

Transvenöse Embolisation des mittelgroßen
persistierenden Ductus arteriosus (2,6 - 4,0 mm)
mit einem neuen Coil-System beim Hund

ESTELLE HENRICH



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 2012

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 2012

© 2012 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

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

www.doktorverlag.de

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

Betreuer: Prof. Dr. M. Schneider

**Transvenöse Embolisation des mittelgroßen
Persistierenden Ductus arteriosus (2,6 - 4,0 mm)
mit einem neuen Coil-System beim Hund**

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

eingereicht von

Estelle Henrich

Tierärztin aus Offenbach am Main

Gießen 2011

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

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

Gutachter: Prof. Dr. M. Schneider

Prof. Dr. G. Schuler

Tag der Disputation: 15.12.2011

**Meinen (Stief-)Eltern, Groß- und Schwiegereltern
und natürlich meinem Mann**

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

Estelle Henrich

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
2	LITERATURÜBERSICHT	3
2.1	Begriffsbestimmung.....	3
2.2	Grundlagen.....	3
2.2.1	Entwicklung und Funktion.....	3
2.2.2	Aufbau.....	4
2.2.3	Physiologischer Verschluss.....	4
2.2.4	Pathogenese	5
2.2.5	Häufigkeit	6
2.2.6	Vererbung.....	6
2.2.7	Rasse- und Geschlechtsdispositionen	6
2.3	Diagnosestellung	6
2.3.1	Nicht-invasive Diagnostik	6
2.3.2	Invasive Diagnostik.....	8
2.3.3	Angiographie	8
2.4	Shuntquantifizierung.....	13
2.4.1	Methodik.....	13
2.4.2	Angiographische Klassifizierung.....	13
2.4.3	Quantifizierung mittels Oxymetrie.....	14
2.4.4	First-Pass Nuclear Angiocardiography (FPNA)	15
2.4.5	Veränderungen der Druckwerte	16
2.5	Therapie des PDA	17
2.5.1	Indikation	17
2.5.2	Medikamentelle Therapie	18
2.5.3	Chirurgische Therapie	18
2.5.4	Interventionelle Therapie.....	23
2.5.5	Auskultatorische Beurteilung.....	47
2.5.6	Sonographische Beurteilung des Restshunt	47
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	50
3.1	Material und Methoden.....	50
3.1.1	Patientenauswahl.....	50

Inhaltsverzeichnis

3.1.2	Medikamentelle Behandlung	50
3.1.3	Durchführung der Embolisation	51
3.1.4	Datenerhebung	55
3.1.5	Definitionen	59
3.1.6	Statistische Auswertung	59
3.2	Ergebnisse	61
3.2.1	Patientendaten	61
3.2.2	Medikation vor Kathetereingriff	62
3.2.3	Ausgangsbefunde und Embolisation	62
3.2.4	Komplikationen	64
3.2.5	Veränderungen unmittelbar nach der Embolisation	66
3.2.6	Kontrolluntersuchungen	78
4	DISKUSSION	86
4.1	Patientenauswahl	86
4.2	Embolisationssystem	87
4.2.1	Konischer Coil im Vergleich zu anderen Coil-Systemen	87
4.2.2	Transvenöse Applikation	89
4.2.3	Kontrollangiographie und Repositionierung vor dem Ablösen	90
4.2.4	Kosten des Eingriffs	90
4.3	Befunde vor dem Eingriff	91
4.3.1	Patientendaten	91
4.3.2	Angiographie und Shunt-Volumen	93
4.4	Veränderung nach dem Eingriff	94
4.5	Grenzen der Studienaussage	101
4.6	Abschließende Bewertung	101
5	ZUSAMMENFASSUNG	102
6	SUMMARY	104
7	LITERATURVERZEICHNIS	106

Abkürzungsverzeichnis

Im Rahmen der Arbeit verwendete Abkürzungen:

ACDO	Amplatz Canine Duct Occluder
ADO	Amplatz Duct Occluder
Amp	Ampulle
AO	Aorta
AoAsc-d	diastolischer aortaler Blutdruck
AoAsc-s	systolischer aortaler Blutdruck
bzw	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
dl	Deziliter
DTPA	diethylenediamine pentaacetic acid
F	French
FD-shunt	Shuntgrad im Farb-Doppler
FPNA	First-pass-nuclear-angiocardiology
GGVOD	Gianturco-Grifka vascular occlusion device
HF	Herzfrequenz
i.d.R.	in der Regel
i.v.	intravenös
IC	immediate closure
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
KM	Körpermasse
LA-I	Index des linken Vorhofdurchmessers
LPA	linke Pulmonalarterie
LPAd	diastolischer Blutdruck in der linken Pulmonalarterie
LPAs	systolischer Blutdruck in der linken Pulmonalarterie
LVDd-I	Index des diastolischen linken Ventrikeldurchmessers
LVDs-I	Index des systolischen linken Ventrikeldurchmessers
MI	Mitralklappeninsuffizienz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPA	Pulmonalarterienstamm
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
p	P-Wert
p.o.	per os
PDA	persistierender Ductus arteriosus
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck im Blut
PON	Polski Owczarek Nizinny
Q _p	Pulmonaler Blutfluss
Q _p /Q _s	Shuntquotient
Q _s	Systemischer Blutfluss

Abkürzungsverzeichnis

RA	rechter Vorhof
ROS	Rashkind PDA Occluder System
SC	spontaneous closure
SD	Standardabweichung
sec	Sekunde
SH	Schäferhund
SO ₂	Sauerstoffsättigung
V _{max}	maximale Flussgeschwindigkeit
Vol.-%	Volumenprozent

1 Einleitung

Der persistierende Ductus arteriosus (PDA) ist das postnatale Bestehenbleiben des Ductus arteriosus, also der embryonalen Gefäßverbindung zwischen Aorta descendens und Pulmonalarterie. Er bildet somit eine Shuntverbindung zwischen diesen beiden Gefäßen. Diese Verbindung führt zu einem Links-Rechts-Shunt und damit zu einer Volumenüberlastung des linken Herzens. Die Volumenüberlastung bedingt eine Dilatation mit Hypertrophie des linken Ventrikels und eine Erweiterung des linken Vorhofes. Je nach Shuntvolumen schafft es der Organismus, die Folgeerscheinungen über einen gewissen Zeitraum zu kompensieren. Bei einem Versagen der Kompensationsmechanismen kommt es zur kongestiven Linksherzinsuffizienz mit resultierendem Lungenödem^{23,67,122}. Wenn kein Shuntverschluss vorgenommen wird, liegt die Sterblichkeitsrate innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung bei 50 - 65%^{66,122}. Damit besteht eine absolute Indikation für eine kausale Therapie^{38,122}.

PORSTMANN und Mitarbeiter¹⁷³ führten 1976 den ersten nichtchirurgischen Verschluss des PDA bei einem 17-Jährigen durch. Seitdem stellt die interventionelle Therapie in der Humanmedizin ein wesentliches Standbein in der Behandlung dieser Herzerkrankung dar. In der Veterinärmedizin gilt derzeit noch die „klassische“ chirurgische Korrektur als Therapie der Wahl^{29,38,66,78,134,163}, wird jedoch zunehmend durch verschiedene Methoden der interventionellen Therapie ersetzt.

In der Mehrzahl der Studien wird beim Hund die transarterielle Embolisation mit Drahtspiralen (Coils)^{48,82,84,108,150,198,216,219,223,224,239,240} vorgenommen. Beim Menschen¹¹⁶ und beim Hund¹⁰⁶ kann der kleine PDA ($\leq 2,5$ mm) effektiv mit einer einzigen Drahtspirale verschlossen werden, beim mittelgroßen PDA (2,0 – 4,0 mm¹¹⁶ bzw. 2,6 – 4,0 mm¹⁰⁶) kommt es allerdings nach Applikation eines singulären kommerziellen Coils in 50%¹⁰⁶ beim Hund und in 64%¹¹⁶ der Fälle beim Menschen zum Persistieren des Restshunts, so dass dort mehrere Drahtspiralen (Multiple-Coil-Technik) appliziert werden müssen. Dieses ist allerdings mit einer erhöhten

Komplikationsrate verbunden^{8,104}. In einer früheren Studie der Arbeitsgruppe²⁰⁰ konnte die Verschlussrate durch verlängerte Coils auf circa 71% verbessert werden.

Ziel dieser prospektiven Arbeit ist es, die Durchführbarkeit und den Erfolg der transvenösen Embolisation des mittelgroßen (2,6 bis 4,0 mm) persistierenden Ductus arteriosus beim Hund mit einem singulären stufenförmigen Coil zu prüfen. Geprüft werden soll weiterhin, in wieweit Restshunts eine hämodynamische Bedeutung aufweisen

2 Literaturübersicht

2.1 Begriffsbestimmung

Das Wort „Ductus“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet Leitung. Dieser Begriff beschreibt eine Verbindung mit umschriebenen Wandabschnitten. Die Bezeichnung des „persistierenden Ductus arteriosus“ wird für das Bestehenbleiben des in der Fetalzeit angelegten Ductus arteriosus verwendet.

Die Begriffe „offener Ductus arteriosus“, „patent ductus arteriosus“ und nach dem vermeintlichen Erstbeschreiber auch „persistierender Ductus arteriosus Botalli“ werden als Synonyme verwendet und als PDA abgekürzt⁸⁹.

2.2 Grundlagen

2.2.1 Entwicklung und Funktion

Beim Fetus stellt der Ductus arteriosus die Verbindung zwischen dem Pulmonalarterienstamm und dem Anfangsteil der Aorta descendens dar. Durch diese aus dem distalen Anteil der sechsten linken Kiemenbogenarterie^{40,134,205} entstehende Kurzschlussverbindung kann das fetale Blut an der noch nicht funktionstüchtigen Lunge vorbeigeleitet werden. Hierbei wird das Blut in der Plazenta mit Sauerstoff angereichert, über die untere Hohlvene in das rechte Herz transportiert, von dort aus in die Pulmonalarterie gepumpt und durch den Ductus arteriosus in die Aorta geleitet²¹³.

2.2.2 Aufbau

Der Ductus arteriosus ist ein muskuläres Blutgefäß, dessen Wand physiologischerweise zu 98% aus glatten Muskelzellen besteht. Zusätzlich befinden sich elastische Fasern in der Subadventitia, die mit losem Kollagen durchsetzt sind^{40,122}. Der Ductus arteriosus setzt dem durchströmenden Blut kaum Widerstand entgegen, da sein Durchmesser ungefähr dem der jeweiligen Aorta bzw. Pulmonalarterie entspricht¹²².

2.2.3 Physiologischer Verschluss

Durch das Einsetzen der Atmung postnatal fällt der Widerstand der Lungengefäße drastisch ab (auf circa 20% des systemischen Gefäßwiderstandes), und die systemische Sauerstoffsättigung steigt an. Dadurch kommt es zur Stimulation und einer daraus resultierenden Kontraktion der glatten Muskulatur¹²³.

Zusätzlich ist Prostaglandin (E2) am Verschluss des Ductus beteiligt. Während der Fetalzeit besteht ein hoher Prostaglandinspiegel, der durch seine vasodilatatorische Wirkung das „Offenbleiben“ des Ductus unterstützt. Durch den Anstieg der Sauerstoffsättigung kommt es zu einer Hemmung der lokalen Prostaglandinsynthese, wodurch die glatten Muskelzellen in der Ductuswand kontrahieren¹²².

Diese Muskelkontraktion führt innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Geburt zum funktionellen Verschluss²³. Dieser Prozess beginnt auf der pulmonalen Seite des Ductus und schreitet in Richtung Aorta fort⁸¹. Nach diesem funktionellen Verschluss kommt es gewöhnlich innerhalb der ersten 48 Stunden zu einer nichtentzündlichen Muskelzelldegeneration⁴⁰.

Das restliche Gewebe der Ductuswand, also elastische Fasern und Kollagen, bleibt nach vollendeter Zytolyse bestehen und bildet nach ungefähr 14 Tagen das Ligamentum arteriosum^{40,64,122,169}.

2.2.4 Pathogenese

Entscheidend für den Verschluss des Ductus arteriosus ist der Anteil an glatten Muskelzellen. So führt sowohl eine verringerte Zahl dieser glatten Muskelzellen als auch ein erhöhter Gehalt der nichtkontraktiven elastischen Fasern zum Persistieren des Ductus nach der Geburt⁴⁰. Die histologischen Wandveränderungen werden in verschiedene Grade⁴⁰ eingeteilt, die wiederum mit unterschiedlichen klinischen Folgen assoziiert sind.

Tabelle 1: Einteilung des persistierenden Ductus arteriosus aufgrund histologischer Veränderungen im Wandaufbau nach BUCHANAN (2001)⁴⁰ beim Hund

Weniger als die Hälfte der Wanddicke besteht aus elastischen Fasern.	Verschluss ausschließlicher auf pulmonaler Seite des Gefäßes.
Mehr als die Hälfte der Wanddicke besteht aus elastischen Fasern.	Auf der aortalen Seite bleibt ein Divertikel ohne klinische Relevanz bestehen
1-50% des Ductusumfangs besteht aus nicht-kontraktiven, elastischen Fasern.	Je geringer der Anteil an glatten Muskelzellen, desto größer ist der Links-Rechts-Shunt von der Aorta in die Pulmonalarterie und die damit verbundene klinische Ausprägung.
> 50% des Ductusumfangs besteht aus nicht-kontraktiven, elastischen Fasern.	Diese Form führt häufig zu einem pulmonalen Hochdruck. Dadurch kommt es zu einer Shuntumkehr (Rechts-Links-Shunt).

2.2.5 Häufigkeit

Der PDA gehört mit kontinentalen Unterschieden zu den häufigsten angeborenen Herz- und Gefäßdefekten des Hundes. Während der PDA in Amerika mit 23 - 32% an erster oder zweiter Stelle^{2,122,168,216} unter den Herz- und Gefäßmissbildungen des Hundes steht^{39,122}, tritt dieser Defekt in Europa^{22,59,231} weniger häufig auf. So wird in einer Studie die Häufigkeit mit 11% angegeben²³¹, in einer anderen sind es 8% der Hunde mit angeborener Herzerkrankung²².

2.2.6 Vererbung

Die Genetik der Vererbung des PDA beim Hund wurde an Miniatur-Pudeln und Pudel-Kreuzungen erforscht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Vererbung nicht nach den Mendelschen Gesetzen, sondern nach einem polygenetischen Schwellenmodell abläuft¹⁶⁹. Das bedeutet, dass die Tendenz zum PDA steigt, wenn mehr PDA-ausprägende Merkmale auf den verschiedenen Genloci vorhanden sind.

2.2.7 Rasse- und Geschlechtsdispositionen

Rassedispositionen bestehen für Toy- und Miniatur-Pudel und andere Toy-Rassen (z.B. Yorkshire-Terrier) sowie Malteser, Deutscher Schäferhund, Collie, Zwergspitz, sowie Irish Setter, Cocker Spaniel, Keeshound, Shetland Sheepdog, Affenpinscher, Neufundländer und Springer Spaniel^{2,109,122,134}. Weiterhin besteht eine höhere Prädisposition für weibliche Tiere^{36,66,109,168} mit einem Verhältnis von 2:1 bis 3:1.

2.3 Diagnosestellung

2.3.1 Nicht-invasive Diagnostik

Die Stellung der Diagnose erfolgt meist bei einer Routineuntersuchung des Patienten^{17,78,122,134,146}. Der auskultatorische Befund zeigt ein systolisch-diastolisches, also kontinuierliches Herzgeräusch mit an- und abschwelldem Charakter („Maschinengeräusch“), in der Regel am lautesten linksseitig über der Herzbasis^{35,38,40,78,119,122,134,146}. Dieses typische Herzgeräusch entsteht dadurch, dass

der aortale Druck bei einem Links-Rechts-Shunt den Druck in der Pulmonalarterie in jeder Herzphase übersteigt und es somit zu einem kontinuierlichen Blutfluss von der Aorta in die Pulmonalarterie kommt^{99,146}. In vielen Fällen ist zusätzlich noch ein präkardiales Schwirren zu palpieren^{25,35,38,40,78,122,146}. Weiterhin kann häufig in der klinischen Untersuchung ein hyperkinetischer Puls diagnostiziert werden, da sich der aortale Druck in der Diastole dem niedrigeren pulmonalen Druck angleicht, während der systolische arterielle Druck durch die Volumenüberladung und die damit verbundene gesteigerte Ventrikel-Kontraktilität hoch ist^{99,122,134,146}. Zur Sicherung der Diagnose können röntgenologische, elektrokardiographische und vor allem echokardiographische Untersuchungen angeschlossen werden^{17,25,67,78,119,134,146}.

Anhand der Klinik wird der PDA beim Hund mitunter in verschiedene Typen (1 bis 4) eingeteilt³⁸. Dabei bedeutet ein PDA **Typ 1**, dass ein kleiner PDA vorliegen muss, da keine Symptome vorhanden sind, aber das typische Geräusch mit oder ohne Schwirren besteht. Die Schwere und Größe des PDA steigern sich über **Typ 2** (asymptomatische Patienten, palpables kontinuierliches Herzgeräusch, normaler oder geringgradig hyperkinetischer Puls, gering- bis mittelgradige Herzvergrößerung vor dem ersten Lebensjahr, gering- bis mittelgroßes Ductusaneurysma kann vorhanden sein, grenzwertige Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes, elektrokardiographische High voltage als Anzeichen einer linksventrikulären Hypertrophie, Verschluss möglichst bald empfohlen) und **Typ 3a** (gewöhnlich mit Leistungsinsuffizienz einhergehend, palpables kontinuierliches Herzgeräusch über gesamter linker Thoraxseite, systolisches Herzgeräusch einer Mitralklappeninsuffizienz meist auskultierbar, hyperkinetischer Puls, hochgradige Herzvergrößerung vor dem sechsten Lebensmonat, mittelgroßes bis großes Ductusaneurysma in der Regel vorhanden, signifikante Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes, deutliche elektrokardiographische High voltage, unverzüglicher Verschluss angeraten) bis zum **Typ 3b** (großer PDA mit kongestiver Herzinsuffizienz). PDA **Typ 4** stellt den großen PDA mit Rechts-Links-Shunt und den dafür typischen Symptomen dar^{38,40}.

2.3.2 Invasive Diagnostik

Zur präoperativen Stabilisierung werden bei human-^{133,193} und tiermedizinischen^{17,35,40,66,122,125,163} Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz i.d.R. Diuretika, ACE-Hemmer und Digitalis eingesetzt. In der Humanmedizin können sowohl die diagnostischen Herzkatheter als auch die Eingriffe mit Implantation eines Verschlusssystems unter Sedation^{28,107,194} oder Vollnarkose^{80,194} durchgeführt werden. Hunde müssen für alle Kathetereingriffe narkotisiert werden^{69,74,82,92,151,198,201,216,219}. Die Gefäßzugänge werden in der Humanmedizin hauptsächlich mittels Seldinger Technik durchgeführt^{116,193}. In der Veterinärmedizin findet neben diesem Verfahren oftmals auch noch der chirurgische Cut-down Anwendung^{219,230}.

2.3.3 Angiographie

Sowohl für den Menschen als auch für den Hund gilt, dass zur optimalen Darstellung des PDA die Injektion eines Kontrastmittels in ausreichender Menge (0,5 - 1,5 ml/kg KM) und Geschwindigkeit (in etwa 1 sec) erfolgen sollte. Dabei wird das Kontrastmittel in die Aorta descendens, nahe dem Ductusursprung^{2,74,126,198,216} injiziert, da Kontrastmittelinjektionen in den linken Ventrikel³² oder die Aorta ascendens^{32,78,198} zu Überlagerungen der Aorta mit der Ductusmündung in die Pulmonalarterie führen und daher nicht sinnvoll sind. Die Aufzeichnung der Angiographie in rein latero-lateraler Projektion gibt sowohl beim Menschen^{126,171} als auch beim Hund^{2,84,198} in der Regel ausreichende Informationen über die Morphologie.

2.3.3.1 Angiographische Morphologie

Im Folgenden soll hier nur auf die in dieser Arbeit verwendete angiographische Einteilung nach KRICHENKO und Mitarbeitern¹²⁶ eingegangen werden. Ein Vergleich der verschiedenen angiographischen Klassifikationen (SATO¹⁹⁵, MILLER¹⁴⁹, KRICHENKO¹²⁶) wurde an anderer Stelle durchgeführt¹⁰⁶.

Im Jahre 1989 wurde von KRICHENKO und Mitarbeitern¹²⁶ eine Klassifikation in fünf morphologische Haupttypen (A bis E) publiziert (s. Tabelle 2). Die Haupttypen A und B wurden anhand der Lage der pulmonalen Ductusmündung zur Trachea in je drei Subtypen unterteilt.

Tabelle 2: Angiographische Klassifikation des persistierenden Ductus arteriosus (nach KRICHENKO et al., 1989)¹²⁶

Typ A	<p>Engstelle an der pulmonalen Seite mit deutlich ausgeprägter aortaler Ampulle.</p> <p><i>A1 Engstelle distal der vorderen Kontur der Trachea</i></p> <p><i>A2 Engstelle im Bereich der vorderen Kontur der Trachea</i></p> <p><i>A3 Engstelle proximal der vorderen Kontur der Trachea</i></p>
Typ B	<p>PDA ist kurz ausgebildet mit einer aortal gelegenen Engstelle.</p> <p><i>B1 Engstelle distal der vorderen Kontur der Trachea</i></p> <p><i>B2 Engstelle im Bereich der vorderen Kontur der Trachea</i></p> <p><i>B3 Engstelle proximal der vorderen Kontur der Trachea</i></p>
Typ C	<p>Tubulär ausgebildeter Ductus ohne Engstelle.</p>
Typ D	<p>Multiple Engstellen im Verlauf des PDA.</p>
Typ E	<p>Langgestreckte konische Ampulle mit pulmonaler Engstelle weit von der vorderen Kontur der Trachea entfernt.</p>

Diese Klassifikation in die fünf Haupttypen wird seither in fast allen humanmedizinischen und einigen tiermedizinischen Arbeiten zum interventionellen PDA-Verschluss angewendet. Die Subtypisierung wird dagegen kaum verwendet.

Eine Studie aus der eigenen Arbeitsgruppe hat diese Einteilung bei 49 Hunden genutzt²⁰⁴. Hierbei zeigten 18% der Hunde einen PDA Typ A (9/49), 2% (1/49) zeigten einen PDA Typ D, und die restlichen 39 Hunde wiesen einen PDA Typ D auf (80%).

In vielen älteren Arbeiten zur Morphologie des PDA beim Hund finden sich in der Regel lediglich Beschreibungen zu den Größendimensionen. Zusätzlich erfolgt manchmal noch eine kurze Beschreibung der Ductusform als „trichterförmig“ oder „röhrenförmig“ mit pulmonaler Engstelle^{35,231,245}.

1998 wurde von MILLER und Mitarbeitern anhand der angiographischen Befunde von 35 Hunden eine Klassifizierung der Ductusmorphologie in vier Gruppen vorgeschlagen¹⁴⁹ (s.Tabelle 3).

Tabelle 3: Angiographische Klassifikation des persistierenden Ductus arteriosus (nach MILLER et al., 1998)¹⁴⁸.

Typ I	Progressive Verengung, ausgehend von der Aorta zur pulmonalen Seite hin.
Typ IIA	Lang gestreckte Ductusampulle und pulmonale Engstelle.
Typ IIB	Kurz ausgeprägte Ductusampulle mit pulmonaler Engstelle.
Typ III	Tubuläre Ductusform ohne Einengung

Diese Einteilung wurde in einigen späteren tiermedizinischen Arbeiten benutzt^{74,108,198}. Weiterhin nutzte die Arbeitsgruppe, die dieses System das erste Mal publiziert hat, diese Einteilung in einer großen Studie mit 246 Hunden¹⁵³. Dabei konnte bei 5% (12/246) der Patienten ein Typ I, bei 54,5% ein Typ IIA (134/246), bei 32,5% ein Typ IIB (80/246) und bei immerhin 8% der Fälle (20/246) ein Typ III PDA gefunden werden. Allerdings beziehen sich auch in der Veterinärmedizin andere Autoren auf die humanmedizinische Klassifizierung von KRICHENKO und Mitarbeitern (1989)^{126,142,219} oder bleiben bei der rein umschreibenden Typisierung der Ductusform²¹⁴.

2.3.3.2 Ausmessung des Ductus

Bei der Ausmessung des Ductus wird in allen human- und veterinärmedizinischen Arbeiten der minimale Ductusdurchmesser, also die PDA-Engstelle mittels Angiographie bestimmt. In einigen Arbeiten finden sich mitunter zusätzliche Angaben des Durchmessers und der Länge der Ampulle.

Der minimale PDA-Durchmesser des Hundes ist im Durchschnitt größer als der des Menschen^{126,136,153,197,204,240}.

