2000), "Transarterial ductal occlusion", *18th Ann.Vet.Forum ACVIM,* Seatle, USA., no abstract submitted.

109. Miller,M.W., Meurs,K.M., Gordon,S.G., and Spangler,E.A. (2004), " Transarterial Ductal Occlusion using Gianturco Vascular Occlusion Coils: 43 Cases", *ACVIM 2004* (Abstract).

110. Miller,M.W., Meurs,K.M., Lehmkuhl,L.B., Bonagura,J.D. and Fox,P.R. (1998), "Angiographic classification of patent ductus arteriosus in the dog", *Proc.16th Ann.Vet.Forum ACVIM*, San Diego, California, USA, 1998, 244.

111. Miller,M.W., Stepien,R.L., Meurs,K.M. and et al. (1994), "Echocardiographic assessement of patent ductus arteriosus (PDA) after occlusion", *Proc. 12th Ann Vet.Forum ACVIM*, 305.

112. Miller,S.J. and Thomas,W.P. (2004), "Coil Embolization of Patent Ductus Arteriosus via the Carotid Artery in Five Dogs", *Proc. 22th Ann.Vet.Forum ACVIM*, 405.

113. Moore,J.W. and Schneider,D.J.D.D. (2001), "The Duct-Occlud Device: Design, Clinical Results, and Future Directions", *J.Interven.Cardiol.*, Vol. 14, 231-237.

114. Murayama,Y., Vinuela,F., Tateshima,S., Song,J.K., Gonzalez,N.R. and Wallace,M.P. (2001), "Bioabsorbable polymeric material coils for embolization of intracranial aneurysms: a preliminary experimental study", *J.Neurosurg.*, 94, 454-463.

115. Nazarian,G.K., Qian,Z., Vlodaver,Z., Pozza,C.H., Castaneda-Zuniga,W.R., Hunter,D.W. and Amplatz,K. (1993), "Evaluation of a new vascular occlusion device", *Invest.Radiol.*, 28, 1165-1169.

116. Nykanen,D.G., Hayes,A.M., Benson,L.N. and Freedom,R.M. (1994), "Transcatheter patent ductus arteriosus occlusion: application in the small child", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 23, 1666-1670.

117. Oishi,Y., Okamoto,M., Sueda,T., Hashimoto,M., Karakawa,S. and Akita,T. (1999), "Transcatheter coil embolization of large-size patent ductus arteriosus in adult patients: usefulness and problems", *Jpn.Circ.J.*, 63, 994-998.

118. Omari,B.O., Shapiro,S., Ginzton,L., Milliken,J.C. and Baumgartner,F.J. (1998), "Closure of Short, Wide Patent Ductus Arteriosus With Cardiopulmonary Bypass and Balloon Occlusion", *Ann Thorac Surg,* 66, 277-8*.*

119. 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, 1856-1862.

120. Patterson,D.F. (1971), "Canine congenital heart disease: Epedimiological and ethological hypothesis", *J.Small Anim.Pract.*, 12, 263-287.

121. Podnar,T. and Masura,J. (1997), "Percutaneous closure of patent ductus arteriosus using special screwing detachable coils", *Cathet.Cardiovasc.Diagn.*, 41, 386-391.

122. Porstmann, W, Hieronymi,K., Wierny,L. and Warnke,H. (1974), "Nonsurgical Closure of Oversized Patent Ductus Arteriosus with Pulmonary Hypertension. Report of a Case", *Circulation*, Vol. 50, 376-381.

123. Porstmann, W, Wierny,L. and Warnke,H. (1967), "Der Verschluß des Ductus arteriosus persistens ohne Thorakotomie", *Thoraxchir.Vask.Chir.*, 15, 199-203.

124. Pozza,C.H., Gomes,M.R., Qian,Z., Ambrozaitis,R., Kim,J.K. and Amplatz,K. (1995), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus using a newly developed self-expanding device. Evaluation in a canine model", *Invest.Radiol.*, 30, 104-109.

125. Prevel,C.D., Eppley,B.L., Mc Carty,M., Jackson,J.R., Voytik,S.L., Hiles,M.C. and Badylak,S.F. (1994), "Experimental evaluation of small intestinal submucosa as a microvascular graft material", *Microsugery,* 15(8), 586-91.