		MW ± SD (mm)	Bereich (mm)	Median (mm)
Krichenko A, et al. (1989) ¹²⁶	Human- medizin	3,2 ± 1,0	2 – 8	
Lloyd TR, et al. (1993) ¹³⁶	Human- medizin	1,7 ± 0,8	0,5 – 4,0	
Saunders AB, et al. (2007) ¹⁹⁷	Veterinär- medizin	2,23 ± 1,18		
Schneider M, et al. (2003) ²⁰⁴	Veterinär- medizin	3,79 ± 1,55	1,5 – 6,9	3,4
Van Israel N, et al. (2002) ²⁴⁰	Veterinär- medizin		2,0 – 20,0	
Miller MW, et al. (2006) ¹⁵³	Veterinär- medizin	2,9	1,0 – 9,5	2,5
Blossom, JE, et al. (2010) ²¹	Veterinär- medizin		1,3 – 12,0	3,0

MW ± SD = Mittelwert ± Standardabweichung

2.4 Shuntquantifizierung

2.4.1 Methodik

Beim PDA werden zur Quantifizierung des Shunts in der Regel die Angiographie und die Oxymetrie eingesetzt. Ein neueres Verfahren ist die sogenannte First-pass-nuclear-angiocardiology (FPNA), die auch kürzlich für den Hund vorgestellt wurde¹⁴.

2.4.2 Angiographische Klassifizierung

LLOYD und Mitarbeiter¹³⁶ entwickelten 1993 eine angiographische Klassifizierung des bestehenden Shunts für den Menschen (s. Tabelle 4). Bei dieser Einteilung werden sowohl die Intensität der angefärbten Strukturen als auch die Ausdehnung der Kontrastierung innerhalb des rechten Herzens beurteilt.

In veterinärmedizinischen Publikationen wurde diese angiographische Klassifikation¹³⁶ bisher selten benutzt^{202,214}.

Tabelle 4: Angiographische Klassifizierung des Shuntgrades (in Anlehnung an LLOYD et al., 1993)¹³⁶:

Klasse	Merkmal
kein Shunt	keine Anfärbung der Pulmonalarterie
trivialer Shunt	teilweise Anfärbung der Pulmonalarterienbifurkation keine Anfärbung des Pulmonalarterienstammes keine Anfärbung der Pulmonalarterienäste
kleiner Shunt	teilweise Anfärbung des Pulmonalarterienstammes
mäßiger Shunt	intensive Anfärbung des Pulmonalarterienstammes teilweise Anfärbung der Pulmonalarterienäste
großer Shunt	intensive Anfärbung der Pulmonalarterienäste in nahezu gleicher Intensität wie die Aorta

In dieser Original-Studie¹³⁶ fanden sich bei den untersuchten 24 Humanpatienten in einem Fall ein großer, in 18 Fällen ein mäßiger und in 5 Fällen ein kleiner Shunt.

In einer veterinärmedizinischen Studie, die diese Einteilung benutzt²¹⁴, zeigten 6 von 23 Hunden einen großen, 14 von 23 Hunden einen mäßigen und 3 von 23 Hunden einen kleinen angiographischen Shunt vor Katheterintervention. Ein trivialer Shunt war in dieser Studie nicht vertreten.

2.4.3 Quantifizierung mittels Oxymetrie

Unter Oxymetrie versteht man die Bestimmung der prozentualen Sauerstoffsättigung (%) des Hämoglobins bzw. des Sauerstoffgehaltes (Vol.-%, ml/dl oder ml/l) des Blutes¹²⁰. Dafür kann die prozentuale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins entweder mittels Spektralphotometrie direkt gemessen werden oder aber indirekt durch die Messung des Sauerstoffpartialdruckes im Blut (pO_2) und die Ermittlung des korrespondierenden Wertes auf der Sauerstoffdissoziationskurve des Hämoglobins bestimmt werden²³⁰.

Beim PDA kommt es durch den Shunt des sauerstoffreichen Blutes aus der Aorta in die Pulmonalarterie zu einem Anstieg des Sauerstoffgehaltes des Blutes innerhalb der Pulmonalarterie im Vergleich zum rechten Ventrikel^{24,60,78}. Diese Sauerstoffsättigungswerte der Pulmonalarterie sind abhängig vom Shuntvolumen und können Werte erreichen, die sich denen der Aorta annähern⁷⁸. Diesen Anstieg der Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie nutzt man zur Quantifizierung des Shunts mittels Fick'scher Methode.

In der Fick'schen Formel (Abbildung 1) wird das Verhältnis aus pulmonalem und systemischem Blutfluss (Q_p/Q_s) ermittelt. Dazu wird der Quotient aus der Differenz der Sättigungswerte aus systemisch-arteriellem Blut und gemischt-venösem Blut und der Differenz der Sättigungswerte aus systemisch-arteriellem Blut und pulmonal-arteriellem Blut gebildet.

Abbildung 1: Formel zur Kalkulation des Links-Rechts-Shunts basierend auf dem Fick'schen Prinzip

Q_P/Q_S	=	$(S_{A}O_2 - S_{MV}O_2) / (S_{A}O_2 - S_{PA}O_2)$
Q_P	=	pulmonaler Blutfluss
Q_S	=	systemischer Blutfluss
$S_{A}O_2$	=	Sauerstoffsättigung systemisch-arterielle (%)
$S_{MV}O_2$	=	Sauerstoffsättigung gemischt-venöse (%)
$S_{PA}O_2$	=	Sauerstoffsättigung pulmonal-arterielle (%)

Bei einem gesunden Patienten sollte der Q_P/Q_S -Quotient den Wert 1 haben. Es gilt, je größer ein Links-Rechts-Shunt, umso größer der errechnete Q_P/Q_S ¹²⁰.

Um diese Methode der Shuntdetektion bzw. –quantifizierung anwenden zu können, muss die inspiratorische Sauerstoffkonzentration möglichst im Bereich von 21% liegen, da sonst das System mit Sauerstoff geflutet wird und nicht mehr aussagekräftig ist¹²⁰.

Ein Nachteil dieser Methode ist, dass der Anstieg der Sauerstoffsättigung mindestens 5% betragen muss, damit ein Shunt sicher detektiert werden kann²³⁰. Das bedeutet wiederum, dass ein Shunt mit dieser Methode erst dann zu erfassen ist, wenn dieser mindestens 20% des systemischen Flusses ausmacht²³⁰.

In der Humanmedizin wird die Messung des Shuntquotienten routinemäßig eingesetzt und wird in vielen Studien zur interventionellen Therapie des PDA angegeben^{3,5,104,186}, in veterinärmedizinischen Arbeiten finden sich dagegen keine Angaben zum Shuntquotienten im Rahmen einer chirurgischen Therapie. Eine Arbeit zur interventionellen Therapie mittels Coil-Implantation aus der eigenen Arbeitsgruppe hat hierzu Angaben gemacht²⁰⁰.

2.4.4 First-Pass Nuclear Angiocardiology (FPNA)

Bei der FPNA wird ein Radionuklid (Technetium, als Pertechnetate oder ^{99m}Tc-diethylenediamine pentaacetic acid (DTPA)) in Bolusform in eine periphere Vene appliziert. Anschließend wird die folgende Flussdynamik des Markers durch die

Herzkammern und die Lungengefäße analysiert¹⁴. Normalerweise passiert der Marker die Lunge, und es ist ein schnell abfallender „Peak“ nachweisbar. Bei Patienten mit einem Links-Rechts-Shunt kommt es zu einem zweiten „Peak“ durch die erneute Passage des Radionuklids über den Links-Rechts-Shunt. Mithilfe dieses zweiten Peaks ist der Nachweis eines solchen Shunts möglich. Zusätzlich können sowohl die Größe des Flusses als auch das Verhältnis aus pulmonalem und systemischem Blutfluss (Q_p/Q_s) errechnet werden.

Bereits zu Beginn der 70er Jahre kam dieses Verfahren zur Shuntquantifizierung in der Humanmedizin zum Einsatz^{6,9,11}. Veterinärmedizinisch wurde es bisher nur von einer einzigen Arbeitsgruppe zur Shuntquantifizierung des PDA beim Hund eingesetzt¹⁴. Q_p/Q_s Werte $\leq 1,2$ werden beim Menschen als normal angesehen^{6,9,11}. In der oben aufgeführten veterinärmedizinischen Studie¹⁴ lagen die Messwerte von gesunden Hunden bei $1,10 \pm 0,03$, die Werte von Patienten mit einem PDA dagegen bei $2,01 \pm 0,46$.

2.4.5 Veränderungen der Druckwerte

Die Querverbindung zwischen Aorta und Pulmonalarterie führt grundsätzlich zu drei den Druck beeinflussenden Veränderungen.

- Verlust des Blutes aus der Aorta
- Volumenbelastung der Pulmonalarterie
- Volumenbelastung der linken Herzseite

Das Ausmaß der jeweiligen Druckveränderung ist neben der Größe des Shuntvolumens auch von der Dauer der Erkrankung abhängig.

2.4.5.1 Arterieller Druck

Durch den Verlust des Blutes in der Diastole in die Lungenarterien kann es zu einer Erniedrigung des diastolischen Aortendrucks kommen⁷⁸. Bei gleichzeitig guter systolischer Funktion des linken Ventrikels führt dies zu einer großen Differenz aus systolischem und diastolischem Druck. Dadurch wird die Blutdruckamplitude im

arteriellen Gefäßsystem erhöht^{78,213}. Dies stellt sich in der klinischen Untersuchung als hyperkinetischer Puls dar.

2.4.5.2 Pulmonalarteriendruck

Vor allem große Shuntvolumina führen zu einer Erhöhung des diastolischen Pulmonalarteriendrucks^{24,213}. Die systolischen Drücke in der Pulmonalarterie und dem rechten Ventrikel sind bei Nichtvorhandensein einer Herzinsuffizienz oder einer zusätzlichen Lungenerkrankung nicht oder nur leicht erhöht^{24,213}.

2.4.5.3 Füllungsdrücke des linken Herzens

In der Veterinärmedizin sind Erhöhungen der Füllungsdrücke bei großen Shuntvolumina beschrieben. Diese sind der enddiastolische Druck im linken Ventrikel, der linksatriale und der Lungenkapillardruck^{24,213}.

Beim Menschen werden diese Veränderungen selten beschrieben. Als Grund dafür ist das geringere Shuntvolumen anzusehen.

2.5 Therapie des PDA

Da die Größe des PDA einen maßgeblichen Einfluss auf die Auswahl des Verschlusssystems und den Therapieerfolg hat, soll im Folgenden die Therapie des mittelgroßen PDA (2,6 bis 4,0 mm) beim Hund erörtert werden. Dabei werden verschiedene für die Humanmedizin entwickelte Therapiemöglichkeiten erläutert, wobei nur auf diejenigen näher eingegangen wird, die auch beim Hund in klinischen Studien zum Einsatz gekommen sind.

2.5.1 Indikation

Ein Verschluss eines auskultatorisch nachweisbaren PDA sollte bei jedem Menschen durchgeführt werden^{49,98,132}, unabhängig davon, ob eine klinische Symptomatik oder eine nachweisbare Linksherzbelastung vorliegen. Dieser Rat zum Verschluss ergeht vor allem wegen der Gefahr einer Endarteriitis des Ductus und anschließend möglicher Pulmonalklappenendokarditis^{41,99,107,132}. Der Verschluss des

auskultatorisch nicht nachweisbaren („silent“) PDA hingegen wird in der Humanmedizin kontrovers diskutiert^{167,187}.

Auch beim Hund stellt der PDA mit Links-Rechts-Shunt eine absolute Indikation für eine kausale Therapie dar^{40,66}. Der Fall eines „silent“ PDA ist in der Veterinärmedizin bisher nicht beschrieben.

Eine Kontraindikation für einen Verschluss stellt der Ductus mit Rechts-Links-Shunt dar¹²².

2.5.2 Medikamentelle Therapie

Die kausale medikamentelle Therapie spielt vor allem bei Frühgeburten in der Humanmedizin eine Rolle. Der Wandaufbau des Ductus bei diesen Patienten ist normal. Das bedeutet, dass prinzipiell ausreichend glatte Muskelzellen für die Kontraktion des Gefäßes vorhanden sind. Aus diesem Grund kann durch die Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika wie Acetylsalicylsäure, Indomethacin, Ibuprofen oder Ethamsylat^{52,192,220} die Prostaglandin-Synthese und damit auch deren vasodilatatorische Wirkung auf die Muskulatur im Ductus gehemmt werden. Dies wiederum induziert die Kontraktion und damit den Verschluss des Gefäßes.

Diese kausale Therapie kann beim PDA des Hundes nicht angewendet werden, da aufgrund der deutlich verringerten Anzahl an Muskelzellen in der Ductuswand (Muskelhypoplasie) eine entsprechende Kontraktion durch den medikamentellen Stimulus nicht möglich ist^{40,81}.

2.5.3 Chirurgische Therapie

2.5.3.1 „Klassische“ Chirurgie

Methodik

1939 wurde der erste erfolgreiche chirurgische Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus mittels linksseitiger Thorakotomie und Doppelligatur des Gefäßes von GROSS und HUBBARD⁹⁶ beschrieben. Wenige Jahre später wurde die Ductus-Durchtrennung eingeführt, um die Möglichkeit eines auftretenden Restshunts oder

einer Rekanalisierung auszuschließen⁹⁷. In späteren Studien wurde jedoch wieder ausschließlich die Doppelligatur eingesetzt und nur bei sehr weitem, kurzen Ductus zur Durchtrennung des Ductus geraten, um eine durch die Ligatur mögliche Konstriktion im Bereich der Aorta zu verhindern^{166,235}. Eine weitere Indikation für die Ductus-Durchtrennung mit anschließender Übernähung der Enden stellt die Kalzifizierung der Ductuswand bei älteren Patienten dar. Weiterhin ist sie bei Blutungen während der Operation durch die Verletzung der großen Gefäße indiziert²³⁵.

Beim Hund wurde die chirurgische Therapie des persistierenden Ductus arteriosus circa 30 Jahre später eingeführt^{29,33,226,227}. In einer Studie⁶⁶ wird angegeben, dass Hunde zum Zeitpunkt des Eingriffes jünger als 2 Jahre sein sollten und das Körpergewicht unter 23 kg liegen sollte, um die Operationsrisiken zu minimieren. Diese Zahlen konnten allerdings von anderen Autoren^{2,20} nicht bestätigt werden. Wegen der Gefahr der Entwicklung einer kongestiven Herzinsuffizienz sollte der Eingriff so schnell wie möglich vorgenommen werden^{20,25,43,66}. Weiterhin gilt, dass der Ductus bei jüngeren Patienten einfacher zu durchtrennen bzw. abzubinden ist, weil das Gewebe nicht so brüchig ist wie bei Älteren und damit die Gefahr einer Ruptur geringer ist^{20,43,134,227}. Als optimalen Zeitpunkt für den Eingriff wird der Bereich zwischen der 8. und 16. Lebenswoche angegeben⁶⁶.

Im Laufe der Jahre wurden zahlreiche Varianten zur Minimierung möglicher Komplikationen der Standardmethode entwickelt. Beim Hund wurden hauptsächlich vier Verfahren eingesetzt:

Bei der **Standardmethode** werden zwei Ligaturen eines nicht resorbierbaren Nahtmaterials im Bereich des PDA platziert. Eine der beiden Ligaturen wird an das aortale Ende gesetzt, die andere an das in die Pulmonalarterie mündende Ende. Für einen sicheren Verschluss muss bei dieser Methode die erstgenannte Ligatur zuerst gesetzt werden. Die Durchführung dieser Methode gilt als einfacher als andere Techniken und ist vor allem dann zu bevorzugen, wenn der Durchmesser des PDA einen Zentimeter nicht übersteigt und der Ductus lang genug ist, um zwei komprimierende Ligaturen zu gewährleisten³⁸. Als zusätzliche Sicherung kann

zwischen diese beiden Ligaturen auch noch eine dritte als Durchstichligatur angebracht werden^{35,38,78,227}. Vorteile dieser Standardmethode sind einerseits die für einen erfahrenen Chirurgen relativ kurze Operationsdauer von 45 bis 90 Minuten³⁷ und andererseits, dass es sich dabei um eine sichere und gut durchzuführende Methode handelt.

Die **Durchtrennung und Vernähung der Ductusstümpfe** werden bei Patienten mit einem kurzen und breiten Ductus sowie bei älteren Hunden mit brüchigerem Gewebe angeraten³⁵. Im Falle von Blutungen im Bereich der großen Gefäße oder des Ductus selber während der Operation ist diese Methode sogar erforderlich^{20,134}.

Bei der Verwendung von **Hemostatic-Clips** wird ein aus Tantalum bestehender Clip über den Ductus platziert und bis zur Occlusion des PDA komprimiert^{26,27,29}. Ein wesentlicher Vorteil dieser Methode ist, dass die mediale Präparation des Ductus nicht benötigt wird und damit die Gefahr einer Gefäßverletzung, insbesondere des Ductus, reduziert wird^{26,27,29}. Als begrenzende Parameter werden ein Mindestgewicht von 7 kg²⁷ und ein maximaler Ductusdurchmesser von 12 mm²⁷ bzw. 11 mm²⁶ angegeben. Bei alten Patienten oder bei Hunden mit einem großen Ductus und einem aortalen Aneurysma wird jedoch vom Einsatz dieses Verfahrens abgeraten¹³⁴.

Bei der **Jackson/Henderson-Methode**¹¹⁵ wird ebenfalls auf die Präparation des rupturgefährdeten dünneren, medialen Anteils des PDA verzichtet und damit die Gefahr der intraoperativen Blutung gesenkt. Dies wird aber von anderen Autoren in Frage gestellt³⁸.

Komplikationen

In der Humanmedizin hat sich im Laufe der Jahre die Häufigkeit von auftretenden Komplikationen deutlich reduziert. Die am häufigsten zu verzeichnenden Komplikationen sind Atelektasen, Wundinfektionen, Chylothorax, Hämothorax und Nervenläsionen, insbesondere des Nervus phrenicus und des Nervus laryngeus recurrens^{166,235}. Die Sterblichkeitsrate liegt mit 1%²³⁵ bis 6%¹⁶⁶ sehr niedrig. Eine deutlich höhere Sterblichkeitsrate von 38% findet sich bei unreifen Frühgeburten, bei denen eine chirurgische Ductusligatur vorgenommen wird¹³³. Bei älteren Patienten

wiederum steigt der Schwierigkeitsgrad des chirurgischen Eingriffes, da der Ductus dann zur Fibrosierung und Verkalkung neigt^{161,235}.

Beim Hund dagegen ist die häufigste Komplikation mit einer Häufigkeit von 6 - 11% die intraoperative Blutung^{20,34,38,110,240}. Eine Studie gibt sogar eine Häufigkeit von 17% an². Bei einer intraoperativen Blutung sinkt die Überlebensrate auf 50%³⁸. Weitere beschriebene Komplikationen sind kongestives Herzversagen, Rekanalisierung, Endokarditis, Thromboembolie, Ruptur des Ductus-Aneurysma, Arrhythmien, Herzstillstand, Pneumothorax, Branham-Reflex, Chylothorax, postoperative Pulmonalstenose, Infektionen^{38,240}. Die intraoperative Mortalitätsrate liegt im Bereich von 2 - 8%^{20,34,38,66,109}.

Rekanalisierung

Die Rekanalisierung, das heißt das Wiederauftreten eines Blutflusses durch den Ductus konnte beim Menschen in 3 - 10% der Fälle nach chirurgischer Behandlung des PDA verzeichnet werden^{97,235}. In diesen Fällen kann entweder eine erneute operative Therapie oder, in neueren Studien, eine interventionelle Therapie durchgeführt werden, um einen erneuten Verschluss zu erzielen^{136,171,172}.

Beim Hund liegt die Häufigkeit einer Rekanalisierung mit 1 - 2% deutlich niedriger als beim Menschen^{20,65}. Nach erfolgter Rekanalisierung wird im Rahmen einer Folgeoperation angeraten, den Ductus zu durchtrennen und die Stümpfe zu übernähen^{20,65,66}.

Verschlussrate

Beim Menschen konnte bei 24 - 39% der Patienten nach einer Operation ein Herzgeräusch festgestellt werden^{63,235}. Von diesen waren aber nur circa 10% noch ein systolisch-diastolisches Herzgeräusch²³⁵. Mittels Farb-Doppleruntersuchungen konnte von SORENSEN und Mitarbeiter (1991)²¹⁸ eine relativ hohe prozentuale Häufigkeit (23%) von Restshunts im Zeitraum von 1 bis 13 Monaten nach operativer Ligatur gefunden werden^{156,179}. Deutlich bessere Resultate mit einer Restshuntrate von 3 - 6% konnten nach Verwendung von Mehrfachligaturen erzielt werden^{156,166,179,235}.

Beim Hund zeigten in einer Studie weniger als 10% der Patienten nach operativer Ligatur ein systolisch-diastolisches Herzgeräusch; bei weiteren 25% der Patienten war ein reines Systolikum zu verzeichnen¹⁴⁷. Mittels Farb-Doppleruntersuchungen liegt die Restshuntrate in verschiedenen Studien sehr unterschiedlich zwischen 20%^{147,240} und 45%^{147,240}, mit einem geringen Unterschied zwischen dem Standardverfahren (49%) und der Jackson/Henderson-Methode (38%)²⁴⁰. Niedriger lag die Restshuntrate mit 5% nach Verwendung von Hämoclips⁵⁵.

2.5.3.2 Videounterstützte thorakoskopische Technik

Methodik

1993 wurde in der Humanmedizin erstmals die Möglichkeit einer chirurgischen Korrektur des PDA unter endoskopischer Kontrolle beschrieben^{73,128}. Dazu werden auf der linken Thoraxseite zwei Zugänge von circa 5 mm Größe geschaffen, durch die eine Videokamera und die notwendigen Instrumente in den Thorax eingeführt werden können^{53,128,130}. Zunächst müssen auch bei dieser Methode der Ductus und die Mündungsbereiche in die Aorta und die Pulmonalarterie präpariert werden. Anschließend erfolgt die Platzierung entweder von zwei Titaniumclips¹³⁰ oder von drei Ligaturen⁵³. Die Patienten sollten für diese Art der Therapie ein Mindestkörpergewicht von 2 kg aufweisen^{128,130}.

Beim Hund kam die videounterstützte thorakoskopische Methodik bisher nur in Einzelfällen zum Einsatz²⁷. In dieser Studie wurden drei Hunde mit dieser Technik therapiert. Bei diesen drei Patienten wurden erfolgreich zwei bis drei Titanium Hemostatic-Clips eingesetzt. Die Hunde sollten laut dieser Studie mindestens 7 kg wiegen, und der Durchmesser des Ductus durfte wegen der zur Verfügung stehenden Hämoclips 12 mm nicht übersteigen²⁷.

Komplikationen

Mögliche postoperative Komplikationen sind ein linksseitiger Pneumothorax, ein Chylothorax und eine Traumatisierung des linken Nervus laryngeus

recurrens^{53,128,130}, wobei sich deren Häufigkeit nicht von der offenen Chirurgie unterscheidet^{44,129}.

Verschlussrate

Beim Menschen war ein erfolgreicher Verschluss des PDA mittels Hämoclips in allen Fällen möglich¹³⁰. Mittels Farb-Dopplerechokardiographie konnte eine Restshuntrate von 3% bis 8% ermittelt werden, die restlichen Patienten zeigten einen sofortigen vollständigen Verschluss^{53,128,130}. Bei einem von 38 Patienten verzeichneten LABORDE und Mitarbeiter (1993)¹²⁸ nach ursprünglich vollständigem Verschluss nach 24 Stunden farb-dopplerechokardiographisch einen erneuten Shuntfluss mit wiederaufgetretenem kontinuierlichen Herzgeräusch. Ursache dafür war ein teilweises Abrutschen der Clips, welches in einem zweiten Eingriff erfolgreich korrigiert werden konnte¹²⁸.

In der Arbeit von BORENSTEIN und Mitarbeitern zeigten zwei von drei Hunden in der sonographischen Kontrolluntersuchung einen vollständigen Verschluss²⁷.

2.5.4 Interventionelle Therapie

Der erste Bericht zum interventionellen Verschluss des PDA, das bedeutet ohne Thorakotomie, wurde im Jahre 1967 durch PORSTMANN und Mitarbeiter veröffentlicht¹⁷³.

Seither wurden zahlreiche Systeme mit verschiedenen Formen, Materialien, Führungssystemen und Zugangswegen entwickelt. Diese wurden oftmals in tierexperimentellen Studien an künstlich gelegten Shuntverbindungen^{91,177} getestet und erst im Anschluss daran beim Menschen eingesetzt.

Eine Übersicht über die verschiedenen interventionellen Verschlussysteme wurde 1996 von SHARAFUDDIN und Mitarbeitern²⁰⁷ publiziert. Die Einteilung wurde an Hand technischer Gegebenheiten vorgenommen. Diese Übersicht wurde von GRABITZ (1998)⁸⁹ und SCHNEIDER (2002)²⁰³ aufgegriffen und um die jeweils neuen Systeme ergänzt.

Tabelle 5: Einteilung der interventionellen Verschlussysteme

Kategorie	Verschlussysteme
I Schaum-Pfropf-Verschluss	<p>Porstmann Ivalon Pfropf</p> <p>Abwerfbares Schaumschirmchen</p> <p>BotalloOccluder</p> <p>Monoblock-Occluder</p> <p>Ivalon-Pfropf (SKS-Ductus-Plug)</p>
II Verschluss durch Doppelseitige „Flicken“	<p>Rashkind PDA Occluder System</p> <p>Doppel-Ballon-Verschluss</p> <p>Umgewidmete ASD-Verschlussysteme</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clamshell Septal Occluder - Adjustable Buttoned Device
III Ballondilatierbare Verschlussysteme	<p>Stent-Sleeve Occluder</p> <p>Constricted Stent Occluder</p>
IV Verschluss durch Flussreduktion und/oder Induktion von Thrombosen	<p>Nylon Sack</p> <p>Gianturco-Grifka vascular occlusion device</p> <p>Tulip selbstexpandierender Occluder</p> <p>Amplatzer PDA Occluder</p> <p>Coils mit Polyester Fasern</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gianturco-Coil - Tornado Coil - Replatzierbarer Cook-Coil <p>Coils ohne Polyester Fasern</p> <ul style="list-style-type: none"> - Replatzierbarer pfm-Coil - Mini-Coil - Doppelhelix-Coil - Nitinol-Pfropf - Memory Metall Coil - Coil mit Ivalon-Plug

Erst 1992 begannen MARTIN und Mitarbeiter (1992)¹⁴¹ die Methodik in der klinischen Tiermedizin zu untersuchen. Anschließend kamen zahlreiche Systeme aus der Humanmedizin am Hund zum Einsatz und werden mittlerweile erfolgreich angewendet. Viele der oben genannten Systeme haben aus verschiedenen Gründen das tierexperimentelle Stadium nie verlassen oder wurden nur in kleinen Fallzahlen beim Menschen eingesetzt. Im folgenden Kapitel wird eine kurze Beschreibung zu den für den mittelgroßen PDA wichtigen Kathetersystemen gegeben. Es erfolgt eine ausführlichere Darstellung des Aufbaus und der Funktionsweise des Systems, der Indikation (Form und Größe des Ductus) und der Ergebnisse aus experimentellen und klinischen Studien der Human- und Veterinärmedizin. Die Einteilung der Ductusform erfolgt in der Regel nach KRICHENKO und Mitarbeitern (1989)¹²⁶. Bei den Ausmaßen des Ductus wird zum einen der Durchmesser an seiner engsten Stelle („PDA-Engstelle“) und zum anderen der Durchmesser der PDA-Ampulle angegeben. Anhand seiner Engstelle lässt sich der PDA in drei Gruppen einteilen: Der kleine PDA mit einer Engstelle $\leq 2,5$ mm, der mittelgroße PDA mit einer Engstelle von 2,6 bis 4,0 mm und der große PDA mit einer Engstelle über 4,0 mm. Diese Einteilung wird in der Literatur zum Teil auch mit geringgradig anderen Grenzwerten angegeben^{8,48,105,107,116}. Für die Auswahl des Verschlusssystems ist die Darstellung der Ductusmorphologie und der Ductus-Ausmaße essenziell. Wesentliche Kriterien zur Erfassung des Erfolges bei einem interventionellen Verschluss sind die Häufigkeiten einer erfolgreichen Implantation des Verschlusssystems, eines vollständigen Verschlusses bzw. eines Restshunts und des Auftretens von Komplikationen (Systemabschwemmung, Stenose der linken Pulmonalarterie oder der Aorta durch das Verschlusssystem, Hämolyse am Verschlusssystem).

2.5.4.1 Schaum-Pfropf-Verschlusssysteme

2.5.4.1.1 Porstmann Ivalon-Pfropf

PORSTMANN und Mitarbeiter¹⁷³ führten 1967 den ersten interventionellen PDA-Verschluss mit Hilfe eines Ivalon-Pfropfes durch. Dieser Pfropf besteht aus

Polyvinylalkohol-Schaum (Ivalon[®]) und ist ein konisch geformter Schaumstoffkegel mit internem Edelstahl drahtgestell. Der Pfropf wird für jeden Patienten individuell hergestellt und wird 20 - 40% größer als der minimale Ductusdurchmesser gewählt^{45,121,195,212} und ausgehend von der Arteria femoralis über eine zuvor gelegte arterio-venöse Drahtschlinge implantiert^{45,46,173,174,190,195,212,246}. Ein wesentlicher Nachteil ist die benötigte Größe der Einführbestecke (bis 9,0 mm = 27 F), damit ist diese Methode für kleinere Kinder ungeeignet^{46,174-176,195,212,246}. Weiterhin ist dieses System nicht an ein Führungssystem gekoppelt, wodurch eine Replatzierung nicht möglich ist. Als Voraussetzung zur Benutzung dieses Systems muss die Arteria femoralis einen größeren Durchmesser besitzen als der Ductus, damit der Plug durch das Gefäßsystem bis in den Ductus vorgeschoben werden kann^{121,173,174}. Als gut geeignet erwies sich das System für einen Ductus mit konischer oder zylindrischer Gestalt. Für einen kurzen PDA oder ein aorto-pulmonales Fenster ist der Ivalon-Pfropf auf Grund seiner Länge jedoch nicht zu verwenden^{46,212,246}.

2.5.4.1.2 Abwerfbares Schaumstoffschildchen

1977 wurde von LESLIE und Mitarbeitern¹³² ein abwerfbares Schaumstoffschildchen entwickelt. Dieses besteht aus einem 1,5 cm großen Ivalon Schildchen. Es ist über einen Gewindemechanismus an einem Führungsdraht steuerbar. Es wird wie der Porstman Ivalon-Pfropf transarteriell implantiert. Dafür notwendig ist ein 12 F großer Zugang. Trotz guter Resultate in der experimentellen Studie am Hund¹³² gibt es keine klinische Studie beim Menschen.

2.5.4.1.3 BotalloOccluder

1981 wurde der erste BotalloOccluder im ersten Moskauer Krankenhaus eingesetzt. Auch dieses System ähnelt dem Porstmann Ivalon-Propf. Es besteht aus einem Edelstahlgerüst, das mit Fixierungshaken versehen ist. Dadurch soll eine Dislokation des Occluders verhindert werden. Das Gerüst wird von einem Polyurethan-Schaumpfropf umgeben. Hierbei erfolgt die Implantation transvenös, das heißt über die Vena femoralis. Dafür wird ein 10 F bis 16 F Einführbesteck benötigt¹⁹⁹.

Ein großer Vorteil dieses Systems ist die gezielte Ablösbarkeit über einen einfachen Gewindemechanismus. Als Begrenzung für dieses System gilt eine maximale Engstelle von 10 mm¹⁹⁹. Auch hier limitiert die Größe des Einführbesteckes den Einsatz. So wird ein Mindestalter von 2 Jahren angegeben¹⁹⁹.

2.5.4.1.4 Monoblock-Occluder

Bei dem Monoblock-Occluder handelt es sich um ein temperaturabhängiges System. Es besteht aus dem shape-memory Polymer Polynorbonene. Dieses entfaltet sich bei 37°C allmählich und unter dem Einfluss von 45°C warmem Wasser innerhalb von 10 Sekunden vollständig. In entfaltetem Zustand besteht es aus einer Scheibe mit einem Durchmesser von 8 mm, die pulmonal zu platzieren ist. In die Ductusampulle wird ein Kegel gelegt. Auch hier erfolgt die Implantation transvenös. Dafür benötigt wird eine 12 F Schleuse in der Vena femoralis. Der Monoblock-Occluder wurde in einem in vitro Modell (Great Arteries Model) entwickelt und getestet⁶². Eine klinische Studie gibt es nicht.

2.5.4.1.5 SKS-Ductus-Plug

Der SKS-Ductus-Plug ist aus einem Mittelteil und Federbeinchen aufgebaut. Der Mittelteil besteht aus Platin-Iridium mit aufgesetztem konischen Ivalon-Propf. An diesem Mittelteil sind proximale (pulmonale) und distale (aortale) Federbeinchen mit endständigen Titankugeln befestigt. Eine Fangzange gewährleistet die Steuer- und Ablösbarkeit. Als Auswahlkriterium für die Größe des zu implantierenden SKS-Ductus-Plug gilt, dass der Durchmesser des Verschlusssystems (Größen zwischen 8 mm und 20 mm) immer mindestens doppelt so groß sein sollte wie der ermittelte PDA-Durchmesser⁸⁸. Die Implantation erfolgt transvenös. Dafür benötigt wird ein 8-16 F großes Besteck. Dieses System kam nach einer Erprobungsphase im Tiermodell auch bei einer geringen Anzahl von Humanpatienten zum Einsatz^{88,206}.

2.5.4.2 Verschluss durch doppelseitige „Flicken“

2.5.4.2.1 Rashkind PDA Occluder System (ROS)

1979 wurde der ROS von RASHKIND und CUASO¹⁸⁸ bei einem 3,5 kg schweren Kind eingesetzt. Dieses Verschlusssystem besteht aus einem mit Polyurethan- oder Polyvinyl-Alkoholschaum bespannten Schirmchen aus drei Haken. Es wird transarteriell über eine 8 F Schleuse implantiert. Allerdings verursachten die Haken Probleme bei einer eventuell notwendigen Lagekorrektur, und ein vollständiger Verschluss war oft nicht zu erreichen, so dass es zu Modifikationen des Systems kam¹⁸⁹. Dabei entstanden ist ein Doppelschirmchen, das aus zwei zentral verbundenen Scheiben zusammengesetzt ist. Diese beiden Scheiben werden durch drei bzw. vier Platinarms gebildet, deren Zwischenraum mit Polyurethanschaum ausgefüllt ist. Über eine Öse ist das Schirmchen mit dem Implantationssystem verbunden und kann bei korrekter Lage beider Anteile des Doppelschirmchens von diesem abgelöst werden. Dieses System gibt es in zwei Größen. Abhängig von der Ductusgröße von bis zu 4 mm oder über 4 mm wird ein Schirmchen mit 12 mm bzw. 17 mm verwendet⁷.

Die Implantation erfolgt transarteriell oder transvenös^{7,15,41,42}. Das System bedarf einer Zugangsgröße von 8 F bzw. 11 F. Das limitiert das Körpergewicht der Patienten auf eine Untergrenze von 5 kg^{15,18}. Der Einsatz bei kleineren Kindern und engerem Ductus wurde durch die Entwicklung der Frontladetechnik, bei der lediglich ein Schleusendurchmesser von 6 bzw. 8 F erforderlich ist, möglich¹⁷⁰. Für Patienten mit einer Ductusgröße von über 9 - 10 mm erwies sich das System als nicht geeignet¹⁸.

1991 blieben erste Versuche, dieses System bei zwei Hunden zu implantieren, erfolglos. Als problematisch erwies sich hierbei der für das System zu große Durchmesser des Defektes bei diesen Tieren¹⁴³. In der Folge wurde dieses Kathetersystem lediglich bei drei weiteren Veterinärpatienten verwendet²⁴⁰. In dieser Studie werden allerdings keine weiteren Angaben gemacht, bis auf den Tod eines Patienten durch eine postoperative Blutung an der Arteria femoralis.

2.5.4.2.2 Doppel-Ballon-Verschluss

Der Silicon-Doppelballon wurde 1984 entwickelt²⁴³. Er ist aus zwei getrennten Kompartimenten aufgebaut. Das eine Kompartiment wird aortal platziert und dient als Positionsballon, wohingegen das proximale Kompartiment durch Füllung mit einem schnell aushärtenden Silikon als Verschluss im PDA fungiert. Das System ist steuerbar und wird mit einem dreilumigen 5 F bzw. 6 F Katheter entweder transarteriell oder transvenös appliziert.

Dieses System wurde in einer experimentellen Studie an 21 Hunden mit einem künstlichen Shunt getestet. Zur sicheren Verankerung wurde der Durchmesser des Verschlussballons mindestens 50% größer als der gemessene Shuntdurchmesser gewählt. Eine klinische Studie gibt es nicht.

2.5.4.2.3 Clamshell Septal Occluder

Der Clamshell Septal Occluder wurde ursprünglich für den Verschluss eines Vorhofseptumdefektes entwickelt^{139,191}. Er besteht aus zwei Schirmchen, die sich gegenüberliegen. Diese Schirmchen sind aus je 4 Stahlärmchen zusammengesetzt, die mit einem gewobenen Dacronflicken überzogen sind. Jedes Ärmchen ist im Zentrum des Occluders und in seiner Mitte durch ein Gelenk beweglich, wodurch ein enges Anliegen an die kardialen Strukturen ermöglicht wird^{30,139,191}. Die Implantation erfolgt transvenös über eine 11 F Schleuse. In erster Linie wurde dieses System zum Verschluss eines über 4,0 mm großen Ductus verwendet⁷. Der Einsatz des Clamshell Septal Occluders scheint vor allem bei einem Ductus mit tubulärer Form oder im Falle eines sehr kurzen PDA indiziert zu sein, da diese morphologischen Varianten häufig schwieriger zu verschließen sind³⁰.

2.5.4.2.4 Adjustable Buttoned Device

Auch der Adjustable Buttoned Device wurde ursprünglich zum Verschluss eines Atriumseptumdefektes konzipiert^{181,211} und wurde klinisch auch beim PDA eingesetzt^{138,180,183}. Das Verschlusssystem besteht aus dem „Occluder“, dem „Counter-Occluder“ und dem Platzierungssystem. Der Occluder besteht aus einem

X-förmigen, teflonbeschichteten Drahtskelett, welches zudem mit Polyurethanschaum überzogen ist und aortal platziert wird. Der Counter-Occluder besteht aus einem teflonbeschichteten Strang mit einem rhomboiden Polyurethanschaum und kommt auf der pulmonalen Seite zum Liegen. In dem Zentrum des Counter-Occluders befindet sich ein Gummistück, welches bei der Implantation als „Knopfloch“ für den zentralen Knoten des Occluders fungiert und eine sichere Verankerung innerhalb des PDA gewährleistet^{138,180,183}. Beide Anteile des Systems sind replatzierbar. Die Implantation erfolgt über einen 7 F großen Zugang über die Vena femoralis. Das System kann sich den individuellen Gegebenheiten anpassen. Damit kann es bei verschiedenen Ductusformen, sogar auch bei aorto-pulmonalen Fenstern oder tubulären Ductus angewendet werden^{138,183}.

2.5.4.3 Ballondilatierbare Verschlusssysteme

Zu den ballondilatierbaren Verschlusssystemen zählen der Stent Sleeve Occluder¹⁵⁵ und der Constricted Stent Occluder¹⁵⁷. Beide Systeme kamen bisher nur in tierexperimentellen Studien zum Einsatz und sollen aus diesem Grund hier nicht näher erläutert werden.

2.5.4.4 Verschluss durch Flussreduktion und/oder Induktion von Thrombosen

2.5.4.4.1 Nylon Sack

Der Nylon Sack hat eine konische Form und ist 2,0 cm lang mit einem Durchmesser von 1,3 cm. Er wird über einen 10 F Zugang appliziert. Als Verankerungsmechanismus besteht er an seinem distalen Ende aus einem Querdraht (1,5 cm lang und 0,7 mm im Durchmesser). Durch das Einführen eines Drahtes in den Nylon Sack erhält dieser seine endgültige Form. Dadurch wird diesem System ermöglicht, sich verschiedenen Ductuskonfigurationen anzupassen¹⁴⁰. Es wird transarteriell

implantiert. Dieses System fand bisher nur Einsatz in der experimentellen Implantation bei 10 Hunden¹⁴⁰.

2.5.4.4.2 Gianturco-Grifka vascular occlusion device (GGVOD)

Dieses Verschlussystem besteht ebenfalls aus einem Nylonsack. Auch hier wird der Nylonsack über einen endoffenen Katheter mit einem modifizierten 0,025 inch Führungsdraht⁹¹ ausgefüllt. Dieses an einem Tiermodell entwickelte System wird transvenös über einen 8 F Zugang implantiert^{61,93}. Das System ist replatzierbar und kann mechanisch von dem endoffenen Katheter abgekoppelt werden. Der zu implantierende Nylonsack muss mindestens 0,5 bis 2,0 mm größer sein als der PDA-Durchmesser. Das System ist in vier Größen erhältlich (3 mm, 5 mm, 7 mm und 9 mm)^{61,93}. Ein Vorteil dieses Systems ist sein Anpassungsvermögen an die verschiedenen Ductusformen⁹³, hier vor allem bei einem tubulären Ductus⁶¹. Als limitierende Faktoren bei der Implantation des GGVOD sind zu nennen, dass die PDA-Ampulle eine ausreichende Länge aufweisen muss, um dieses System einbringen zu können, was den Einsatz im Falle eines PDA Typ B ausschließt. Als weitere Limitation ist zu nennen, dass eine relativ große Schleuse (8 F) in den PDA eingebracht werden muss⁹³. Dieses interventionelle Verschlussystem wurde beim Hund bisher nur in einem Fall eingesetzt⁹². Bei diesem Patienten kam es zu einem sofortigen komplikationslosen vollständigen Verschluss des PDA⁹².

2.5.4.4.3 Tulip selbstexpandierender Occluder

Dieses System besteht aus einem sich selbst entfaltenden konisch geformten Edelstahldrahtgeflecht mit vier aus dem Drahtgeflecht hervorgehenden Verankerungshaken. Es wurde bisher nur am Hundemodell getestet. Die Implantation erfolgt transvenös durch einen 6 F Teflon Katheter¹⁷⁷. Das System ist ablösbar¹⁷⁷. Ein Nachteil bildet hier die Länge des Systems, wodurch die am proximalen Ende gelegene Schraube (Gewinde) deutlich in der Pulmonalarterie zu liegen kommen kann¹⁷⁷. Eine klinische Studie gibt es nicht.

2.5.4.4.4 Amplatz-PDA-Occluder = Amplatz Duct Occluder (ADO)

Der ADO wurde im Tierexperiment am Hund erprobt²⁰⁷. Er besteht aus einem sich selbst entfaltenden Nitinoldrahtgeflecht (0,004 inch) in Form eines zylindrischen Rahmens mit einem flachen Verankerungskranz an seinem aortalen Ende. Das Innere des Drahtgeflechtes ist zur Gerinnungsaktivierung mit Polyesterfasern versehen^{145,207,228}. Vor der Implantation wird der ADO über ein kleines Gewinde an der pulmonalen Seite mit dem Führungsdraht verbunden. Die Implantation erfolgt transvenös über eine 5 bis 8 F Schleuse. Anschließend wird das System an seinem Führungsdraht verankert, in die Schleuse eingeführt und bis zu ihrem distalen Ende vorgeführt. Nach Freisetzen des Verankerungskranzes wird die Schleuse zurückgezogen, bis dieser dem aortalen Ende der Ductusampulle ansitzt. Dann wird die Schleuse weiter zurückgezogen, bis der restliche Anteil des Amplatz-PDA-Occluders den Ductus ausfüllt. Vor der endgültigen Freisetzung und Ablösung erfolgt eine Kontrastmittelinjektion in die Aorta descendens, um den korrekten Sitz des Devices zu beweisen^{145,228}. Der Durchmesser des ADO sollte 1 - 2 mm größer gewählt werden als der angiographisch gemessene minimale PDA-Durchmesser^{124,207}. In einer anderen Studie¹⁹ wurde das Auswahlkriterium auf mindestens 2 mm erhöht. Alternativ wurde das System auch gleich groß wie der mittels Ballonkatheter geblockte PDA-Innendurchmesser ausgewählt²²⁸. Dieses System wurde besonders bei Patienten mit mittelgroßem bis großem PDA^{28,68,144} eingesetzt. Durch seine Nitinol-Grundstruktur wird diesem System die Anpassung an eine große Zahl verschiedener Ductusformen erlaubt²⁰⁷. Dadurch wird der Einsatz auch bei schwierigen Ductusformen, wie einem tubulären Typ C, ermöglicht²²⁸. Problematisch stellt sich jedoch der Einsatz im Falle eines Typs B dar, da hierbei die Gefahr einer aortalen bzw. pulmonalen Protrusion besteht¹⁰⁸. Allerdings ist auch in diesem Fall eine erfolgreiche Implantation beschrieben²²⁸. Beim Hund kam der ADO inzwischen mehrfach klinisch zum Einsatz, wobei insbesondere Patienten mit einem großen PDA mit diesem System therapiert wurden^{83,84,214}. Die Implantation des Verschlusssystems erfolgt transvenös über einen 5 bis 6 F großen Zugang^{83,84,214}. Es gelten verschiedene Auswahlkriterien für dieses System. In einer Studie wurde der aortal gelegene Anteil des Systems 20 - 30% größer gewählt als der angiographisch

ermittelte Ampullendurchmesser²¹⁴. In einer anderen Studie dagegen musste der ADO mindestens 2 mm größer sein als die ermittelte PDA-Engstelle⁸⁴. Erfolgreich zum Einsatz kam der Amplatz Duct Occluder in der bisher größten Studie²¹⁴ an 23 Hunden mit einer gemessenen Engstelle zwischen 2,0 und 8,5 mm. In einer anderen Studie⁸⁴ wird die Implantation bei fünf Hunden bis zu einer gemessenen Größe von 10 mm beschrieben, wobei hier genaue Angaben zu der durchgeführten Angiographie fehlen. Als Ausschlusskriterium gilt ein Körpergewicht von weniger als 3,0 kg²¹⁴. Bei 21/23 Patienten gelang eine sichere Applikation²¹⁴. Als Ursache für die beiden fehlgeschlagenen Applikationen sind persönliche Fehler bei der Implantation aufgeführt. Bei 65% der erfolgreichen Implantationen konnte ein sofortiger vollständiger Verschluss angiographisch dokumentiert werden. Das größte Problem dieses Systems sind die hohen Kosten, die einen Routineeinsatz in der Veterinärmedizin unmöglich machen⁸³.

2.5.4.4.5 Amplatz Canine Duct Occluder (ACDO)

Der ACDO wurde speziell für den Einsatz bei Hunden entwickelt¹⁵⁸. Er besteht, genauso wie das humanmedizinische Äquivalent, aus einem sich selbst entfaltenden Nitinoldrahtgeflecht in Form eines taillierten Gebildes mit einer flachen pulmonalen Scheibe und einer kuppelförmigen Seite, die in der Ductusampulle zu liegen kommt. Im Gegensatz zum ADO finden sich bei diesem System keine Polyesterfasern zur Aktivierung der Gerinnung. Dafür ist das System aus 2-3 Lagen (bestehend aus jeweils 144 eng verwebten 0,0015 bis 0,003 inch-Durchmesser Drähten) zusammengesetzt. Vor der Implantation wird der ACDO über ein kleines Gewinde an der aortalen Seite mit dem Führungsdraht verbunden. Die Implantation erfolgt transarteriell über eine 4 bis 9 F Schleuse. Das System wird an seinem Führungsdraht verankert, in die Schleuse eingeführt und bis zu ihrem distalen Ende in den Pulmonalarterienstamm vorgeführt. Nach Freisetzen der pulmonalen Scheibe wird die Schleuse zurückgezogen, bis die Scheibe dem pulmonalen Ende der Ductusampulle ansitzt. Anschließend wird die Schleuse weiter zurückgezogen, bis sich der restliche Anteil des ACDO in der Ductusampulle geöffnet hat. Dies erfordert in einigen Fällen ein vorsichtiges Vorwärtsschieben der Schleuse, um mehr Druck

auf die aortale Seite ausüben zu können, damit sich die Kuppelform dieser Seite ausbilden kann. Vor der endgültigen Freisetzung und Ablösung erfolgt eine Kontrastmittelinjektion über die Implantations-Schleuse, um den korrekten Sitz zu überprüfen. Der Durchmesser des ACDO sollte circa doppelt so groß sein wie der angiographisch gemessene minimale PDA-Durchmesser¹⁵⁸. Allerdings wird in den Studien eine große Schwankung des Vergrößerungsfaktors angegeben (1,5 bis 2,7)^{158,159}. Eine Verschlussrate von 94% konnte mittels ACDO erreicht werden¹⁵⁹. Das beschriebene Mindestkörpergewicht der Patienten beträgt 3 kg¹⁵⁹. Eine aktuelle Studie über den Einsatz des ACDO beim Hund konnte retrospektiv 41 Patienten auswerten⁸⁵. Bei einem Patienten konnte dieses Device nicht implantiert werden, da die dafür nötige Schleuse nicht in die Femoralarterie eingebracht werden konnte. Die restlichen 40 Patienten wurden erfolgreich mit einem ACDO therapiert. Hierbei wurde das passende Device mit einem Vergrößerungsfaktor von 0,8 bis 3,0 (median 1,9) ausgewählt. Ein angiographischer Kompletverschluss konnte bei 69% (27/39) erreicht werden. Am ersten Tag nach Intervention zeigten alle 40 Patienten einen vollständigen Verschluss in der echokardiographischen Untersuchung.