126. Rao,P.S. (2001), "Summary and Comparison of Patent Ductus Arteriosus Closure Devices", *Curr.Interv.Cardiol.Rep.*, 3, 268-274.

127. Rao,P.S., Allen,D.W., Wilson,S.A., Sideris,E.B. and Chopra,P.S. (1990), "Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus with Buttoned Device: First successful clinical application in a child", *Am.Heart J.,* 121, 1799-1802*.*

128. Rao,P.S., Balfour,I.C. and Chen,S.C. (1997), "Effectiveness of five-loop coils to occlude patent ductus arteriosus", *Am.J.Cardiol.*, 80, 1498-1501.

129. Rao,P.S., Sideris,E.B., Haddad,J., Rey,C., Hausdorf,G., Wilson,A.D., Smith,P.A. and Chopra,P.S. (1993), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with adjustable buttoned device. Initial clinical experience", *Circulation*, 88, 1119-1126.

130. Rashkind,W.J. and Cuaso,C.C. (1979), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus: successful use in a 3.5 kg infant", *Pediatr.Cardiol.*, 1, -63.

131. Rashkind,W.J., Mullins,C.E., Hellenbrand,W.E. and Tait,M.A. (1987), "Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: clinical application of the Rashkind PDA Occluder System", *Circulation.*, 75, 583-592.

132. Retortillo,J.L., Behr,L., Chetboul,V., Nicolle,A., Jacquet,J., Fayolle,P., Pouchelon,J.L., Daniel,P., Laborde,F., and Borenstein,N. (2004), "Thoracoscopic Patent Ductus Arteriosus Closure in two dogs", *PROC.14th ECVIM-CA Congress Barcelona 2004* (Abstract).

133. Reul,J., Weis,J., Spetzger,U., Konert,T., Fricke,C. and Thron,A. (1997), "Long-term angiographic and histopathologic findings in experimental aneurysms of the carotid bifurcation embolized with platinum and tungsten coils", *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 18, 35-42.

134. Roald,H.E., Barstad,R.M., Bakken,I.J., Roald,B., Lyberg,T. and Sakariassen,K.S. (1994), "Initial interactions of platelets and plasma proteins in flowing non-anticoagulated human blood with the artificial surfaces Dacron and PTFE", *Blood Coagul.Fibrinolysis*, 5, 355-363.

135. Rosenthal,E., Qureshi,S.A., Reidy,J., Baker,E.J. and Tynan,M. (1996), "Evolving use of embolisation coils for occlusion of the arterial duct", *Heart*, 76, 525-530.

136. Rothman,A., Lucas,V.W., Sklansky, M.S, Cocalis,M.W. and Kashani,I.A. (1997), "Percutaneous coil occlusion of patent ductus arteriosus", *J.Pediatr*., 130, 447-454.

137. Sahn,D.J. and Allen,H.D. (1978), "Real-time Cross-sectional Echocardiographic Imaging and Measurement of the Patent Ductus Arteriosus in Infants and Children", *Circulation*, 58, 343-354.

138. Sahn,D.J., DeMaria,A., Kisslo,J. and Weyman,A. (1978), "Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements", *Circulation*, 58, 1072-1083.

139. Sandusky,G.E., Badylak,S.F., Morff,R.J., Johnson,W.D. and Lantz,G. (1992), "Histologic findings after in vivo placement of small intestine submucosal vascular grafts and saphenous vein grafts in the carotid artery in dogs", *Am.J.Pathol.*, 140, 317-324.

140. Saunders,A.B., Miller,M.W., Gordon,S.G. and Bahr,A. (2004), "Comparison of Echocardiographic and Angiographic Estimates of Minimal Ductal Diameter in Dogs with Patent Ductus Arteriosus", *Proc. 22th Ann.Vet.Forum ACVIM*, 406.

141. Saunders,J.H., Snaps,F.R., Peeters,D., Trotteur,D. 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, 544-546.

142. Saveliev,V.S., Prokubovski,V.I., Kolody,S.M., Saveliev,S.V. and Verin,V.E. (1992), "Patent ductus arteriosus: transcatheter closure with a transvenous technique", *Radiology*, 184, 341-344.

143. Schneider, M. Die Coil-Embolisation des persistierenden Ductus arteriosus beim Hund: Grundlagen und Evaluation verschiedener Coil-Systeme. Habilitationsschrift, JLU Giessen. 20-2-2002.