2.5.4.4.6 Coils mit Polyesterfasern

2.5.4.4.6.1 Gianturco-Coil

Gianturco-Coils sind rostfreie Edelstahlspiralen mit Polyesterfasern. Diese werden seit 1975 dazu verwendet, arterio-venöse Fisteln, Kollateralgefäße oder Gefäßmissbildungen zu verschließen⁷⁹. Ein Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus mit Hilfe von Gianturco-Coils wurde 1992 das erste Mal vorgenommen⁴⁷. Der Gefäßverschluss über die Implantation des Coils erfolgt über zwei Mechanismen. Zum einen erfolgt durch das eingeführte Material eine mechanische Obstruktion, zum anderen kommt es durch die an dem Coil befestigten Polyesterfasern zu einer Gerinnungsaktivierung und damit zu einem thrombotischen Verschluss. Der dabei entstehende Thrombus wird später durch Kollagengewebe ersetzt und auf beiden Seiten von Intimagewebe bedeckt. Ursprünglich wurden Coils mit einer Stärke von 0,038 inch verwendet. Zur Implantation dieser Coils war ein 5 F

(später 4 F) Implantationskatheter erforderlich. Verfügbare Durchmesser und Längen liegen zwischen 3 und 15 mm bzw. 4 und 15 cm. In ersten Arbeiten wurden die freien Coils transarteriell implantiert. Der Coil wurde dafür in gestrecktem Zustand in den endoffenen Implantationskatheter bis an dessen Spitze eingebracht. Anschließend wurde der Katheter ausgehend von der Arteria femoralis über die Aorta descendens durch den Ductus bis in die Pulmonalarterie vorgeführt. Mit Hilfe eines Führungsdrahtes in dem Coil wurde maximal eine Windung in der Pulmonalarterie und die restlichen Windungen nach Rückzug des Katheters in die Ductusampulle freigesetzt^{47,136,208}. In späteren Arbeiten wurde dann eine transvenöse Implantationstechnik beschrieben¹⁰³. Gemäß den frühen Untersuchungen von LLOYD und Mitarbeitern¹³⁶ sollte der Durchmesser der Drahtspirale mindestens doppelt so groß wie die angiographisch gemessene Engstelle sein. Die Länge des Coils sollte mindestens 3 Windungen zulassen⁹⁵. In den meisten Studien wird die sogenannte „Multiple-Coil-Technik“ angewendet, d.h. es werden so lange mehrere Coils nacheinander appliziert, bis ein vollständiger oder fast vollständiger angiographischer Verschluss erzielt worden ist^{86,208}. Ursprünglich wurde der Gianturco-Coil (0,038 inch) bei kleinen und mittelgroßen (bis 4,0 mm) Ductus implantiert^{184,210}. Als besonders geeignet erwies sich hierbei ein konisch ausgebildeter PDA¹²⁶. Ein Nachteil zeigt dieses System darin, dass es sich um freie Coils handelt, die nach Beginn der Freisetzung weder in ihrem Sitz noch in ihrer Position veränderbar sind^{47,136}. Weiterhin ist die anatomische Form des PDA für die Implantation der freien Coils entscheidend. Aus diesem Grund wurden zahlreiche Modifikationen des Implantationsvorganges erprobt^{56,86,111,127,217}. In den meisten Fällen erging hierbei der Versuch der Fixation des Coils während der Implantation, um dadurch eine bessere Kontrolle während des Eingriffes zu erreichen und die Spirale bei inkorrekt Position wieder entfernen zu können. Der erste Versuch in diese Richtung bestand in der Verwendung einer transvenös eingeführten Fangschlinge („snare-catheter“), um den arteriell applizierten Coil „einzufangen“^{111,113,217}. Bei korrekter Positionierung des Coils kann die Spirale wieder freigegeben werden. Der große Vorteil dieser Technik liegt darin, dass vor der Coil-Freisetzung die korrekte Lage mittels angiographischer Kontrolle überprüft

werden kann. Weiterhin besteht bei der Multiple-Coil-Technik die Möglichkeit, den ersten Coil bis zum Ende der Prozedur fixieren zu können. Eingesetzt wurde diese Modifikation der Coil-Implantation vor allem bei PDA-Dimensionen mit einer Engstelle von über 3,0 mm. Die Nachteile dieser Methode sind die Schwierigkeit, lediglich die letzten 3 - 4 mm des zu applizierenden Coils zu erfassen und die Schlinge ohne Änderung der Coil-Position wieder abzulösen. Des Weiteren kann sich der Coil bei einer eventuell erforderlichen Entfernung in der Trikuspidalklappe oder Femoralvene verfangen. Ein weiterer Versuch zur besseren Fixierung des Coils während der Implantation wurde durch einen temporären Verschluss des PDA mit einem Ballonkatheter unternommen. Allerdings erwies sich diese Methode als nicht sicher, da es dennoch zu Abschwemmungen des Coils in die Aorta oder Pulmonalarterie kommen konnte^{56,86}.

Als weitere Möglichkeit zur Coilsteuerung wurde die hitzebedingte Verengung der Spitzenöffnung des Implantationskatheters beschrieben¹²⁷, die sich aber auch nicht durchsetzen konnte.

Die häufigste Methode zur besseren Fixierung des Coils ist der Einsatz einer Biopsiezange^{100,112}. Dieses Verfahren wurde zunächst für die unten aufgeführten stabileren (0,052 inch) Coils entwickelt und dann auf die 0,038 inch-Coils übertragen. Ein Nachteil ist, dass dafür ein etwas größerer Implantationskatheter (6 bis 7 F) notwendig wird.

Zur Implantation der Gianturco-Coils auch bei großen Ductus wurden weitere Modifikationen geprüft. Eine davon ist die simultane Applikation von zwei Coils über verschiedene Zugänge; dies führt durch die gegenseitige Fixierung in der Ductusampulle zu einem verbesserten Implantationserfolg beim großen PDA (> 4,0mm)¹⁰⁴. Als wesentliches Kriterium zur Verbesserung zeigte sich die Einführung stabilerer (0,052 inch) Coils^{94,165}. Dieses Verfahren wurde später durch die Applikationstechnik mit Biopsiezange optimiert⁹⁴. Diese Coils können sowohl transvenös als auch transarteriell über einen 6 bis 7 F Zugang implantiert werden. Der Coil-Durchmesser wird 1,8 bis 2,2 Mal größer als der minimale PDA-Durchmesser gewählt. Im Idealfall ist der Durchmesser der Spirale kleiner als der

Durchmesser der Ductusampulle oder aber äquivalent⁹⁴. Die 0,052 inch-Coils sollten eine Länge von mindestens 3 bis zu 5 Windungen besitzen⁹⁴. Nachteil dieses neueren Coils ist die erhöhte Steifigkeit, die sich vor allem bei der Entfernung nach einer Abschwemmung als Problem herausstellte⁹⁴.

Ab 1995 wurden die Gianturco-Coils auch für die interventionelle Behandlung des PDA beim Hund eingesetzt^{148,216} und sind seither in den meisten tiermedizinischen Arbeiten verwendet worden^{48,74,75,108,142,148,150,198,216}. Hier wurden in der Regel die Coils mit 0,038 inch implantiert¹⁵⁰. Der Verschluss wurde sowohl transvenös als auch transarteriell meist mit Hilfe eines 5 F Katheters vorgenommen^{74,75,148,150,198,216}. Später wurden dann auch 0,025 inch-Coils durch einen 3 F Katheter oder die mit einer Biopsiezange fixierten 0,052 inch-Coils durch eine 6 F Schleuse oder einen 8 F Katheter angewendet. Analog zur Humanmedizin wurde der Durchmesser der zu implantierenden Spirale mindestens doppelt so groß wie die angiographisch ermittelte PDA-Engstelle gewählt^{74,151} und eine Coil-Länge von mindestens drei Windungen vorgeschlagen⁷⁴. Auch in der Veterinärmedizin kam meistens die Multiple-Coil-Technik zum Einsatz^{75,150,198}. 1999 wurde die erste größere Studie zur Verwendung von Gianturco-Coils beim Hund vorgestellt¹⁵⁰. Hierbei konnte bei 37/43 Hunden die sichere transarterielle Applikation von bis zu sieben Coils der Stärke 0,038 inch gezeigt werden. Der minimale Ductusdurchmesser bei den erfolgreich behandelten Hunden lag im Bereich von $2,5 \pm 0,9$ mm, wobei hiervon 60% einen vollständigen primären Verschluss aufwiesen. Die Patienten, bei denen keine zuverlässige Applikation möglich war, hatten meistens einen großen PDA ($5,4 \pm 2,5$ mm) oder eine tubuläre Ductuskonfiguration. In einer weiteren Studie mit größeren Patientenzahlen (37 Hunde)⁷⁵ kamen sowohl freie als auch ablösbare Coils zum Einsatz, wobei eine genaue Differenzierung nicht angegeben wird. Auch beim Hund wurden verschiedene Modifikationen des Implantationsablaufes versucht, um die Embolisationsrate zu minimieren und eine optimale Coil-Position zu erzielen. FOX und Mitarbeiter (1998)⁷⁴ verwendeten die oben beschriebene Fangschlingen-Methode bei zwei Hunden mit einem kleinen PDA (Engstelle von ca. 2,0 mm) und berichteten bei einem Fall von Problemen bei der Freisetzung des Coils, die nur durch transarteriellen Einsatz einer zweiten Fangschlinge zu lösen waren.

SAUNDERS und Mitarbeiter (1999)¹⁹⁸ nutzten die Ballon-Occlusions-Technik, um bei zwei Hunden einen großen (10 und 16 mm), tubulär ausgebildeten PDA zu behandeln.

2.5.4.4.6.2 Platin Tornado Coil

Bei den Tornado Coils handelt es sich ebenfalls um freie, mit Fasern besetzte Spiralen. Der Unterschied zu den Gianturco-Coils liegt in der Form dieser Drahtspiralen. So besitzen diese einen sich verjüngenden Windungsdurchmesser, der eine verbesserte Anpassung an das zu verschließende Gefäß bewirken soll.

Dadurch, dass sie aus Platin gefertigt sind, haben sie eine geringere Stabilität als Edelstahl-Coils gleicher Stärke (0,035 – 0,038 inch). Zur Therapie des PDA beim Menschen wurde diese Coil-Art bisher einmal verwendet²²¹. Dabei erfolgte die transarterielle oder transvenöse Implantation mit Hilfe einer Biopsiezange und eines 5 F Katheters. Es wurden insbesondere der kleine und der mittelgroße PDA mittels Multiple-Coil-Technik therapiert²²¹. Zur Verwendung dieser Coils gibt es in der Veterinärmedizin lediglich eine Publikation¹⁹⁸. In dieser werden zwei Hunde mit multiple-Coil-Technik therapiert. Bei einem dieser beiden Patienten wurde eine Kombination mit Amplatz Occluder gewählt¹⁹⁸.

2.5.4.4.6.3 Replatzierbarer Cook-Coil (Cook Detachable Coil)

Als Weiterentwicklung des Gianturco-Coils ist der replatzierbare (oder ablösbare) Cook-Coil entstanden. Bei diesem handelt es sich um eine Edelstahlspirale ebenfalls mit Polyesterfasern und einer Stärke von 0,038 inch. Ein wesentlicher Unterschied besteht darin, dass dieser Coil eine höhere Sicherheit durch Fixierung an einem Führungssystem aufweist^{3,41,233,236}. Weiterhin besteht er aus einer größeren Windungsanzahl mit 3 bis 5 Windungen. Anfänglich gab es diese Coils mit 3, 5 und 8 mm, inzwischen auch mit 6,5 mm Windungsdurchmesser. Die Auswahlkriterien entsprechen denen des Gianturco-Coils. So wird hier auch der Coil implantiert, dessen Windungsdurchmesser mindestens das Doppelte des minimalen PDA-Durchmessers beträgt^{3,41}. Durch maximal 3 Umdrehungen wird der Coil vor dem

Einbringen in einen 4 bis 5 F Katheter an das Gewinde des Implantationssystems fixiert^{3,236} und durch Vorführen des Innendrahtes (Seele) gestreckt. Anschließend wird der Coil in dieser Form bis an das Ende des Führungskatheters gebracht. Durch Verschieben des Führungsdrahtes bei gleichzeitigem Rückzug der Seele im Gefäß spiralisiert der Coil in seine ursprüngliche Form. Die Implantation kann sowohl transvenös als auch transarteriell erfolgen^{3,5,28,41,171}. Ein Vorteil der transarteriellen Implantation ist die verhältnismäßig einfachere Sondierung eines sehr klein ausgebildeten Ductus²⁸. Im Falle einer transarteriellen Technik werden zunächst ein bis maximal zwei Windungen auf der pulmonalen Seite platziert und die verbleibende Windungszahl anschließend in der Ductusampulle freigesetzt^{41,171}. Bei der transvenösen Applikation werden die erforderlichen Windungen in der Aorta freigegeben und anschließend bis zur Engstelle des PDA zurückgezogen. Erst nach Überprüfung der korrekten Positionierung dieser Windungen in der PDA-Ampulle werden die restlichen Windungen auf der pulmonalen Seite platziert^{3,98,233}. Unabhängig vom Zugangsweg wird der Coil nach Erreichen der korrekten Position durch Drehung des Führungssystems abgelöst. Auch bei diesem Coil-Typ wird meistens die Multiple-Coil-Technik angewendet^{3,171,236}. Zur sogenannten Single-Coil-Technik wurden kürzlich zwei humanmedizinische Arbeiten veröffentlicht^{31,116}. Prinzipiell kann das System für den kleinen bis mittelgroßen PDA eingesetzt werden. Die obere Grenze der PDA-Engstelle variiert zwischen den verschiedenen Arbeitsgruppen ($< 4,0 \text{ mm}^{50}$, $< 4,2 \text{ mm}^{171}$). Eine andere Arbeitsgruppe⁴¹ setzte ihre Obergrenze bereits bei 3,0 mm. Wiederum andere applizieren ab einem Ductusdurchmesser von mehr als 3,0 mm simultan zwei oder drei Coils gleichzeitig^{5,10}. Wegen der geringen Zugangsgröße sind die ablösbaren Cook-Coils auch für den Einsatz bei kleinen Kindern und Säuglingen geeignet^{41,98}. Als limitierender Faktor für diesen Coil gilt lediglich die Ductus-Form. So kann der Typ B („window-type“) ein Problem bei der Implantation bedeuten^{3,107,233}.

In der Veterinärmedizin wurden diese ablösbaren Cook-Coils kurz nach den freien Gianturco-Coils eingeführt²⁰¹. In der Regel werden hier kommerziell erhältliche Coils mit 5 bzw. 8 mm, seltener mit 3 mm Durchmesser und 3, 4 und 5 Windungen verwendet^{69,75,82,84,201,219,239}. Appliziert werden diese Coils in der Veterinärmedizin

bisher meist transarteriell über die Arteria femoralis^{75,82,84,219,223,239}. Nur in Einzelfällen erfolgt die Implantation transvenös über die Vena femoralis^{21,69,201}. Als Zugang dient in der Regel ein 5 F Katheter. Es wird entweder die Single-Coil-Technik^{21,82,201,223} oder, in Abhängigkeit vom Auskultations- oder Angiographiebefund, die Multiple-Coil-Technik angewendet^{69,75,84,219,239}. Auch hier gelten dieselben Auswahlkriterien wie für die Gianturco-Coils; so sollte der Coil-Windungsdurchmesser immer mindestens dem doppelten Durchmesser der PDA-Engstelle entsprechen^{82,84}. Entgegen dieser Empfehlung konnten ein singulärer bzw. zwei ablösbare Drahtspiralen mit einem Windungsdurchmesser von lediglich 8 mm bei einzelnen Hunden mit einem minimalen PDA-Durchmesser von 4,4 mm bis 5,0 mm zuverlässig implantiert werden^{69,223,224}. In einer Arbeitsgruppe²¹⁹ wurde die Grenze für die Implantation eines 8 mm Coils schon bei einer gemessenen Engstelle von 2 mm gesetzt, während unterhalb dieser Größe der Einsatz eines 5 mm Coils erfolgte. Die Wahl der Windungszahl (drei bis fünf) erfolgte nach der Länge des entsprechenden PDA²¹⁹. In zwei Studien werden Probleme bei der Verankerung dieser Coils im PDA beschrieben^{84,219}. Bei beiden zeigten sich diese Implantationsprobleme bei einer Engstelle von über 5,0 mm Engstelle. Diese Patienten wurden daraufhin chirurgisch^{84,219} oder mit freien Coils⁸⁴ therapiert. Die Single-Coil-Technik erwies sich beim Hund als 100% effektiv beim kleinen PDA, zeigt jedoch beim mittelgroßen PDA eine Restshuntrate von 50% in den Langzeitkontrollen¹⁰⁶. Durch Erhöhung der Windungszahl auf 8 bzw. 10 kann diese Restshuntrate auf 30% gesenkt werden²⁰⁰.

2.5.4.4.7 Coils ohne Polyesterfasern

2.5.4.4.7.1 Replatzierbarer pfm-Coil (Duct Occluder pfm)

Bei dem replatzierbaren pfm-Coil handelt es sich um eine Drahtspirale aus Edelstahl ohne thrombogene Fasern. Eine Besonderheit dieses Coils ist seine höhere Steifheit. Es gibt zwei verschiedene Form-Varianten. Der „Standard“-Coil stellt eine Sanduhrform dar. Der „S-reinforced“-Coil hingegen zeigt eine konische Form. Ziel der Entwicklung dieses Coils war es, einen Coil herzustellen, der sich den

entsprechenden PDA-Formen besser anpassen kann, um eine höhere Stabilität während und nach der Implantation zu erzielen¹⁵⁴. Der „Standard“-Coil wird aus einem 0,17 mm starken Edelstahldraht gefertigt, während der „S-reinforced“-Coil aus einem etwas dickeren Edelstahldraht mit 0,20 mm besteht und am distalen Ende über eine Länge von zwei bis drei Windungen doppelt gewickelt ist, wodurch eine erhöhte Steifigkeit erreicht wird. Durch diese gesteigerte Steifigkeit wird eine bessere Stabilität auch beim großen PDA^{28,154} bewirkt. Beide Systeme werden transvenös über einen 4 bis 5 F Zugang appliziert. Das System ist über eine Art Schnappverschluss mit dem Führungsdraht verbunden und dadurch steuerbar. Ein Innendraht („Seele“) ermöglicht die Streckung des Coils vor der Implantation^{131,154,232}. Die Auswahlkriterien für den entsprechenden Coil richten sich zum einen nach dem Durchmesser des Mittelteils (Ampullendurchmesser)²³² und zum anderen nach der aortalen Mündung¹⁵⁴ der Ductusampulle.

Eine Weiterentwicklung vor allem für den Verschluss des großen PDA stellt der aus einer Nickel-Titanverbindung hergestellte **Nit-Occlud-Coil** dar. Er ähnelt von der Grundkonzeption dem Duct-Occluder und wird auch über einen 4 bis 5 F Zugang implantiert. Erhältlich ist dieser als Nit-Occlud-Flex (flexibler Coil für den kleinen PDA), als Nit-Occlud-Medium (reinforced Coil für den mittelgroßen Ductus), als Nit-Occlud-Stiff (reinforced Coil für den mittelgroßen bis großen PDA), sowie als Nit-Occlud-Double-Disk (für ein aortopulmonales Fenster). Einen wesentlichen Unterschied zu seinem Vorgänger bildet die steifere, kompakte Coil-Konfiguration. Ebenso wie sein Vorläufermodell besitzt auch dieser Coil keine Polyesterfasern⁴⁹.

In der Veterinärmedizin wurde dieses System bisher nur bei zwei Patienten¹⁴² implantiert. Allerdings liegen in dieser Publikation keine differenzierten Daten vor. Es wird nur die erfolgreiche Implantation bei beiden Hunden dokumentiert.

2.5.4.4.7.2 Mini-Coil

Bei dem Mini-Coil handelt es sich um eine doppelkonusförmige Edelstahlschleife (0,018 inch) mit einem maximalen Außendurchmesser von 4 bis 6 mm. Dieses System wird transvenös implantiert. Der wesentliche Vorteil dieses Systems liegt

darin, dass zur Implantation ein sehr kleinen Zugang (3 F) benötigt wird^{87,89}. Mittels Innendraht wird der Coil gestreckt und nach korrekter Positionierung von seinem Führungssystem abgekoppelt. Der Einsatz außerhalb der tierexperimentellen Studien^{87,89} ist bisher nicht beschrieben.

2.5.4.4.7.3 Doppelhelix-Coil

Der Doppelhelix-Coil ist eine doppelkonusförmige Spirale ohne thrombogene Fasern, bei der bestimmte Anteile durch Ineinanderdrehen zweier Drahtspiralen versteift wurden⁹⁰. Die Implantation erfolgt transvenös über einen 4 bis 5 F Zugang. Durch die erhöhte Steifigkeit, die großen verfügbaren Außendimensionen (bis 12,0 mm) und die hohe Windungsanzahl (8-12 Windungen) ist dieses System vor allem für den Verschluss des großen PDA geeignet. Ein Vorteil dieses Systems ist die vorhandene Steuerbarkeit des Coils⁹⁰. Zum Einsatz kamen diese Spiralen bisher im Tierexperiment bei Schaflämmern⁹⁰ mit künstlich offengehaltenem Ductus arteriosus.

Der Einsatz bei Hunden mit einem großen PDA (> 4 mm) führte durch die hohe Steifigkeit zu einer sicheren Implantation, allerdings lag die Langzeitverschlussrate bei Kombination mit Polyesterfasern bzw. Kollagengewebe nur bei 71 bzw. 67%¹².

2.5.4.4.7.4 Nitinol-Pfropf

Bei dem Nitinol-Pfropf handelt es sich um einen doppelkonusförmigen Coil. Durch Einlage von drei vorgeformten Nitinolkerndrähten wird eine erhöhte Steifheit erreicht. Dieses System wird transvenös über einen 5 F Zugang implantiert. Durch die erhöhte Stabilität wird insbesondere der Einsatz bei großen Ductus ermöglicht. Die steuerbare Spirale wird in Größendimensionen von 6 bis 12 mm verwendet⁸⁹. Ebenso wie der Doppelhelix-Coil kam dieses System bisher nur im Tierexperiment zum Einsatz⁸⁹.

2.5.4.4.7.5 Memory-Metall-Coil

Der Memory-Metall-Coil besteht aus einem Nickel-Titan-Material ohne thrombogenes Material. Es wird transarteriell implantiert und nimmt temperaturabhängig (> 17,0°C)

eine Sanduhrform ein. Die Implantation des steuerbaren Systems mit einem maximalen Windungsdurchmesser von 10 mm erfolgt über einen 7 F Zugang¹³⁵. Das System wurde bisher nur tierexperimentell eingesetzt.

2.5.4.4.7.6 Coil mit Ivalon-Plug

Der Coil mit Ivalon-Plug besitzt an einem Ende einen ca. 7 bis 8 mm großen Ivalon-Schwamm. Im Tierexperiment wurde das System über einen 8 F Zugang in Arterien und arterio-venöse Fisteln²⁴⁹ implantiert. Ein klinischer Einsatz ist bisher nicht beschrieben.

2.5.4.5 Komplikationen nach interventionellem PDA-Verschluss

2.5.4.5.1 Abschwemmung

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen beim interventionellen PDA-Verschluss ist die Abschwemmung des Implantates in die arterielle oder pulmonale Strombahn. In humanmedizinischen Studien ist diese Komplikation bei nahezu allen Kathetersystemen beschrieben. Das Risiko einer Abschwemmung ist von verschiedenen Faktoren abhängig: verschiedene Implantateigenschaften, wie Stabilität, relative Größe sowie Ablösbarkeit. Merkmale des Ductus, wie Ductusform und Ductusgröße sind ebenso entscheidend. Von System zu System ist die Abschwemmungsrate unterschiedlich, liegt aber in der Gesamtheit zwischen 0% und 16%^{19,77,95,107,131,145,162,171,182,232}. Bei Vergleich freier und ablösbarer Coils miteinander, weisen die freien Coils ein erhöhtes Abschwemmungsrisiko auf. Dieses erhöhte Abschwemmungsrisiko steigt mit steigendem minimalen PDA-Durchmesser⁷⁷. Im Falle einer Abschwemmung wird die Entfernung des abgeschwemmten Systems angeraten. Diese kann kathetergestützt erfolgen. In einigen Fällen ist aber auch eine chirurgische Entfernung notwendig.

In der Veterinärmedizin ist die Abschwemmung des Verschlussystems für den Hund beschrieben, wobei es sich hier, mit Ausnahme eines ADO²¹⁴, ausschließlich um Coils handelte^{48,75,142,150,219}. Eine Entfernung des abgeschwemmten Systems wurde hier nur zum Teil vorgenommen^{75,142,150}, vor allem bei einer Embolisation in

die Aorta. In anderen Studien verblieben die Spiralen aber auch an Ort und Stelle^{150,196}.

In einer Arbeitsgruppe wurde mit Hilfe von szintigraphischen Untersuchungen die Lungenperfusion nach einer pulmonalen Abschwemmung untersucht. Dabei konnten zwar Perfusionsdefekte in der Lunge festgestellt werden, allerdings zeigten die Patienten weder eine kurz- noch eine langfristige klinische Beeinträchtigung¹⁹⁶.

2.5.4.5.2 Rhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen zählen im Rahmen eines Herzkathetereingriffs zu den häufigsten Komplikationen. Beschrieben sind sie sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin. Die Ursache für das Auftreten der Herzrhythmusstörungen sind Kontakte der verwendeten Katheter mit dem empfindlichen Endokardium. Verursacht werden können sowohl atriale als auch ventrikuläre Extrasystolen oder transiente Tachykardien. Eine besonders sensible Lokalisation ist der rechte Ausflusstrakt. Diese entstehenden Rhythmusstörungen sind in der Regel nur von kurzer Dauer. Allerdings besteht auch die Möglichkeit, dass sich schwerwiegendere Veränderungen, insbesondere Kammerflimmern anschließen können²³⁰. Schwerwiegendere Rhythmusstörungen sind vor allem für die Systeme, die eine großlumige Schleuse im rechten Ausflusstrakt benötigen, beschrieben^{83,214}.

2.5.4.5.3 Stenose der linken Pulmonalarterie oder der Aorta

Eine Stenose des linken Pulmonalarterienhauptastes kann durch die Implantation eines, insbesondere aber durch die Applikation mehrerer oder großer Verschlussysteme entstehen^{8,76,160}. Dabei handelt es sich bei diesen Stenosen normalerweise nicht um schwerwiegende Einengungen.

Eine Stenose der Aorta descendens ist in der Humanmedizin nach Implantation eines großen ROS und eines ADO beschrieben^{68,164}. In der einen Studie verschwanden diese Verengungen wieder bis zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen¹⁶⁴. In der anderen Studie musste bei einem Patienten mit schwerer Einengung das Implantat chirurgisch entfernt werden⁶⁸.

2.5.4.5.4 Blutungen

Blutungen im Anschluss an eine interventionelle Therapie stellen insbesondere ein Problem der Veterinärmedizin dar. Als Ursache der Blutung wird in verschiedenen Studien die Punktionsstelle der Arteria femoralis genannt^{82,150,240}. Aus diesem Grund wird eine Ligatur dieses Gefäßes im Anschluss an einen interventionellen Eingriff empfohlen²¹⁹.

2.5.4.5.5 Hämolyse

Eine Hämolyse nach einer interventionellen Therapie ist als Folge eines noch bestehenden Restshunts anzusehen. Ursache dafür ist eine mechanische Zerstörung der Erythrozyten am Verschlussystem. Damit ist die Hämolyse abhängig von der Flussdynamik des verbliebenen Restshunts²³⁷. Sie wird durch verschiedene Faktoren, wie Geschwindigkeit des Restshunts (abhängig von dem Durchmesser des Shunts und der bestehenden Druckdifferenz), Verwirbelung im Ductus (verursacht durch die Form und die Beschaffenheit) und Anzahl der verbliebenen Restshunts bestimmt. Diese mechanische Hämolyse wird in der Humanmedizin häufiger nach Coil-Implantationen^{209,234,238} beschrieben als nach der Verwendung anderer Verschlussysteme wie dem ADO⁶⁸ oder dem ROS^{7,178}. Insbesondere durch die Anwendung der Multiple-Coil-Technik wird dieses Risiko noch gesteigert²³⁷. Um diese mögliche Komplikation bei der Verwendung der Multiple-Coil-Technik zu vermeiden, wird zum Teil geraten, den Eingriff erst im Falle eines kompletten Verschlusses zu beenden²⁴⁸.

Beim Hund wurde das Problem einer mechanischen Hämolyse bisher nur in Einzelfällen berichtet^{48,239}.

2.5.4.5.6 Infektionen

Infektionen sind eine schwerwiegende und häufig fatale Komplikation. Beim Menschen ist diese Komplikation sehr selten. Sie zieht die Entfernung des Devices nach sich¹¹⁷.

In einer retrospektiven Auswertung beim Hund konnte bei 4,3% der Ductusverschlussysteme eine Infektion festgestellt werden⁷⁰. In dieser Arbeit handelt es sich um zwei Welpen, die im Anschluss an den Eingriff (5 und 46 Tage nach Intervention) mit Fieber wiedervorgestellt wurden. Bei beiden konnten *Pasteurellen* (bei einem *Pasteurella multocida*, bei dem anderen *Pasteurella canis*) nachgewiesen werden. Einer dieser Patienten wurde auf Wunsch der Besitzer ohne weitere therapeutische Maßnahme euthanasiert. Der andere wurde zunächst mit Antibiotika stabilisiert, entwickelte aber ein kongestives Herzversagen. Aus diesem Grund wurden ihm chirurgisch die Coils und der Ductus entfernt. Dieser chirurgisch therapierte Hund hatte einen abgeschwemmten Coil in der rechten Pulmonalarterie, der nicht entfernt wurde. Bakteriologische Untersuchungen des Coils und des entfernten Ductus waren negativ, und der Patient lebte zum Zeitpunkt der Veröffentlichung seit mehr als 9 Monaten ohne klinische Probleme²⁴⁷.

2.5.4.6 Langzeitkontrollen

Langzeitkontrollen (> 12 Monate) nach PDA-Verschluss gibt es in der Humanmedizin für die verschiedenen Verschlussysteme, insbesondere für die am häufigsten verwendeten Systeme, wie freie und ablösbare Coils, Rashkind Doppelschirmchen System und Amplatzer Duct Occluder. Hierbei sind klinische und sonographische Langzeitkontrollen beschrieben^{7,72,86,107,144,228,237}. Ziel dieser Langzeitkontrollen ist es, die Quantifizierung der Effektivität eines interventionellen Systems über Monate und Jahre hinweg zu ermitteln. Hierbei wird besonders auf einen verzögerten Verschluss sowie eine mögliche Rekanalisierung geachtet^{86,208,229}. Als Grundlage für diese Untersuchung muss eine genaue Definition der möglichen Ereignisse festgelegt sein^{86,107,208}.

Klinische und sonographische Folgeuntersuchungen im Anschluss an eine kausale PDA-Therapie, sowohl chirurgischer als auch interventioneller Natur, liegen in der Veterinärmedizin bisher nur in sehr begrenztem Umfang und Zeitraum vor^{55,74,147,214,223,240,241}.

2.5.5 Auskultatorische Beurteilung

Die klinische Untersuchung zählt in der Humanmedizin noch immer zum Standard der Diagnostik eines PDA. Hierbei ist die Detektion eines eventuell vorhandenen Herzgeräusches das Wichtigste. Allerdings spielt die Beurteilung eines Herzgeräusches angesichts der Möglichkeit des Herzultraschalls in Kontrollstudien nach chirurgischer oder interventioneller Therapie nur noch eine untergeordnete Rolle^{58,71,86}.

Eine entsprechende Beurteilung der Wertigkeit des Auskultationsbefundes in der Veterinärmedizin ist schwierig, da die größeren Studien zum chirurgischen Verschluss aus einer Zeit stammen, in der noch kein Ultraschall zur Verfügung stand. Auskultatorisch wird hierbei in 2 bis 3% der Patienten ein Restshunt unmittelbar nach dem Eingriff detektiert⁶⁵. Langzeitstudien nach chirurgischem PDA-Verschluss stellen beim Hund eine Seltenheit dar. Bei der Auswertung dieses Auskultationsbefundes stellt der Zeitpunkt des Herzgeräusches ein wesentliches Kriterium dar. So konnten MILLER und Mitarbeiter (1994)¹⁴⁷ bei einem sonographisch bewiesenen Restshunt nach chirurgischer Ligatur in weniger als 10% der Fälle noch ein kontinuierliches Geräusch, dagegen bei weiteren 25% ein rein systolisches Geräusch feststellen. Eine andere Langzeitstudie²⁴¹ konnte bei 16% der Patienten nach chirurgischer oder interventioneller Therapie noch ein kontinuierliches Geräusch feststellen, die zusätzlich gefundenen systolischen Geräusche (35%) wurden in der Regel der Mitralklappe zugeordnet. In einer Studie von FRENCH und Mitarbeitern (2001)⁷⁵ konnte nach Implantation von freien und ablösbaren Coils noch bei 57% der Patienten ein kontinuierliches Geräusch detektiert werden. In jüngeren Studien, die sich vor allem auf kathetergestützte Eingriffe beziehen, werden nur noch vereinzelt Informationen zur Auskultation angegeben. In diesen Arbeiten wird mehr Wert auf die Doppler-sonographische Untersuchung gelegt^{84,214}.

2.5.6 Sonographische Beurteilung des Restshunt

Die echokardiographische Untersuchung mit dem Farb-Doppler gilt in der Humanmedizin als eine sehr sensitive Methode, um einen Restshunt nach erfolgter

Therapie darstellen und bewerten zu können⁷. Dieses Verfahren wird von verschiedenen Untersuchern als sensitiver als die Angiographie beurteilt^{114,208}.

Auch in der Tiermedizin ist die Farb-Doppler-Technik als sehr empfindlich anzusehen, da sie, wie oben bereits erwähnt, deutlich mehr Restshunts als die Auskultation aufdeckt¹⁴⁷. Ein Vergleich zur Angiographie wurde bisher nicht durchgeführt.

2.5.6.1 Methodik in der Humanmedizin

Die meisten humanmedizinischen Arbeiten verwenden folgende oder ähnliche Definitionen für die Klassifizierung eines Restshunts für die Farb-Doppler-Untersuchung^{86,208}.

Vollständiger Verschluss: Kein Restshunt nachweisbar.

Sofortiger Verschluss: Vollständiger Verschluss in sonographischer Kontrolluntersuchung 24 Stunden nach Intervention nachweisbar.

Spontaner Verschluss: Vollständiger Verschluss bei zuvor noch bewiesenem Restshunt.

Dies wird zum Teil auch als verzögerter Verschluss bezeichnet.

Rekanalisierung: Restshunt bei zuvor Doppler-echokardiographisch bewiesenem vollständigen Verschluss.

Bei der Farb-Doppler gestützten semiquantitativen Beurteilung des Restshunts sind verschiedene Klassifikationen zum Einsatz gekommen.

1997 beschrieben DALVI und Mitarbeiter (1997)⁵⁷ folgende Klassifikation:

Grad 0:	kein Shunt
Grad 1:	ein einzelner Jet ohne kontinuierlichen Fluss
Grad 2:	ein einzelner Jet mit kontinuierlichem Flussprofil
Grad 3:	mehrere Flüsse mit kontinuierlichem Ductusfluss

2.5.6.2 Methodik in der Veterinärmedizin

Als beste Anschall-Position für die Beurteilung des Restshunts wird die rechts parasternale Anschallung im Querschnitt genannt^{147,241}.

Die Begriffsbestimmungen (vollständiger Verschluss, Spontanverschluss, Rekanalisierung) werden in der Tiermedizin bisher nicht genau angegeben. Nur in wenigen Studien^{48,106} wird eine solche Einteilung gewählt. Die Quantifizierung eines Restshunts erfolgt sehr unterschiedlich.

BAHR und Mitarbeiter (2002)¹⁴ geben folgendes Schema an:

Grad 0:	kein Fluss nachweisbar
Grad 1:	geringgradiger Fluss: <i>kleiner fokaler Jet, der die Pulmonalklappe aber nicht erreicht.</i>
Grad 2:	mittelgradiger Fluss: <i>ein singulärer Jet, der in der Regel an der Wand der Pulmonalarterie entlang fließt, die Pulmonalklappe erreicht, aber insgesamt weniger als 50% des Gefäßes ausfüllt.</i>
Grad 3:	hochgradiger Fluss: <i>ein kontinuierlicher, turbulenter Strom, der die Pulmonalarterie vollständig ausfüllt.</i>

VAN ISRAEL und Mitarbeiter (2003)²⁴¹ dagegen quantifizierten den PDA-Reststrom anhand der Fläche des Jets und seiner Weite am Ursprung in die Pulmonalarterie in 5 Grade (kein, minimal, gering, mäßig und schwer). Eine exaktere Beschreibung der Grade findet sich nicht.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Patientenauswahl

Im Zeitraum von Juni 2003 bis Januar 2006 wurden alle Hunde, die als Patienten in der Klinik für Kleintiere (Innere Medizin und Chirurgie) vorgestellt wurden, in die Studie aufgenommen, wenn sie ein kontinuierliches Herzgeräusch durch einen sonographisch bestätigten PDA mit Links-Rechts-Shunt und in der Angiographie einen minimalen PDA-Durchmesser zwischen 2,6 und 4,0 mm aufwiesen. Das Vorliegen einer kongestiven Herzinsuffizienz stellte kein Ausschlusskriterium dar. Zusätzliche schwere angeborene kardiale Defekte führten zum Ausschluss. Es wurden insgesamt 40 Patienten in die Studie aufgenommen. Ein Hund mit einer leichten supralvalvulären aortalen Einengung im zweidimensionalen Echokardiogramm blieb in der Studie, wurde aber bei der Auswertung der echokardiographischen Größendimensionen und Flussmessungen nicht berücksichtigt.

3.1.2 Medikamentelle Behandlung

Abhängig von der klinischen Symptomatik und dem Ausmaß der echokardiographischen Veränderungen wurden die Tiere zwischen der Diagnosestellung und dem Kathetereingriff mit β -Methyldigoxin^a (0,005 mg/kg KM 2x/d p.o.), Furosemid^b (1,0 - 3,0 mg/kg KM 2-3x/d p.o.) und/oder ACE-Hemmer (Ramipril^c (0,125 mg/kg KM 1x/d p.o.) oder Benazepril^d (0,25mg/kg

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

^b Lasix, Hoechst, Frankfurt, Deutschland

^c Vasotop, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland

KM 1x/d)) behandelt. Alle Hunde erhielten als antibiotische Prophylaxe Amoxicillin/Clavulansäure^e (15,0 - 20,0 mg/kg KM 2x/d i.v. oder p.o.) über mindestens sieben Tage, beginnend einen Tag vor oder an dem Tag der Intervention.

3.1.3 Durchführung der Embolisation

3.1.3.1 Konischer Coil

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Prototypen eines neuentwickelten ablösbaren stufenförmigen Coils (Kurzbezeichnung SC-0.065) verwendet. Ein Federstrang aus Edelstahl mit einem Primärdraht der Stärke 0,22 mm und einem Primärdurchmesser von 0,96 mm wurde durch Hitzeanwendung zu einem Coil mit stufenförmig abnehmendem Windungsdurchmesser geformt (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Konfiguration der konischen Coils

Bezeichnung	Windungsanzahl x Durchmesser (mm)	Länge des Coils (cm)
SC-0.065-6	5 x 6	9
SC-0.065-8	3 x 8 + 5 x 6	17
SC-0.065-10	3 x 10 + 5 x 8 + 5 x 6	31
SC-0.065-12	3 x 12 + 5 x 10 + 5 x 8 + 5 x 6	49

^d Fortekor, Novartis, München, Deutschland

^e Augmentan, SmithKline Beecham, Bönen, Deutschland bzw. Synulox, Pfizer GmbH, Karlsruhe, Deutschland

Das Coil-Ende mit den kleineren Windungen wurde auseinandergezogen, so dass ein Gewinde entstand. An einem zweiten Federstrang (Primärdrahtstärke 0,32 mm; Primärdurchmesser 1,30 mm; Länge 100 cm) wurde ein passendes Gewinde erzeugt und mit drei Umdrehungen an den Coil konnektiert. Dieser diente als Führungsdraht für den Coil. Ein gerader Edelstahldraht (Seele) der Stärke 0,30 mm wurde durch den Führungsdraht in den konnektierten Coil eingebracht. Der so begradigte Coil wurde mit Polyesterfasern ausgestattet und benötigte dadurch einen Implantationskatheter mit einem Innendurchmesser von mindestens 0.065 inch.

3.1.3.2 Patientenvorbereitung und Narkose

Es wurde eine Nahrungskarenz über mindestens 12 Stunden eingehalten. Die Einleitung der Narkose erfolgt durch intravenöse Applikation einer Kombination aus Levomethadonhydrochlorid mit Fenpipramidhydrochlorid^f (0,5 mg/kg KM) und Diazepam^g (0,5 mg/kg KM). Nach Intubation wurde sie als Inhalationsnarkose mit Isofluran^h (1,7 - 2,0%) in einem Druckluft-Sauerstoffgemisch mit ca. 21% Sauerstoff aufrechterhalten. Die Patienten wurden gemäß der endexpiratorischen CO₂-Konzentration kontrolliert beatmet. Während des Eingriffs erfolgte eine kontinuierliche Überwachung des EKGs, des arteriellen Blutdrucks und der arteriellen Sauerstoffsättigung mittels Pulsplethysmographie an der Zunge.

3.1.3.3 Diagnostisches Vorgehen

Zur Angiographie befanden sich die Hunde in rechter Seitenlage. Mit Hilfe eines automatischen Hochdruckinjektors wurden 1,0 - 1,2 ml/kg KM des Kontrastmittelsⁱ innerhalb einer Sekunde durch einen Pigtail-Katheter (4 F) in den kranialen Abschnitt der Aorta descendens injiziert. Die Angiographie diente der Shuntgraduierung,

^f Polamivet, Intervet, Unterschleissheim, Deutschland

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

^h Forene, Abbot GmbH, Wiesbaden, Deutschland

morphologischen Einteilung und Ausmessung des Ductus. Der hierfür notwendige arterielle Zugang befand sich entweder in der Arteria brachialis (n = 37) oder - falls dies nicht möglich war - in der Arteria femoralis (n = 3). Gelegt wurde der Zugang unter Verwendung eines 4 F Einführbesteckes und Anwendung der perkutanen Seldinger-Technik. Der periphere arterielle Blutdruck wurde mittels eines endoffenen Katheters in der Arteria dorsalis pedis aufgezeichnet. Der zentrale arterielle Blutdruck wurde über den Pigtail-Katheter in der Aorta ascendens und/oder descendens gemessen. Zur Coil-Implantation wurde bei allen Hunden ein 6 F-Einführbesteck perkutan in die rechte Vena femoralis eingebracht. Die Druckmessungen im rechten Herzen erfolgten unter Verwendung eines endoffenen 5 F-Wedge-Katheters. Die Druckwerte wurden im Pulmonalarterienstamm (MPA) und der Aorta bzw. einer peripheren Arterie aufgezeichnet. Zur Berechnung des Shuntquotienten wurden die Messungen der Sauerstoffsättigung mittels eines Blutgasanalysators^j bei allen Hunden aus Blutproben des rechten Vorhofs, der linken Pulmonalarterie und der Aorta herangezogen. Für die Auswertung der Druckwerte und des Shuntquotienten wurden nur die Patienten berücksichtigt, die während der Narkose mit 21% Sauerstoff beatmet wurden (n=36). Hunde, die in der Narkoseeinleitung eine arterielle Hypoxie (Plethysmogramm unter 95%) zeigten, wurden mit 50% Sauerstoff beatmet und deshalb bei den weiteren Berechnungen nicht mitberücksichtigt.

3.1.3.4 Implantation des stufenförmigen Coils

Über einen 0,020 inch-Führungsdraht^k wurde der 5 F-Wedge-Katheter in der linken Pulmonalarterie gegen einen endoffenen 6 F-Katheter^l getauscht. Dessen Spitze wurde in den Pulmonalarterienstamm unmittelbar unterhalb der PDA-Mündung

ⁱ Imeron 350, Byk Gulden, Konstanz, Deutschland

^j Radiometer OSM3, Copenhagen, Dänemark

^k Exchange wire with 25 cm flexible tip, 0.02000 J EX, Schneider (Europe) AG, Bülach, Switzerland

^l Viking Optima Guiding Catheter, 6 F, 100 cm, Abbott Vascular Cardiac Therapies, Murrieta, USA

platziert. Danach erfolgte die Passage durch den PDA mit einem 0,038 inch durchmessenden geraden Draht mit flexibler Spitze. Über diesen wurde der endoffene Katheter durch den PDA in die Aorta descendens vorgeführt und der Draht entfernt. Es galten 2 Kriterien für die Coilauswahl: Erstens musste der Coil-Durchmesser mindestens doppelt so groß wie die angiographisch gemessene Ductus-Engstelle sein, und zweitens wurde der größtmögliche Coil mit einem Durchmesser von maximal einem Millimeter größer als der angiographisch gemessene PDA-Ampullendurchmesser ausgewählt.

Der stufenförmige Coil wurde in seiner durch die Seele gestreckten Form bis zur Spitze des Implantationskatheters vorgeschoben. Schritt für Schritt wurde der Coil aus dem Katheter herausgeschoben und die Seele zurückgezogen. Durch dieses Vorgehen wurden die drei größten Coil-Windungen in die Aorta descendens freigegeben. Dann erst wurde der Katheter mit dem Coil an seiner Spitze in die PDA-Ampulle zurückgezogen. Hier erfolgte die Freisetzung der restlichen Windungen, wobei $\frac{1}{2}$ - 1 Windung im Katheter verblieb. Anschließend wurde der Katheter in den Pulmonalarterienstamm zurückgezogen und dabei der Coil durch Nachschieben des Führungsdrahtes in seiner Position gehalten. Kurz vor dem Ablösen des Coils sicherte ein leichter Zug am Führungsdraht den festen Sitz des Coils, gegebenenfalls wurde die Lage des Coils korrigiert. Die letzte $\frac{1}{2}$ - 1 Windung des Coils wurde im Pulmonalarterienstamm freigegeben und erst dann der Coil durch Drehen des Führungsdrahtes abgelöst. Unabhängig vom Grad des Restshunts wurde immer nur ein einziger Coil implantiert.

3.1.3.5 Kontrollmessungen und postoperative Überwachung

Etwa zehn Minuten nach der Embolisation wurden die Blutdruckwerte und die Sauerstoffsättigungen im Blut kontrolliert sowie eine Kontrollangiographie zur Bestimmung des Shuntgrads nach Implantation durchgeführt. Nach Entfernen aller Katheter und Einführbestecke wurden die Punktionsstellen der Vena femoralis und der Arterie anfänglich manuell komprimiert und anschließend circa 12 Stunden unter Druckverband gehalten. Der Zugang zur Arteria dorsalis pedis blieb erhalten, damit

während der 6 - 12 stündigen Sedierung zur Aufrechterhaltung des Druckverbandes Blutkontrollen (Elektrolyte, Blutglukose, Säure-Basen-Haushalt) durchgeführt werden konnten. Weiterhin erfolgte in dieser Überwachungsphase ein kontinuierliches Monitoring von EKG und nicht-invasivem Blutdruck.

Verlaufsuntersuchungen mit erneuter klinischer Untersuchung, Röntgenaufnahmen des Thorax, Elektrokardiogramm sowie eine echokardiographische Untersuchung fanden am nächsten Tag statt und wurden dem Besitzer für 3, 12 und dann alle 24 Monate nach dem Eingriff angeraten.

Zusätzlich erfolgte am Tag nach dem Eingriff eine makroskopische Urinuntersuchung. Nur bei einem positiven Befund wurde eine Differenzierung zwischen Erythrozyten und Hämoglobin vorgenommen.

3.1.4 Datenerhebung

Die Bestimmung des Shuntgrads erfolgte mittels Farb-Dopplerechokardiographie. Dabei wurde der Shuntgrad in Anlehnung an eine humanmedizinische Publikation²²² in verschiedene Grade unterteilt:

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

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%)¹⁰¹.

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

Die Berechnung des Verhältnisses des pulmonalen zum systemischen Blutfluss (Shuntquotient Q_p/Q_s) erfolgte mittels Fick'scher Methode aus den Sauerstoffsättigungen des Bluts aus dem rechten Vorhof (SO_2 -RA), der linken Pulmonalarterie (SO_2 -LPA) und aus der Aorta (SO_2 -AO). Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel (modifiziert nach Kienle, 1998¹²⁰):

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

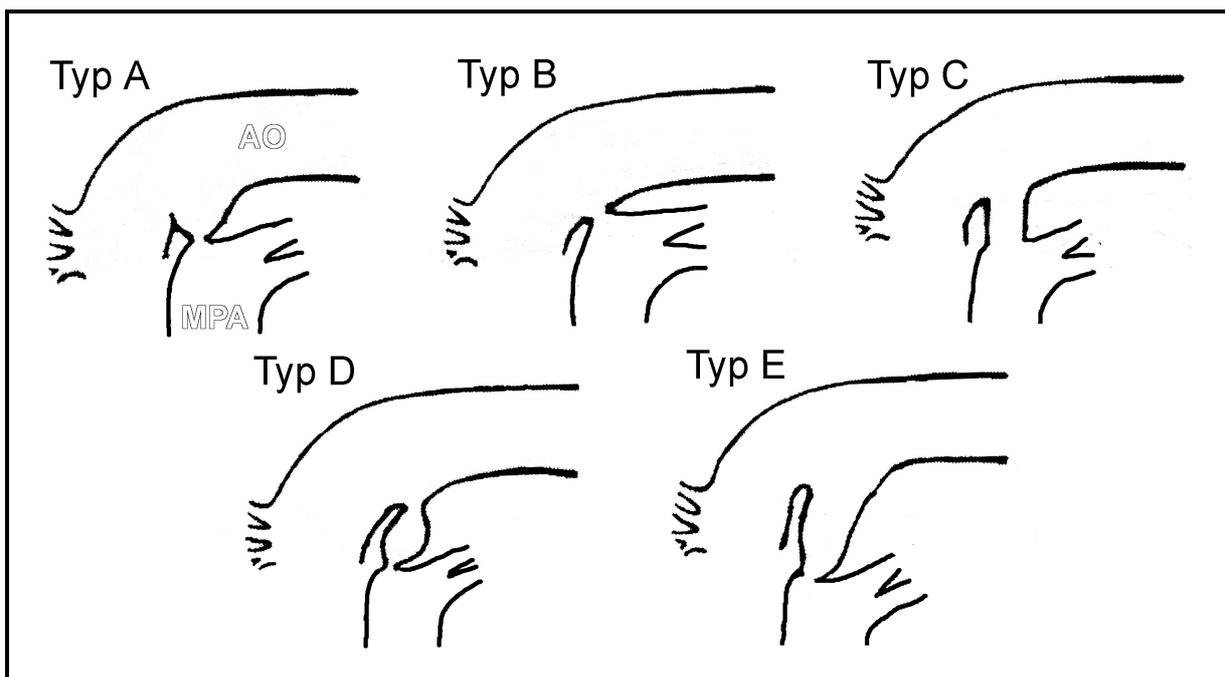
Die Klassifizierung des Shuntgrads in der Angiographie erfolgte nach folgendem Schema (in Anlehnung an LLOYD et al., 1993¹³⁶):

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

Die Form des PDA in der Angiographie wurde nach einer humanmedizinischen Klassifizierung¹²⁶ in die folgenden Gruppen eingestuft (s. Abbildung 2):

- Typ A: Einengung an der Mündung zur Pulmonalarterie mit deutlicher Ampulle am aortalen Ende;
- Typ B: kurz, mit einer Einengung an der aortalen Seite (diese Form wird in anderen Studien oft als „window“ bezeichnet);
- Typ C: tubulär, ohne Einengung;
- Typ D: mehrere Einengungen;
- Typ E: lange, konische Form, mit einer pulmonal gelegenen Einengung, weit entfernt von der Kontur der Trachea.