144. 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, 685-691.

145. 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, 222-228.

146. Schneider,M., Hildebrandt,N., Schweigl,T. and Wehner,M. (2007), "Transthoracic echocardiographic measurement of patent ductus arteriosus in dogs", *J.Vet.Intern.Med.*, 21, 251-257.

147. Schneider,M., Schneider,I. and Neu,H. (1998), "Möglichkeiten der Sonographie in der Diagnostik häufiger Herzmißbildungen beim Hund", *Tierärztl.Prax.*, 26(K), 170-179.

148. Schnorr,B. (1996), "Embryologie der Haustiere, 3. Ausgabe", *Enke Verlag*, Stuttgart, Deutschland.

149. Schräder,R. (1995), "Eine neue Methode zum Verschluß des persistierenden Ductus arteriosus (Botalli)", *Herz*, 20, 146-154.

150. Sharafuddin,M.J.A., 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, 877-887.

151. Shrivastava,S., Marwah,A. and Radhakrishnan,S. (2000), "Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus", *Indian Pediatrics*, 37, 1307-1313.

152. Sideris,E.B., Rao,P.S. and Zamora,R. (2001), "The Sideris Buttoned Devices for Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus", *J.Interven Cardiol.*, Vol.14, 239-246.

153. Sideris,E.B., Sideris,S.E., Fowlkes,J.P., Ehly,R.L., Smith,J.E. and Gulde,R.E. (1990), "Trasnvenous atrial septal occlusion in piglets with a "buttoned" double disk device", *Circulation*, 81, 312-318.

154. Sisson,D. (1999), "Patent ductus arteriosus closure in dogs using the Amplatzer Duct Occluder", *Proc.17th Ann.Vet.Forum ACVIM*, Chicago, USA, 125-126.

155. Sisson,D. (2003), "Use of a self-expanding occluding stent for nonsurgical closure of patent ductus arteriosus in dogs", *J.Am.Vet.Med.Assoc.*, 223, 999-1005.

156. 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, 724-725.

157. 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, 836-839.

158. 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, 653-654.

159. Stokhof,A.A. (1998), "Möglichkeiten und Stand der Herzchirurgie beim Hund", *Tierärztl. Praxis*, 26, 378-87.

160. Stokhof,A.A., Sreeram,N., A and Wolvekamp,W.T.C. (2000), "Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus Using Occluding Spring Coils", *J.Vet.Intern.Med.*, 14, 452-455.

161. 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, 101-102.

162. 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, 1105-1112.

163. Szikora,I., Guterman,L.R., Standard,S.C., Wakhloo,A.K. and Hopkins,L.N. (1996), "Endovascular treatment of experimental aneurysms with liquid polymers: the protective potential of stents", *Neurosurgery*, 38, 339-347.

164. Szikora,I., Seifert,P., Hanzely,Z., Kulcsar,Z., Berentei,Z., Marosfoi,M., Czirjak,S., Vajda,J. and Nyary,I. (2006), "Histopathologic evaluation of aneurysms treated with Guglielmi detachable coils or matrix detachable microcoils", *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 27, 283-288.

165. Szikora,I., Wakhloo,A.K., Guterman,L.R., Chavis,T.D., Dawson,R.C., III, Hergenrother,R.W., Twyford,R.H. and Hopkins,L.N. (1997), "Initial experience with collagen-filled Guglielmi detachable coils for endovascular treatment of experimental aneurysms", *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 18, 667-672.

166. 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, 580-584.

167. 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, 1016-1021.

168. Thanopoulos,B.D., Hakim,F.A., Hiari,A., Tsaousis,G.S., Paphitis,C. and Hijazi,Z.M. (2001), "Patent ductus arteriosus equipment and technique. Amplatzer duct occluder: intermediate-term follow-up and technical considerations", *J.Interv.Cardiol.*, 14, 247-254.

169. Tobias,A.H. and Nguyenba,T.P. (2006), "Patent Ductus Arteriosus Occlusion with an Investigational Amplatzer Canine Ductal Occluder", *ACVIM 2006* (Abstract).

170. 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, 520-524.

171. Tometzki,A.J.P., Arnold,R., Peart,I., Sreeram,N., Abdulhamed,J.M., Godman,M.J., Patel,R.G., Kitchiner,D.J., Bulock,F.A. and Walsh,K.P. (1996), "Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus with Cook detachable coils", *Heart*, 76, 531-535.