Abbildung 2: Einteilung der PDA-Morphologie in der lateralen Angiographie (in Anlehnung an KRICHENKO et al., 1989¹²⁶)



AO = Aorta; MPA = Pulmonalarterienstamm

Die Messung des minimalen PDA-Durchmessers erfolgte in der frühen Phase der Angiographie an der engsten Stelle, zusätzlich wurde der Durchmesser der PDA-Ampulle bestimmt. Durch den Vergleich zu den Markierungen auf dem

Angiographiekatheter oder einem graduierten Führungsdraht wurde der Vergrößerungseffekt der Röntgenanlage korrigiert.

Abbildung 3: Skizzenzeichnung des PDA mit den durchgeführten Messungen²⁰⁴



PDA = persistierender Ductus arteriosus, MPA = Pulmonalarterienstamm,
a = PDA-Engstelle, b = PDA-Ampulle

Die Größendimensionen des linken Ventrikels (LVDD-I und LVDs-I) und des linken Vorhofs (LA-I) wurden gemäß einer publizierten Methode⁵⁴ als Index zum Körpergewicht ausgewertet.

3.1.5 Definitionen

Implantations-Erfolg¹³⁶: Fixierung des Coils im PDA

Klinischer Erfolg¹⁸⁶: auskultatorische Abwesenheit eines kontinuierlichen Herzgeräusches im Bereich der Pulmonalarterienregion

Komplettverschluss¹⁸⁶: kein detektierbarer Fluss durch den PDA in der transthorakalen Farb-Dopplerechokardiographie

Sofortiger Verschluss⁸⁶: = **immediate closure = IC**

Doppler-echokardiographischer Nachweis eines kompletten Verschlusses bei der ersten Ultraschalluntersuchung nach dem Eingriff

Verzögerter Verschluss⁴⁸: = **spontaneous closure = SC**

Nachweis eines kompletten Verschlusses bei einer späteren Ultraschalluntersuchung

Rekanalisierung²⁰⁸: Auftreten eines Doppler-echokardiographisch feststellbaren Restshunts nach einem vorherigen kompletten Verschluss.

3.1.6 Statistische Auswertung

Eine Testung der Daten auf Normalverteilung erfolgte mittels des D'Agostino & Pearson omnibus Test und graphisch anhand der Datenhistogramme; war die Gruppengröße weniger als 8 Tiere, so wurde von einer nicht normalen Datenverteilung ausgegangen. Um einen Vergleich mit anderen Studien zu ermöglichen, wurden unabhängig von diesem Ergebnis in den Datentabellen jeweils Wertebereich, Median und Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Veränderung der Werte unmittelbar nach Eingriff wurde abhängig von ihrem Verteilungsmuster mittels Student-t-Test für verbundene Stichproben oder Wilcoxon signed rank Test auf Signifikanz geprüft. Die Langzeitverschlussrate wurde mittels Kaplan-Meier Analyse untersucht. Die Beurteilung der Relevanz eines Restshunts

auf die echokardiographischen Messungen zum Zeitpunkt der Dreimonats-Kontrolle wurde mittels Mann-Whitney Test untersucht. Die statistische Aufarbeitung wurde mit Hilfe des Softwareprogramms GraphPad Prism 5.0 vorgenommen. Ein p-Wert $\leq 0,05$ galt als statistisch signifikant. Die graphische Darstellung erfolgte als Punktdiagramm oder Box und Whisker-Plots. In der Box finden sich die Werte zwischen 25% und 75%, wobei die Linie in der Box den Median angibt. Die Whisker markieren die Minimal- und Maximalwerte.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Patientendaten

3.2.1.1 Rassenverteilung

Unter den 40 Patienten traten 17 verschiedene Rassen auf. Am häufigsten war dabei der Polski Owczarek Nizinny (n=9) vertreten. Die Rassen Australian Shepherd, Deutscher Schäferhund, Jack-Russel-Terrier und Labrador Retriever kamen jeweils 2mal vor. Aus den übrigen Rassen stammte jeweils nur ein Tier (Holländischer Schäferhund (SH), Belgischer SH, Canadischer SH, Zwergschnauzer, Zwergpudel, Golden-Retriever, Dobermann, Appenzeller, Pyrenäenhund, Neufundländer, Rauhaardackel, Schapendoes). Die Anzahl der untersuchten Mischlinge lag bei 11 Tieren.

3.2.1.2 Geschlechtsverteilung

In der Geschlechtsverteilung dominierten die weiblichen Hunde mit 31 Tieren, davon waren 6 Hündinnen kastriert. 9 männliche Tiere kamen in der Studie vor, davon war ein Tier kastriert.

3.2.1.3 Alters- und Gewichtsverteilung

Das Alter betrug zwischen 2,2 und 58,1 Monaten mit einem Median von 6,1 Monaten. Das Körpergewicht der behandelten Hunde lag zwischen 3,2 und 28,0 kg (Mittelwert \pm SD: 11,99 \pm 6,84 kg).

3.2.1.4 Klinische Symptomatik

27 Hunde wurden wegen eines Herzgeräuschs vorgestellt, ohne klinische Beschwerden aufzuweisen (NYHA 1). 13/40 (33%) Hunde zeigten unterschiedliche Symptome wie Leistungsschwäche, Husten oder Dyspnoe in unterschiedlicher Ausprägung (NYHA 2 n = 5; NYHA 3 n = 4, NYHA 4 n = 4). Klinische, radiologische und echokardiographische Untersuchungen sicherten die Diagnose PDA mit Links-Rechts-Shunt. Ein Hund zeigte eine geringgradige supralvalvuläre Einengung der Aorta. In der Doppler-echokardiographischen Untersuchung vor dem Eingriff wiesen alle Patienten einen kontinuierlichen Blutfluss durch den PDA auf. Bei 33/40 (83%) Patienten zeigte sich zusätzlich eine Mitralklappeninsuffizienz (geringgradig n = 23; mittelgradig n = 6; hochgradig n = 4).

3.2.2 Medikation vor Kathetereingriff

Die Patienten waren zum Teil mit einem zugelassenen ACE-Hemmer (n = 24) in empfohlener Dosierung sowie Furosemid (n = 25) vorbehandelt. Weiterhin wurde β -Methyldigoxin (n = 20) eingesetzt.

3.2.3 Ausgangsbefunde und Embolisation

Die Übersicht zu den Patientendaten (Alter und Körpergewicht zum Zeitpunkt des Eingriffs, minimaler PDA-Durchmesser, PDA-Ampullendurchmesser, Verhältnis Ampulle zu maximaler Coilwindung, Shuntgrad, Shuntquotient, Druckverhältnis in der linken Pulmonalarterie) ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 7: Ausgangsdaten und Implantations-Daten der Hunde mit einem mittelgroßen PDA (2,6-4,0 mm) n=40

Parameter	Min	Max	Median	MW	SD	Anzahl	Normalverteilung
Alter (Monate)	2,2	58,1	6,1	12,91	14,69	40	Nein
Gewicht (kg)	3,2	28,0	9,75	11,99	6,84	40	Ja
Enge (mm)	2,6	3,9	3,0	3,13	0,38	40	Ja
Amp (mm)	6,2	13,4	8,45	8,69	1,59	40	Nein
Amp/Coil	0,80	1,44	1,00	0,995	0,124	40	Nein
Shuntgrad vor	4	4	4	4	0	40	Nein
Qp/Qs vor	1,5	9,5	3,3	3,73	2,01	36	Nein
LPA-s vor (mmHg)	12	34	21	21,3	4,3	36	Ja
LPA-d vor (mmHg)	7	19	13	13,1	3,2	36	Ja

Amp = Durchmesser der PDA-Ampulle; Amp/Coil = Verhältnis der Durchmesser von PDA-Ampulle und Coil; Qp/Qs = Shuntquotient; LPA-s = systolischer Blutdruck in der linken Pulmonalarterie; LPA-d = diastolischer Blutdruck in der linken Pulmonalarterie

In der Angiographie zeigte sich folgende Verteilung der verschiedenen Ductusformen: Typ E (lang und konisch) bei 33 Hunden, Typ A (konisch) bei 7 Hunden. Typ D (mehrere Engstellen), Typ B (aortale Engstelle) und Typ C (tubulär) fanden sich bei keinem der Hunde.

Der Durchmesser des PDA an der pulmonalen Engstelle betrug 2,6 – 3,9 mm ($3,13 \pm 0,38$ mm). Der Ampullendurchmesser betrug 6,2 – 13,4 mm ($8,69 \pm 1,59$ mm). Der angiographisch bestimmte Shuntgrad betrug bei allen Hunden vor Intervention Grad 4.

Der Shuntquotient wurde bei 36 Hunden gemessen und lag zwischen 1,5 und 9,5 mit einem Median von 3,3. Mit einer Ausnahme hatten alle Hunde einen Shuntquotienten über 1,5.

10/36 Hunden hatten einen rein diastolischen pulmonalen Hochdruck (> 15 mmHg), ein einziger Hund zeigte einen diastolischen (> 15 mmHg) und systolischen (> 30 mmHg) pulmonalen Hochdruck.

Bei 38 Patienten gelang die Implantation des primär ausgewählten Coils ohne Probleme. Bei 2 Patienten, beide mit einem kurzen PDA (Typ A), war es nicht möglich, den primär ausgewählten Coil komplett in der Ampulle zu platzieren. Der Coil wurde jeweils entfernt, und es wurde auf die nächstkleinere Größe gewechselt. In beiden Fällen konnte dieser Coil erfolgreich in den Ductus implantiert werden.

Folgende Coil-Größen wurden letztlich implantiert:

Bezeichnung	Anzahl der Patienten
SC-0.065-6	1
SC-0.065-8	25
SC-0.065-10	12
SC-0.065-12	2

3.2.4 Komplikationen

3.2.4.1 Intraoperativ

Kurz nach Narkoseeinleitung noch vor Herzsondierung traten bei 2 Hunden schwere Rhythmusstörungen auf. Ein Hund zeigte eine ventrikuläre Tachykardie, die auf Lidocain (2 mg/kg i.v.) verschwand. Ein weiterer Hund entwickelte eine Asystolie gefolgt von Kammerflimmern. Nach elektrischer Defibrillation wurde der Hund mit Adrenalin (0,03 mg/kg i.v.) behandelt. Es kam zu einem Wechsel des Herzrhythmus zwischen Vorhofflimmern und Sinusrhythmus. In der Folge zeigte der Patient während des gesamten Katheters immer wieder supraventrikuläre Extrasystolen. Durch die Gabe von Diltiazem (0,5 mg/kg i.v.) konnte das Tier in den Sinusrhythmus konvertiert werden.

Ein zweiter Hund zeigte kurz nach Durchführung der Angiographie spontanes Kammerflimmern. Dieser Patient wurde durch Defibrillation zum Sinusrhythmus

konvertiert. Allerdings war der Blutdruck im Anschluss daran sehr niedrig, so dass dann Dobutamin (5 µg/kg/min als Dauertropfinfusion) eingesetzt wurde. Während der restlichen Intervention zeigte dieses Tier immer wieder ventrikuläre Extrasystolen und Schenkelblöcke.

Bei nahezu allen Hunden kam es während des Eingriffs zu einzelnen ventrikulären oder supraventrikulären Extrasystolen während der Katheterführung durch das rechte Herz. Diese verschwanden in der Regel bei Veränderung der Katheterposition vollständig, eine medikamentelle Therapie war nicht erforderlich. Nur ein Patient entwickelte bei der Herzsondierung therapiebedürftige Rhythmusstörungen in Form einer ventrikulären Tachykardie während der Platzierung des Implantationkatheters durch den Ductus, diese verschwand nach der Gabe von Lidocain (2 mg/kg i.v.).

Komplikationen einer Coildislokation in die Aorta oder Pulmonalarterie bzw. eine partielle Einengung der Aorta oder der linken Pulmonalarterie traten nicht auf.

3.2.4.2 Postoperativ

Bei der röntgenologischen Kontrolle 1 - 3 Tage nach der Implantation konnte bei allen 40 (100%) Patienten eine unveränderte, d.h. korrekte Position des Coils nachgewiesen werden.

Keiner der Hunde zeigte nach dem Eingriff eine makroskopisch sichtbare Hämaturie.

Insgesamt 3 Hunde zeigten eine Lahmheit der rechten Vordergliedmaße für 5-10 Tage. Bei zwei Hunden trat dies im Zusammenhang mit einer Einblutung im Punktionsbereich auf, bei dem dritten Hund konnte keine erklärbare Ursache bis auf den Druckverband ausgemacht werden.

Ein Patient wurde 36 Tage nach Coil-Implantation wegen therapieresistenten Fiebers erneut vorgestellt. Das direkt nach Eingriff nicht mehr vorhandene kontinuierliche Herzgeräusch war erneut auskultierbar, und das Tier zeigte hohes Fieber (40,6°C). In der echokardiographischen Untersuchung zeigte sich Thrombusmaterial am Coil

in die Pulmonalarterie flotierend, und es konnte ein Shuntfluss Grad 4 detektiert werden, obwohl in der echokardiographischen Kontrolluntersuchung nach Coil-Implantation der Ductus sich als vollständig verschlossen dargestellt hatte. Unter Fortführung der antibiotischen Therapie wurde der Coil in einem weiteren Kathetereingriff entfernt. Allerdings entwickelte sich anschließend eine Pneumonie, und das Tier verstarb 48 Stunden später an einer ausgedehnten Lungenblutung, aufgrund einer disseminierten intravasalen Koagulopathie. In der bakteriologischen Untersuchung des Coils konnte *Pseudomonas aeruginosa* identifiziert werden.

3.2.5 Veränderungen unmittelbar nach der Embolisation

Die Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die Übersicht zu den Veränderungen nach der Embolisation.

Tabelle 8: Hämodynamische Veränderungen vor und 15 Minuten nach der Embolisation des PDA

Parameter	Min	Max	Median	MW	SD	Anzahl	Normalverteilung
Angio-Shuntgrad vor	4	4	4	4	0	39	Nein
Angio-Shuntgrad nach	0	3	0	0,9	1,1	39	Nein
Qp/Qs vor	1,5	9,5	3,35	3,73	2,01	36	Nein
Qp/Qs nach	1,0	1,8	1,03	1,08	0,14	36	Nein
LPA-s vor (mmHg)	12	34	21	21,3	4,3	36	JA
LPA-s nach (mmHg)	11	40	18	18,6	4,7	36	Nein
LPA-d vor (mmHg)	7	19	13	13,1	3,2	36	JA
LPA-d nach (mmHg)	3	22	8	7,8	3,2	36	Nein
AoAsc-s vor (mmHg)	62	128	94	93,7	15,9	35	JA
AoAsc-s nach (mmHg)	61	149	94	95,3	21,1	35	JA
AoAsc-d vor (mmHg)	14	96	37	45,6	21,7	35	JA
AoAsc-d nach (mmHg)	24	99	57	60,8	21,1	35	JA
HF vor (Schläge/min)	48	154	88,5	93,4	25,9	36	JA
HF nach (Schläge/min)	45	125	87	84,4	22,6	36	JA

Qp/Qs = Shuntquotient; LPA-s = systolischer Blutdruck in linker Pulmonalarterie; LPA-d = diastolischer Blutdruck in linker Pulmonalarterie; AoAsc-s = systolischer aortaler Blutdruck; AoAsc-d = diastolischer aortaler Blutdruck; HF = Herzfrequenz

Tabelle 9: Echokardiographische Veränderungen vor und 1 - 3 Tage nach der Embolisation des PDA

Parameter	Min	Max	Median	MW	SD	Anzahl	Normalverteilung
LVDd-I vor	1,48	3,20	2,11	2,105	0,375	39	Nein
LVDd-I nach	1,30	2,88	1,67	1,758	0,354	39	Nein
LVDs-I vor	0,96	2,47	1,33	1,374	0,284	39	Nein
LVDs-I nach	0,93	2,59	1,28	1,307	0,320	39	Nein
LA-I vor	0,83	1,52	1,04	1,068	0,175	39	JA
LA-I nach	0,74	1,29	0,88	0,954	0,157	39	Nein
VmaxAo vor (m/sec)	1,8	3,9	2,5	2,57	0,53	39	Nein
VmaxAo nach (m/sec)	1	2,7	1,6	1,64	0,36	39	JA
FD-Shuntgrad vor	3	3	3	3	0	40	
FD-Shuntgrad nach	0	3	0,5	1,25	1,35	40	Nein

LVDd-I = Index des diastolischen linken Ventrikeldurchmessers; LVDs-I = Index des systolischen linken Ventrikeldurchmessers; LA-I = Index des linken Vorhofdurchmessers; VmaxAo = maximale Aortenflussgeschwindigkeit; FD-Shuntgrad = Shuntgrad im Farb-Doppler

3.2.5.1 Angiographischer Shuntgrad

Die Abbildung 4 zeigt exemplarisch die Angiographien eines Patienten dieser Studie.

Abbildung 4: Angiographie vor und nach der PDA-Embolisation



Angiographie vor der Embolisation: Das Kontrastmittel färbt die Aorta descendens, den PDA und den Pulmonalarterienstamm (Shuntgrad 4). Der Ductus hat eine langgezogene konische Form (Typ E). Der minimale Ductus-Durchmesser (weißer Pfeil) beträgt 3,1 mm. Der Ampullendurchmesser (weiße Linie) liegt bei 8,5 mm.

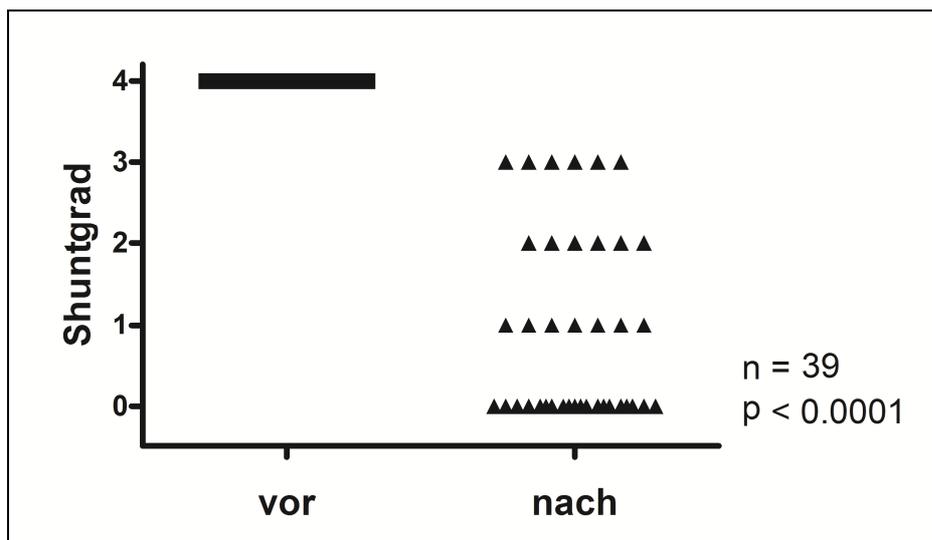
Durchleuchtungsaufnahme des Coils: Ein Coil mit 3 Windungen à 10 mm, 5 Windungen à 8 mm und 5 Windungen à 6 mm Durchmesser wurde implantiert. Die Mehrzahl der Coil-Windungen liegt in der Ductusampulle, nur eine halbe Windung befindet sich im Pulmonalarterienstamm.

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

Bei einem der 40 Hunde konnte eine Angiographie nach Embolisation nicht durchgeführt werden, da ein arterieller Gefäßzugang (Zugang in der A. brachialis oder A. femoralis) fehlte und die Angiographie vor Verschluss über einen venösen Zugang retrograd durch den PDA erfolgte.

Bei allen 39 Patienten kam es zum signifikanten ($p < 0.0001$) Abfall des angiographischen Shuntgrades (Abbildung 5). In der Kontrollangiographie fand sich bei 20/39 (51%) ein Kompletverschluss, ein Grad 1, Grad 2 bzw. Grad 3 Restshunt war dagegen bei 7, 6 bzw. 6 Hunden zu finden.

Abbildung 5: Entwicklung des angiographischen Shuntgrades



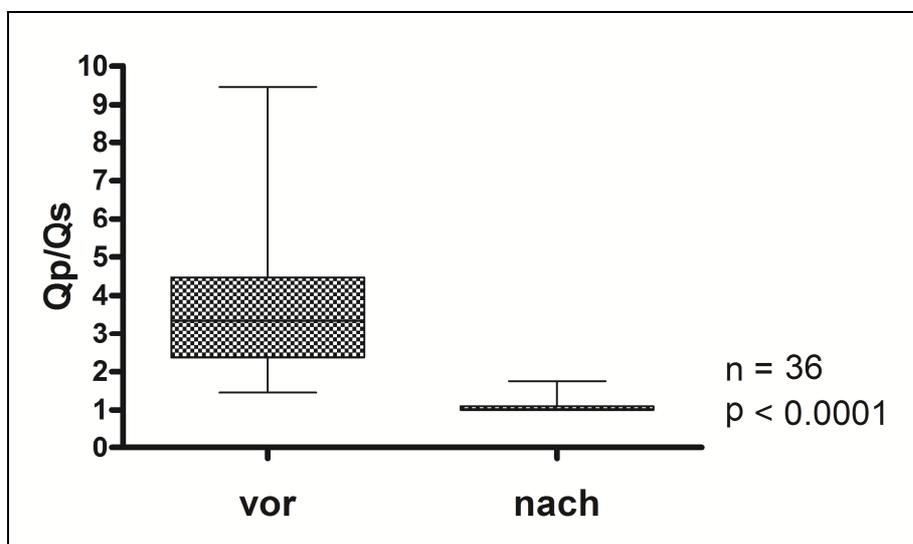
3.2.5.2 Shuntquotient

Bei 36/40 Tieren wurde vor und nach Intervention der Shuntquotient (Q_p/Q_s) mit Hilfe der Fick'schen Methode berechnet. 2 Patienten waren zu instabil und wurden mit erhöhter inspiratorischer Sauerstoffkonzentration beatmet, 1 Patient hatte keinen arteriellen Zugang und der 4. Patient ist der mit der supra-valvulären Aortenstenose.

Aus dem gleichen Grund werden deren Daten bei den Druckwerten und der Herzfrequenz nicht ausgewertet.

Bei den übrigen 36 Patienten kam es zum signifikanten ($p < 0,0001$) Abfall des Shuntquotienten (Abbildung 6). Lediglich ein Hund hatte nach dem Eingriff einen Shuntquotienten größer 1,5.

Abbildung 6: Entwicklung des Shuntquotienten



Qp/Qs = Shuntquotient

3.2.5.3 Druck in der linken Pulmonalarterie

Bei den systolischen und diastolischen Pulmonalisdrücken (Abbildung 7 und Abbildung 8) kam es zu einem signifikanten Abfall ($p = 0,0002$ bzw. $p < 0,0001$).

Der Hund, der vor Intervention einen sowohl systolischen als auch diastolischen pulmonalen Hochdruck hatte, zeigte dies auch nach dem Eingriff.

Abbildung 7: Entwicklung des systolischen Pulmonalarteriendrucks

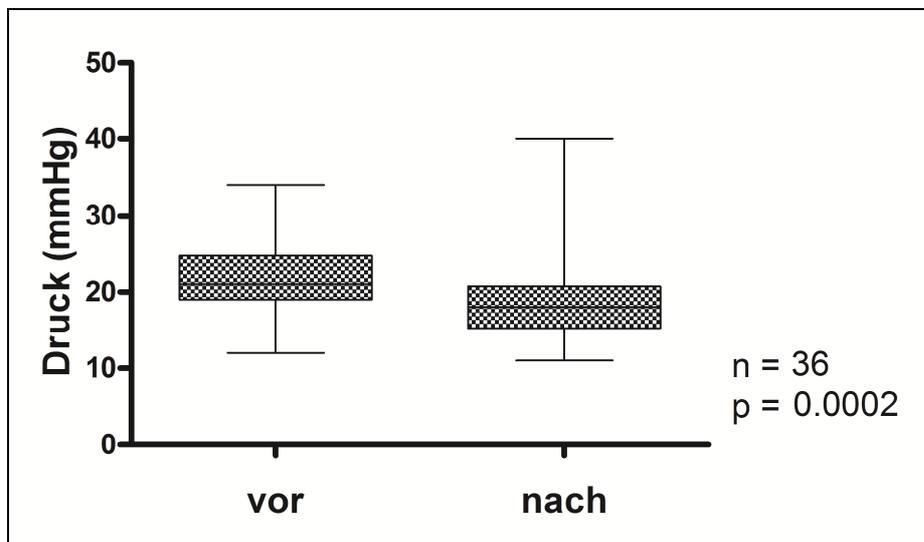
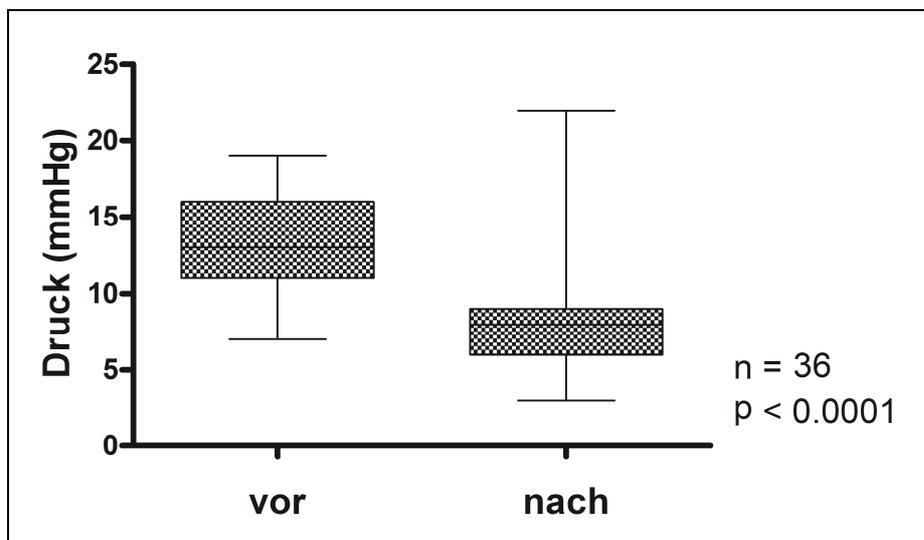


Abbildung 8: Entwicklung des diastolischen Pulmonalarteriendrucks



3.2.5.4 Druck in der Aorta ascendens

Bei den systolischen aortalen Drücken (Abbildung 9) kam es durch die Behandlung zu keiner signifikanten Veränderung.

Der diastolische aortale Druck (Abbildung 10) zeigte einen signifikanten ($p < 0,0001$) Anstieg.

Abbildung 9: Entwicklung des systolischen aortalen Drucks

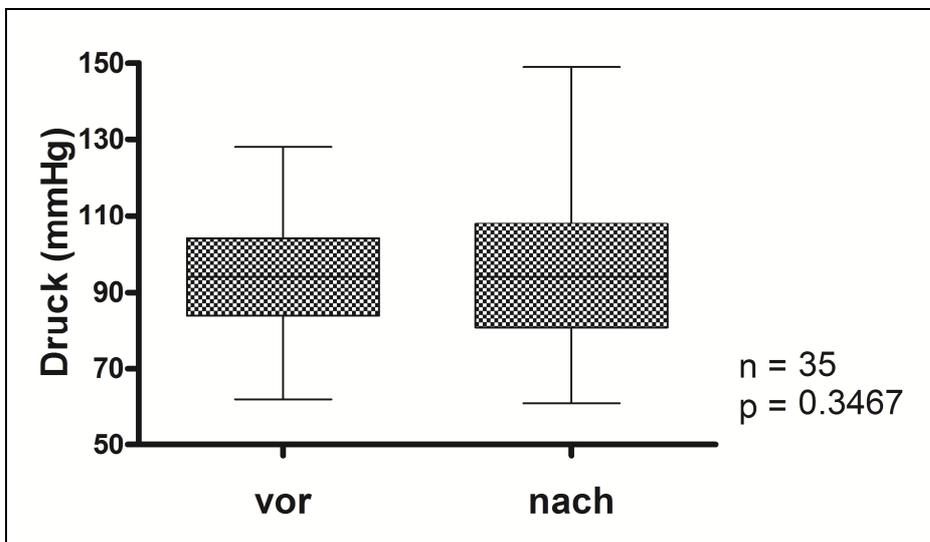
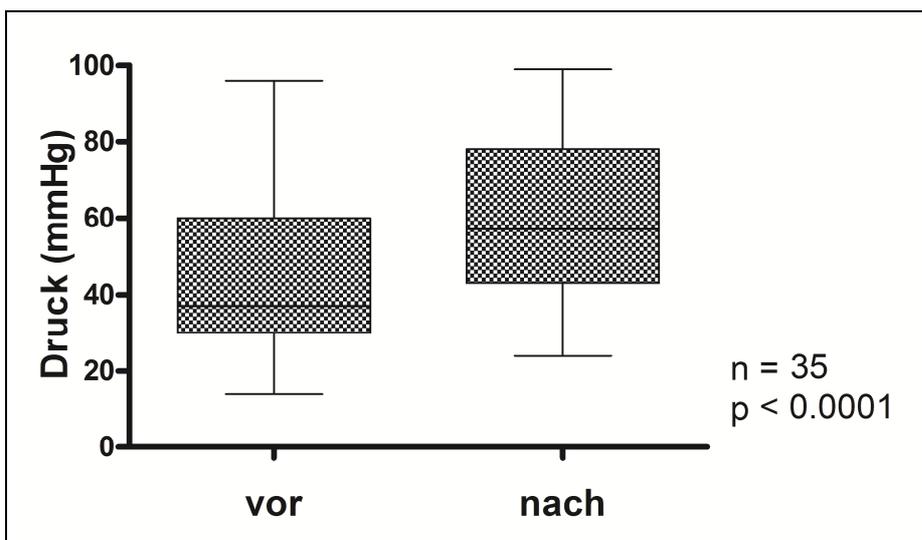


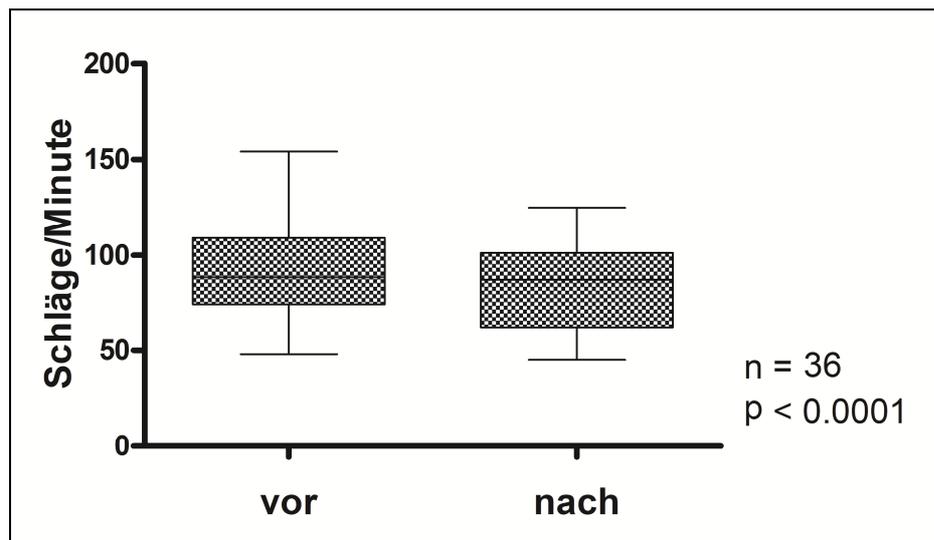
Abbildung 10: Entwicklung des diastolischen aortalen Drucks



3.2.5.5 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz (Abbildung 11) fiel infolge der Behandlung signifikant ($p < 0,0001$) ab.

Abbildung 11: Entwicklung der Herzfrequenz



3.2.5.6 Auskultation

Alle Tiere zeigten vor dem Eingriff ein kontinuierliches Herzgeräusch mit Punctum maximum über der Pulmonalklappe. Die Lautstärke des Geräusches war bei 34 Patienten Grad 5, bei 5 Patienten Grad 4 und bei 1 Hund Grad 3. Bei 31/40 (78%) war dieses kontinuierliche Geräusch nach dem Eingriff nicht mehr wahrnehmbar. Bei den restlichen 9 Hunden fand sich in 2 Fällen noch ein kontinuierliches Herzgeräusch Grad 4, in 4 Fällen Grad 3 und in 3 Fällen Grad 2.

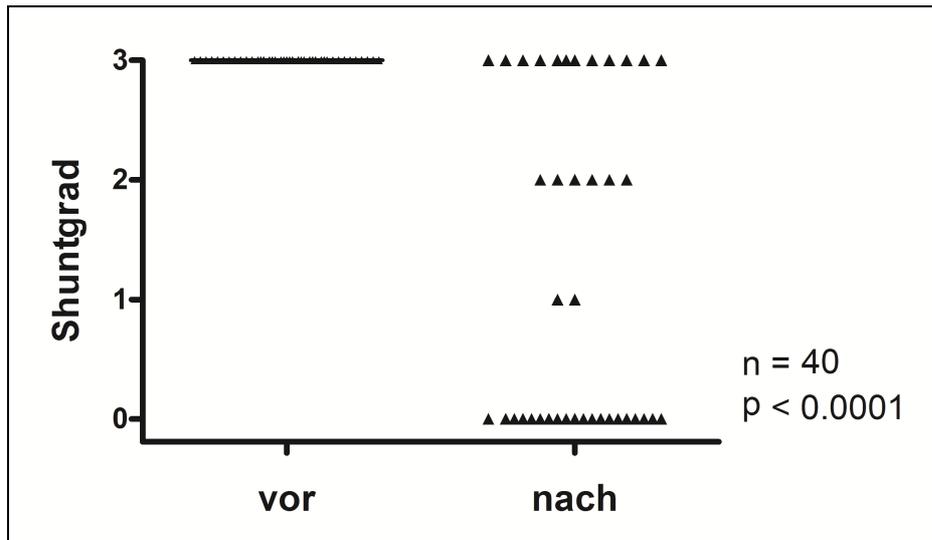
3.2.5.7 Farb-Doppler-Shuntgrad

Vor dem Eingriff war der im Farb-Doppler beurteilte Shuntgrad (Abbildung 12) bei allen Hunden Grad 3.

Durch die Coil-Implantation kam es in der Gesamtpopulation zu einer signifikanten ($p < 0,0001$) Abnahme des Shuntgrades (Abbildung 12). Am Tag nach dem Eingriff

wiesen 20/40 (50%) einen Kompletverschluss auf. Von den restlichen Patienten zeigten 12 Hunde einen Restshunt Grad 3, 6 Hunde hatten einen Restshunt Grad 2 und 2 Hunde einen Restshunt Grad 1.

Abbildung 12: Entwicklung des Farb-Doppler-Shuntgrades

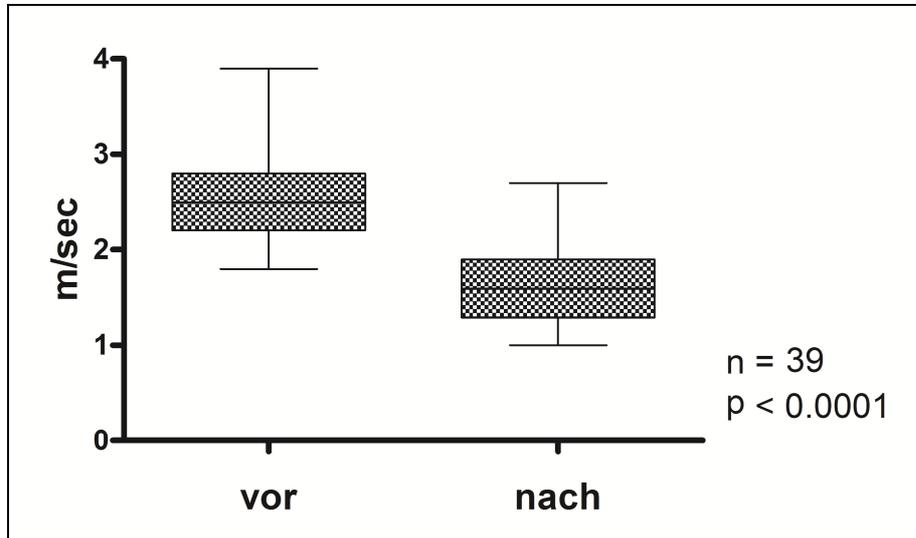


3.2.5.8 Maximale Aortenflussgeschwindigkeit

Ein Patient mit einer geringgradigen supra-avalvulären Aortenstenose wurde aus dieser Auswertung der maximalen Aortenflussgeschwindigkeit und der echokardiographischen Größendimensionen ausgeschlossen.

Die maximale Aortenflussgeschwindigkeit war vor dem Eingriff bei 36/39 Hunden bei oder über 2,0 m/sec und bei 21 von diesen 36 sogar bei oder über 2,5 m/sec erhöht. Bei den ausgewerteten 39 Patienten kam es zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,0001$) der aortalen Flussgeschwindigkeit (Abbildung 13). Nach dem Eingriff hatten nur noch 6 Hunde eine Geschwindigkeit über 2,0 m/sec.

Abbildung 13: Entwicklung der maximalen aortalen Flussgeschwindigkeit



3.2.5.9 Größe des linken Ventrikels

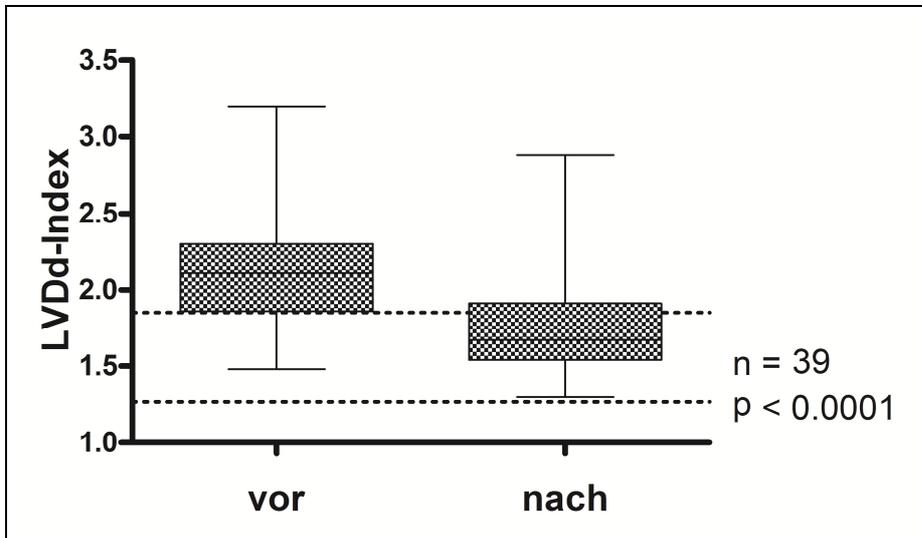
Der Index des diastolischen Ventrikeldurchmessers (LVDd-I) lag vor dem Eingriff bei 30/39 über dem 95%igen Prädiktionsintervall (1,27 - 1,85).

Es kam zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,0001$), allerdings bestand nach dem Eingriff noch bei 12/39 Tieren eine diastolische Ventrikelvergrößerung.

Der Index des systolischen Ventrikeldurchmessers (LVDs-I) lag vor dem Eingriff bei 22/39 über dem 95%igen Prädiktionsintervall (0,71 – 1,26).

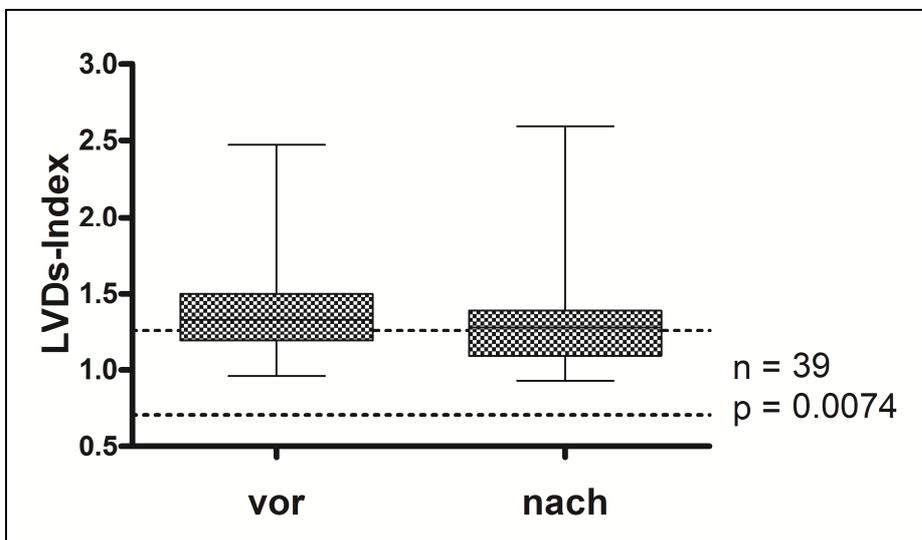
Es kam zu einer signifikanten Veränderung ($p = 0,0074$) kurz nach der Embolisation. Doch war der systolische Ventrikeldurchmesser nach dem Eingriff weiterhin bei 21/39 vergrößert.

Abbildung 14: Entwicklung des Index des diastolischen Ventrikeldurchmessers



LVDD-Index = Index des diastolischen Ventrikeldurchmessers;
gestrichelte Linie = 95%iges Prädiktionsintervall (1,27 - 1,85)

Abbildung 15: Entwicklung des Index des systolischen Ventrikeldurchmessers



LVDS-Index = Index des systolischen Ventrikeldurchmessers;
gestrichelte Linie = 95%iges Prädiktionsintervall (0,71 - 1,26)

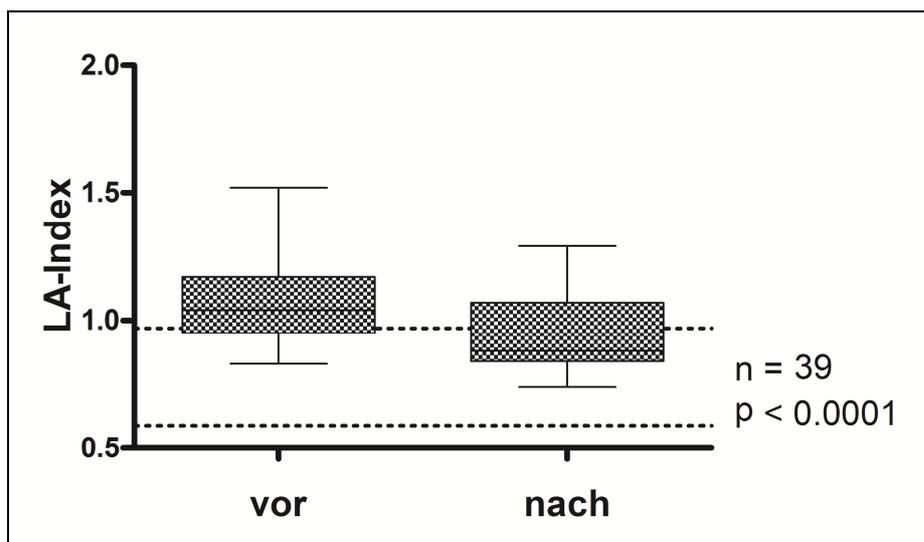
3.2.5.10 Größe des linken Vorhofs

Der Index des systolischen Durchmessers des linken Vorhofs (LA-I) lag bei 24/39 über der Obergrenze des 95%igen Prädiktionsintervalls (0,59 - 0,97).

Es kam zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,0001$) der linken Vorhofgröße (Abbildung 16).

Nach dem Eingriff bestand noch bei 13/39 Tieren eine Vergrößerung des linken Vorhofs.

Abbildung 16: Entwicklung des Index des systolischen linken Vorhofdurchmessers



LA-Index = Index des linken Vorhofdurchmessers;
gestrichelte Linie = 95%iges Prädiktionsintervall (0,59 - 0,97)

3.2.5.11 Zusammenfassung der Kurzzeit-Ergebnisse

Sowohl die Parameter der direkten Shuntquantifizierung (Angiographischer Shuntgrad, Shuntquotient und Farb-Doppler-Shuntgrad) als auch die Parameter der Drucktrennung (systolischer und diastolischer Aortendruck, systolischer und

diastolischer Pulmonalarteriendruck) bzw. der linksventrikulären Volumenbelastung (Herzfrequenz, maximale Aortenfluss-geschwindigkeit, Index des diastolischen Ventrikeldurchmessers und Index des systolischen Vorhofdurchmessers) sanken mit der Embolisation signifikant ab. Der systolische aortale Druck dagegen veränderte sich nicht signifikant.

3.2.6 Kontrolluntersuchungen

3.2.6.1 Verschlussrate

Von den 40 Hunden wurden 28 (70%) Hunde zur 3-Monatsuntersuchung (63 - 227 Tage, Median 106 Tage) und 21 (53%) Hunde zur 12-Monatsuntersuchung (346 – 653 Tage, median 396 Tage) vorgestellt. Der Grund für die Nichtvorstellung war in einem Fall der Tod des Patienten circa 6 Wochen nach der Intervention aufgrund einer Infektion am Coil, bei den übrigen Patienten lag es an der Besitzercompliance.

Die Tabelle 10 gibt eine Übersicht zu den gemessenen Verschlussraten.

Tabelle 10: Echokardiographische und auskultatorische Verschlussraten

	24 Stunden	3 Monate	12 Monate
Echokardiographie	20/40 (50%)	21/28 (75%)	19/21 (90%)
Auskultation	31/40 (78%)	26/28 (93%)	21/21 (100%)

Die gemessene Verschlussrate in der Echokardiographie lag nach 24 Stunden, bzw. 3 und 12 Monaten bei 50%, 75% und 90%. Im gleichen Zeitraum war die auskultatorische Verschlussrate deutlich höher (78%, 93%, 100%).

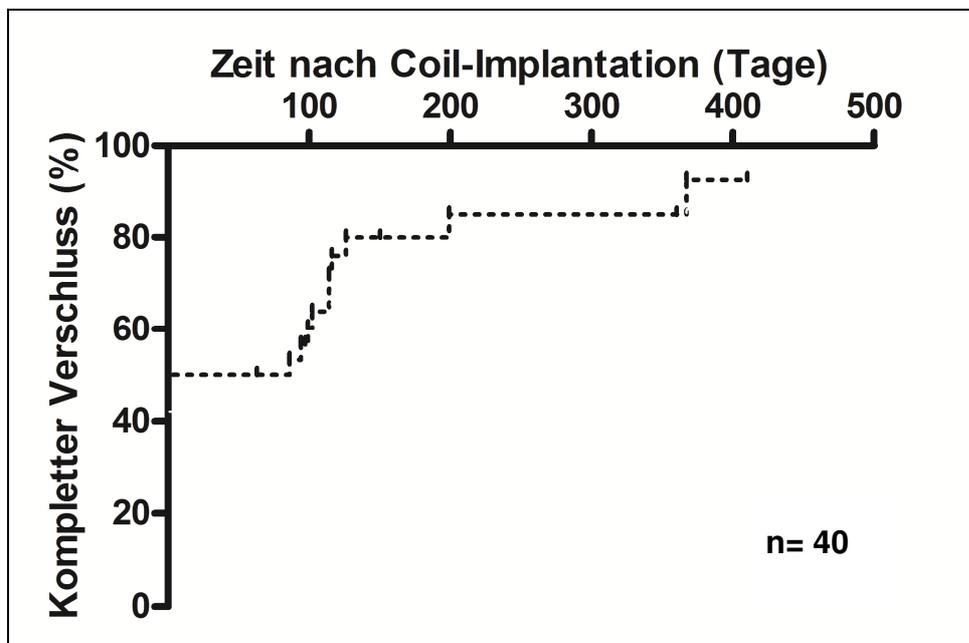
Unmittelbar nach der Intervention zeigten 12 Hunde einen Restshunt Grad 3, 6 Hunde einen Restshunt Grad 2 und 2 Hunde einen Restshunt Grad 1. Ein kontinuierliches Herzgeräusch war bei 9 davon zu hören. Alle 9 Patienten wurden zur

3-Monatskontrolle vorgestellt. 7 von diesen 9 Patienten zeigten bei der 3-Monatskontrolle kein kontinuierliches Herzgeräusch mehr. 4 dieser 7 Hunde zeigten bis zu diesem Zeitpunkt einen echokardiographisch dokumentierten Spontanverschluss. Die zwei Patienten, die bei der 3-Monatskontrolle noch ein kontinuierliches Herzgeräusch aufzeigten, hatten beide einen Restshunt Grad 3. Insgesamt zeigten bei dieser Kontrolluntersuchung 9 Hunde einen echokardiographisch dokumentierten Spontanverschluss.