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

173. 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, 520-523.

174. 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, 269-273.

175. Van Israel,N., Dukes-Mc Ewan,J., and French,A.T. (2003), "Canine Ductus Ateriosus: Survival Statistics", *ECVIM 2003* (Abstract).

176. Van Israel,N., French,A.T. and Corcoran,B.M. (2001), "Retrospective evaluation of the clinical, electrocardiographic, radiographic and echocardiographic characteristics of left to right shunting patent ductus arteriosus in 98 dogs", *Proc 11th ESVIM Congress 05-08.09.2001*, Dublin.

177. 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", *J Small Anim.Prac*., 43, 395-400.

178. 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, 153-156.

179. Verin,V.E., Saveliev,S.V., Kolody,S.M. and Prokubovski,V.I. (1993), "Results of Transcatheter Closure of the Patent Ductus Arteriosus With the Botallooccluder", *J.Am.Coll.Cardiol.1993*, 22, 1509-14.

180. Vitiello,R., Benson,L., Musewe,N. and Freedom,R. (1990), "Factors influencing the persistence of shunting within 24 hours of catheter occlusion of the ductus arteriosus", *Corr Toronto Canada*, 211-212.

181. Vollmar,A. (2003), "Echocardiographic Estimation of Left Ventricular ction in Dogs with Left-to-Right Shunting Patent Ductus Arteriosus ore and after Duct Ligation", *ECVIM 2003* (Abstract).

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

183. Warnecke,I., Frank,J., Hohle,R., Lemm,W. and Bücherl,E.S. (1984), "Transvenous double-balloon occlusion of the persistent ductus arteriosus: an experimental study", *Pediatr.Cardiol.*, 5, 79-84.

184. Weber,H.S. and Cyran,S.E. (1998), "Transvenous "snare-assisted" coil occlusion of patent ductus arteriosus", *Am.J.Cardiol.*, 82, 248-251.

185. Wheaton,L.G. and Hamlin,R.L. (1972), "Pharmacologic induction of cardiac arrest as an adjunct to cardiac surgery in the dog", *J.Am.Vet.Med.Assoc.*, 161, 301-302.

186. Wierny,L., Plass,R. and Porstmann,W. (1986), "Transluminal Closure of Patent Ductus Arteriosus: Long-Term Results of 208 Cases Treated Without Thoracotomy", *Cardiovasc Intervent Radiol,* 9, 279-285.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. M. Schneider für die Möglichkeit, eine Doktorarbeit auf dem Gebiet der Kardiologie anfertigen zu dürfen sowie die damit verbundene Ausbildung, außerdem sein andauerndes Interesse an allen auftretenden Fragestellungen sowie seine Hilfe bei Problemen mit den Patienten dieser Arbeit. Desweiteren möchte ich ihm für die Unterstützung bei der Antragstellung auf ein Stipendium danken.

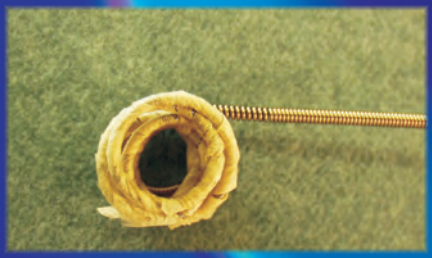
An dieser Stelle geht mein ganz besonderer Dank an die Justus-Liebig-Universität für die Gewährung eines Stipendiums.

Herrn Prof. Dr. E.-G. Grünbaum möchte ich ebenfalls für die freundliche Aufnahme in die Medizinische und Gerichtliche Veterinärklinik I (heute Klinik für Kleintiere, Innere Medizin und Chirurgie) und seine Geduld in der Betreuung der Doktoranden danken.

Herrn Dr. Failing danke ich für die Hilfe bei der statistischen Datenauswertung.

Meinen damaligen Kollegen möchte ich für die gute Zusammenarbeit und insbesondere die Unterstützung innerhalb der Arbeitsgruppe Kardiologie danken.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich in vielfacher Hinsicht bei der Dissertation unterstützt und motiviert hat. Insbesondere möchte ich meinem Mann danken für sein beständiges Interesse, seine Unterstützung, Geduld und Motivation.



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 3-8359-5305-2