Bei der 12-Monatsuntersuchung bestand bei 2 Patienten ein Restshunt Grad 2 bzw. 3. Allerdings war bei keinem der beiden Patienten ein kontinuierliches Herzgeräusch hörbar. Zu diesem Zeitpunkt zeigte ein weiterer Hund einen echokardiographisch dokumentierten Spontanverschluss.

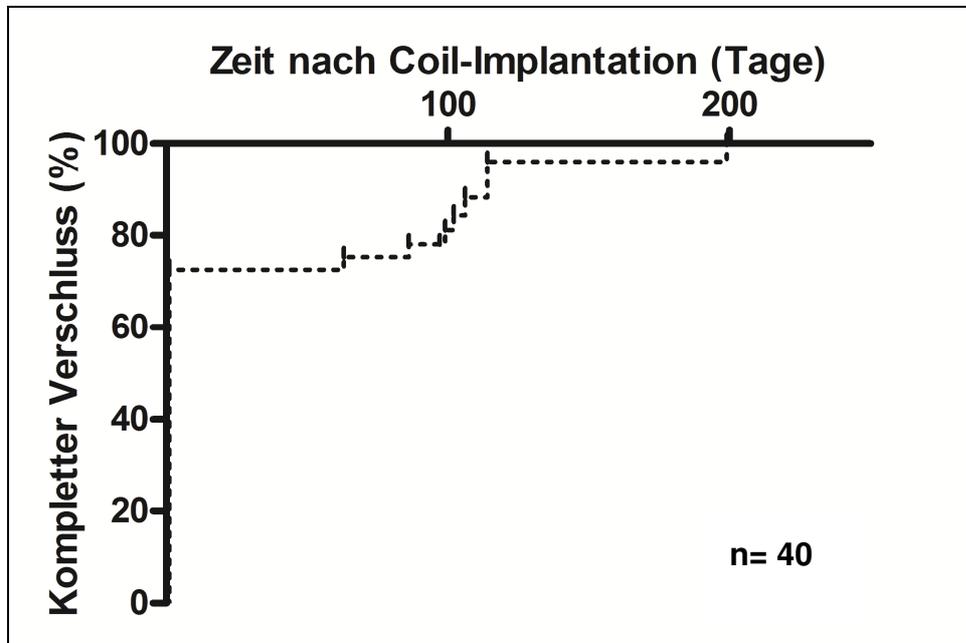
Die folgenden Abbildung 17 und Abbildung 18 zeigen die Kaplan-Meier Analyse zum echokardiographisch dokumentierten Kompletverschluss bzw. zum auskultatorischen Verschluss.

Abbildung 17: Kaplan-Meier Analyse zur echokardiographischen Verschlussrate



Die geschätzte kumulative Verschlussrate lag bei der 12-Monatskontrolle bei ca. 92 %.

Abbildung 18: Kaplan-Meier Analyse zur auskultatorischen Verschlussrate



Bei 21 bzw. 9 Hunden wurden eine bzw. zwei echokardiographische Kontrolluntersuchungen nach bewiesenem Verschluss durchgeführt. Hierbei war bei keinem der Patienten das Wiederkehren des Shunts zu verzeichnen. Das einzige Wiederauftreten eines kontinuierlichen Flusses durch den PDA zeigte der Patient mit der Infektion am Implantat.

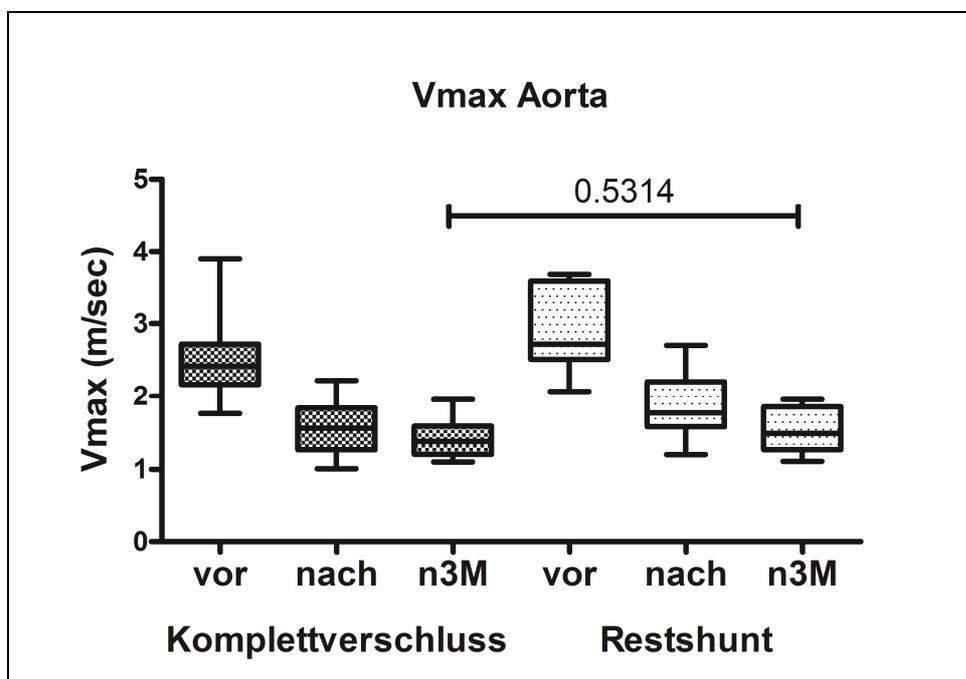
3.2.6.2 Bedeutung des Restshunts

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

Ausgewertet wurden 21 Hunde mit Kompletverschluss und 7 Hunde mit Restshunt (Grad 2 n = 2, Grad 3 n = 5), die zur 3-Monatskontrolle vorgestellt wurden. Der Patient mit der geringgradigen Subaortenstenose wurde nicht zu dieser Kontrolluntersuchung vorgestellt.

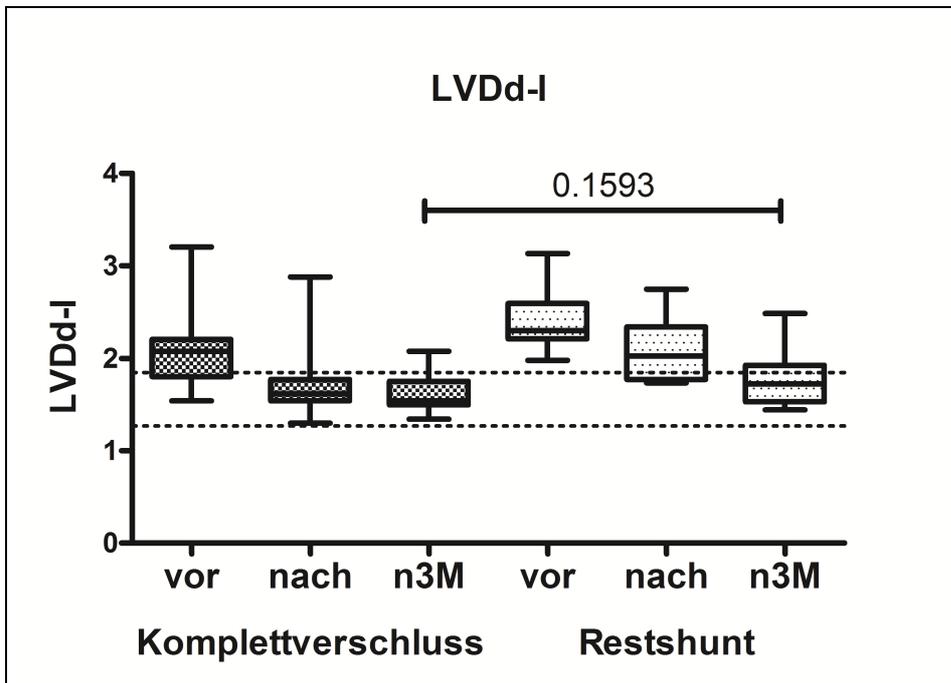
Die folgenden Abbildungen geben die Messdaten für die maximale Aortenflussgeschwindigkeit, den Index des diastolischen bzw. systolischen linken Ventrikeldurchmessers, den Index des linken Vorhofdurchmessers und des Mitralinsuffizienzgrades im Farb-Doppler jeweils vor und nach sowie 3 Monate nach dem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

Abbildung 19: Entwicklung der maximalen aortalen Flussgeschwindigkeit



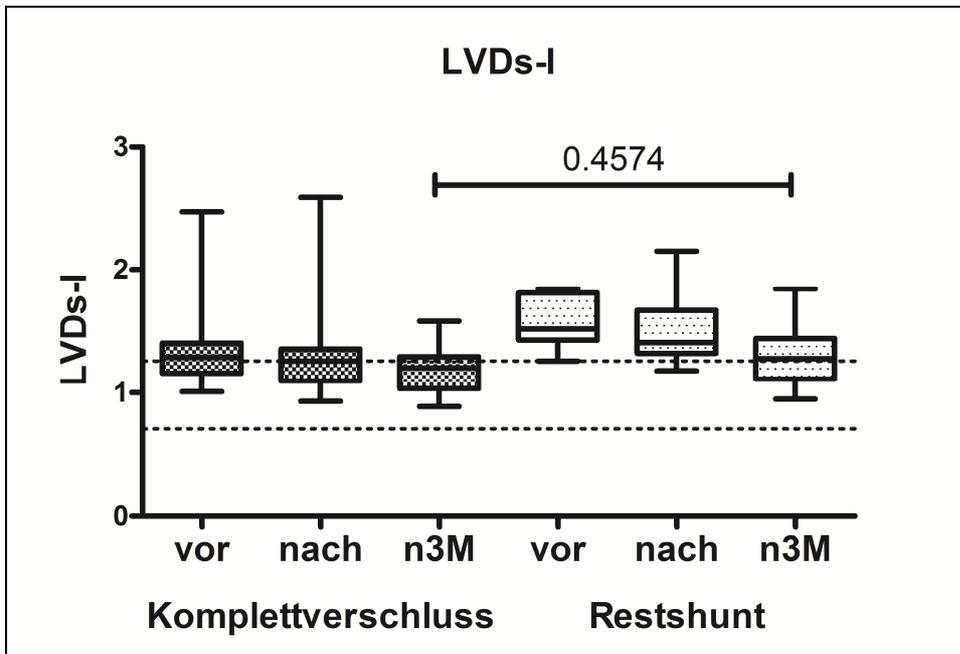
Vmax = maximale Aortenflussgeschwindigkeit

Abbildung 20: Entwicklung des Index des diastolischen linken Ventrikeldurchmessers



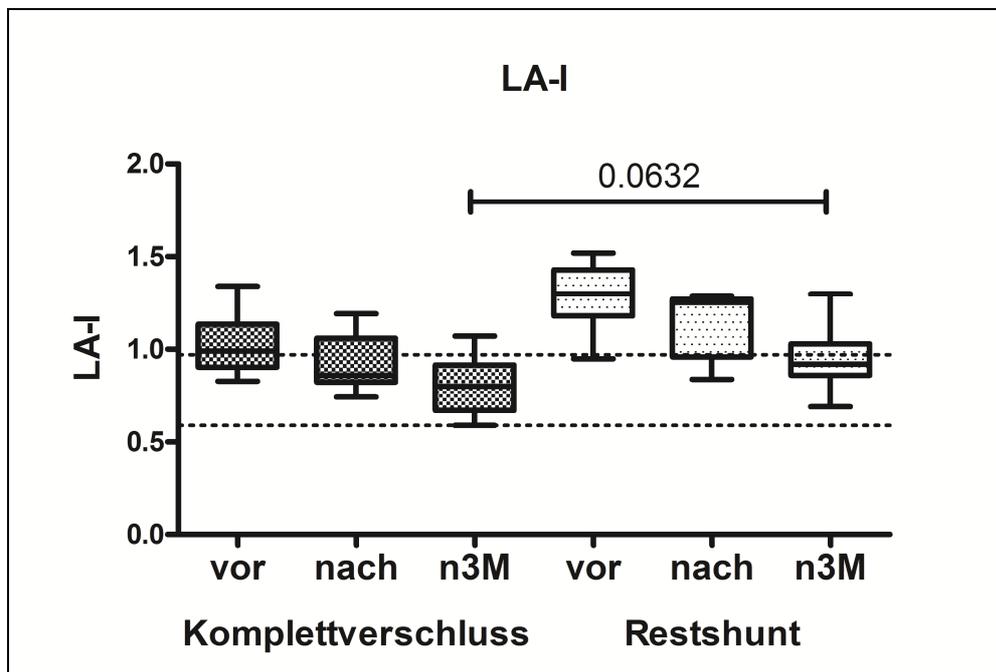
LVDd-I = Index des diastolischen Ventrikeldurchmessers;
gestrichelte Linie = 95%iges Prädiktionsintervall (1,27 - 1,85)

Abbildung 21: Entwicklung des Index des systolischen linken Ventrikeldurchmessers



LVDs-I = Index des systolischen Ventrikeldurchmessers;
gestrichelte Linie = 95%iges Prädiktionsintervall (0,71 - 1,26)

Abbildung 22: Entwicklung des Index des systolischen linken Vorhofdurchmessers



LA-I = Index des linken Vorhofdurchmessers

Alle 4 Messparameter: maximale aortale Blutflussgeschwindigkeit, Index des diastolischen und systolischen Ventrikeldurchmessers und Index des systolischen linken Vorhofdurchmessers zeigten über die Zeit hin einen steten Abfall. Insgesamt lagen die Werte bei den Hunden mit den Restshunts höher. Keiner der hier angegebenen Werte zeigte zum Zeitpunkt der 3-Monatsuntersuchung einen signifikanten Unterschied zwischen den Tieren mit einem Kompletverschluss und denen mit einem Restshunt. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Restshunts keine hämodynamisch relevante Bedeutung haben.

Der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz wurde zum Zeitpunkt der 3-Monatsuntersuchung zwischen Hunden mit und ohne Restshunt verglichen, hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 23).

Abbildung 23: Entwicklung des Doppler-Grades der Mitralklappeninsuffizienz

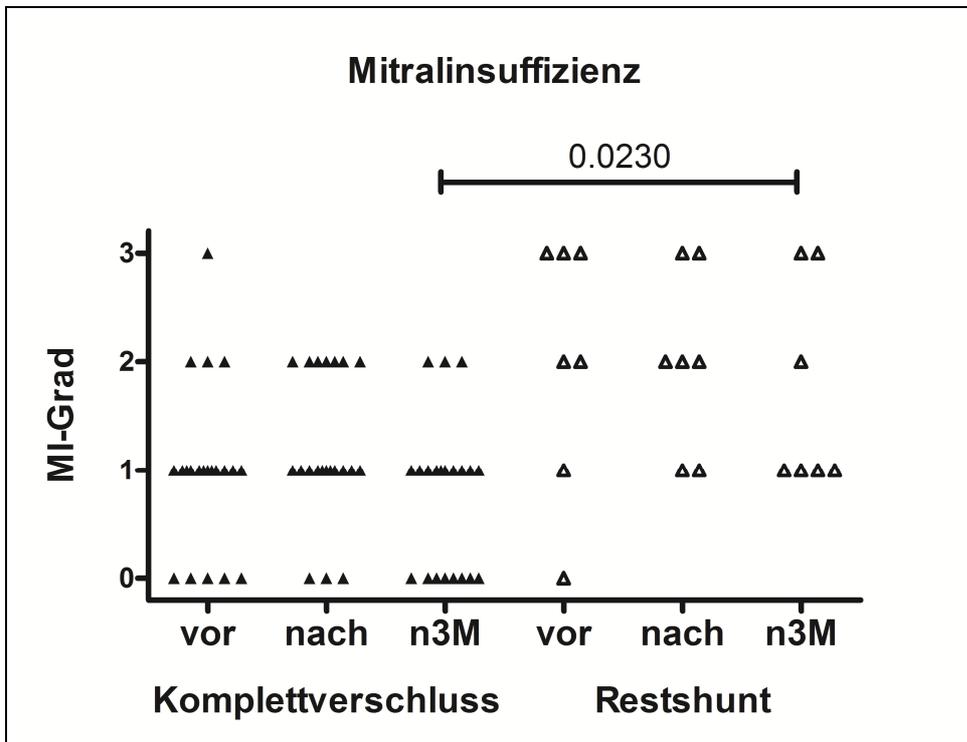
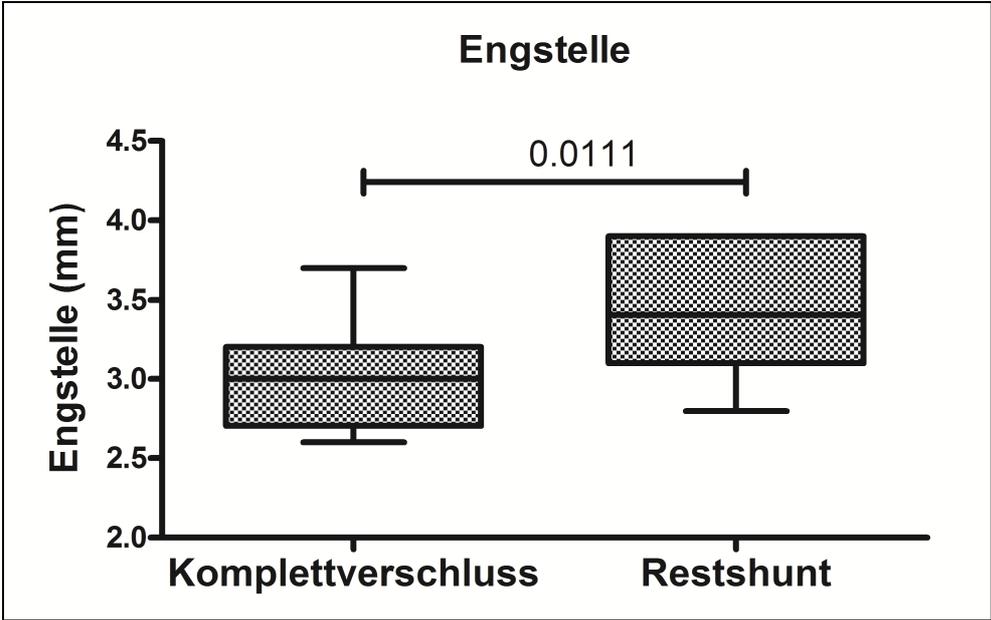


Abbildung 24: Ductusengstelle im Vergleich von Hunden mit und ohne Restshunt



4 Diskussion

4.1 Patientenauswahl

Die Begrenzung der PDA-Engstelle wurde auf zwischen 2,6 und 4,0 mm gewählt. Die Obergrenze wurde schon in früheren Studien aus der Arbeitsgruppe^{200,202}, aber auch in anderen Arbeitsgruppen^{21,84,242} genutzt. Eine Begründung ist, dass der dominierend eingesetzte kommerzielle Coil einen größten Durchmesser von 8 mm aufweist und dessen Coilstärke von 0,038 inch nach den Empfehlungen von LLOYD et al. (1993)¹³⁶ mindestens doppelt so groß wie der minimale PDA-Durchmesser sein sollte. Gestützt wird diese Entscheidung durch eine Studie, in der beim Hund die Ductus mit einer Engstelle unter 4,0 mm bei allen 8 Patienten erfolgreich mittels Coil therapiert werden konnten, aber mit einer Engstelle zwischen 5,0 und 5,5 mm bei keinem der drei Hunde erfolgreich war⁸⁴.

In der Humanmedizin wird das System ebenfalls auf 4,0 mm^{50,107,171} oder sogar 3,0 mm⁴¹ begrenzt, und mitunter ab 3,0 mm eine simultane Applikation von 2 oder 3 Coils empfohlen⁴.

Die gesetzte Untergrenze wurde gewählt, weil in mehreren Studien auch aus der eigenen Arbeitsgruppe gezeigt werden konnte, dass der kleine PDA (bis 2,5 mm Engstelle) mittels Coil sicher zu verschließen ist^{106,200,202}, und damit für diese Ductusgröße kein Bedarf zur Verbesserung bestand.

Hunde mit anderen angeborenen schweren Veränderungen wurden ausgeschlossen, da diese den Ausgang des Eingriffs in unvorhersehbarer Weise beeinflussen können²¹⁴. In der vorgestellten Studie wurde lediglich ein Patient mit einer leichten supralvalvulären Aortenstenose in der Auswertung belassen, allerdings

bei der Beurteilung der echokardiographischen Messparameter nicht berücksichtigt, da diese durch die Stenose verfälscht sein könnten.

4.2 Embolisationssystem

4.2.1 Konischer Coil im Vergleich zu anderen Coil-Systemen

Sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin hat sich in den letzten Jahren die Verwendung von Gianturco-Coils (0,038 inch) etabliert. In der Humanmedizin werden noch faserlose Coils (Duct Occlud oder Nit Occlud) genutzt.

Vorteil von Coils im Allgemeinen ist, dass sie einen dünneren Katheter (4 F oder 5 F) zur Implantation benötigen als die meisten anderen Kathetersysteme. Damit sind sie auch bei sehr kleinen Patienten einsetzbar^{21,102,108}. Dies gilt insbesondere für eine arterielle Applikation, die in Einzelfällen nicht erfolgreich war, da die Gefäße keinen ausreichenden Durchmesser für die notwendige Kathetergröße anderer Systeme aufwiesen^{1,85}. Noch kleinere Katheter sind durch die Verwendung von noch dünneren Coils möglich, so wurde von einer Arbeitsgruppe zur transarteriellen Implantation von 0,025 inch freien Coils sogar ein 3 F Katheter bei extrem kleinen Patienten (0,9 - 1,7 kg) benutzt¹⁰⁸.

In neueren Studien der Humanmedizin werden dominierend ablösbare Coil-Systeme verwendet^{116,171,233}. Dies ist vor allem zur Reduktion des Risikos einer Coil-Abschwemmung im Gegensatz zur Anwendung freier Coils sinnvoll. In der Veterinärmedizin wurden anfangs wegen der Verfügbarkeit und später aufgrund der Kosten^{75,152,216} und Patientengröße¹⁰⁸ oftmals freie Coils eingesetzt, doch auch hier kommen mittlerweile vor allem Coil-Systeme mit einem speziellen Ablösemechanismus zur Anwendung^{21,48,75,82,202,219}. Es sind auch andere Verfahren zur sicheren Coil-Implantation beschrieben, deren Handhabung (Fangschlingen-Methode⁷⁴ oder Ballonokklusions-Technik¹⁹⁸) ist allerdings im Vergleich zu ablösbaren Coils deutlich schwieriger.

Der hier verwendete Coil besitzt einen nominellen Durchmesser von 0,065 inch, damit wurde ein Nachteil der 0,038 inch Gianturco-Coils, nämlich die begrenzte Stabilität, ausgeräumt. An die Vorgabe, an die sich sowohl fast alle humanmedizinischen Arbeiten als auch die meisten tiermedizinischen Arbeiten halten, dass der Windungsdurchmesser des Coils mindestens das Zweifache der PDA-Engstelle betragen sollte¹³⁶, wurde auch hier festgehalten.

Trotzdem blieb die Obergrenze der maximalen PDA-Engstelle von 4,0 mm bestehen, auch weil die humanmedizinische europäische Datenbank¹⁴¹ zu verschiedenen Coil-Systemen beim Verschluss des PDA ein erhöhtes Risiko (Odds-Ratio von 24:1 für größere Engstellen) für einen suboptimalen Erfolg finden konnte.

Für den kleinen PDA ($\leq 2,5$ mm) zeigte sich sowohl bei Menschen¹¹⁶ als auch bei Hunden^{106,200,202}, dass meist ein einziger ablösbarer COOK-Coil zum vollständigen Verschluss ausreicht; beim mittelgroßen PDA (2,0 – 4,0 mm bzw. 2,6 – 4,0 mm) dagegen bleiben oftmals Restshunts^{116,202}. Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung multipler Coils eine Reduktion dieser Restshuntrate erzielt werden kann²⁴⁸. Dies wurde auch beim Hund durch die Arbeit von CAMPPELL und Mitarbeitern⁴⁸ bestätigt. Hier wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der benötigten Anzahl an Coils und dem minimalen Ductusdurchmesser gefunden⁴⁸.

Gegenüber der Applikation multipler Coils hat die Verwendung von einem längeren konischen Coil Vorteile. Bei konsekutiver Coil-Applikation besteht das Risiko, den zuvor applizierten Coil zu verschieben^{171,236}. Dies kann zwar durch eine simultane Implantation von 2 oder mehr Coils vermindert werden^{3,10,233}, allerdings benötigt man hierfür auch mehrere Gefäßzugänge und mehrere Führungsdrähte, wodurch wiederum die Kosten deutlich erhöht werden. Außerdem wird durch die Applikation mehrerer Coils die Durchleuchtungszeit verlängert.

4.2.2 Transvenöse Applikation

Beim Menschen wurde die Coil-Embolisation des PDA anfangs immer transarteriell durchgeführt^{47,136}. In den letzten Jahren wird jedoch zunehmend auch eine transvenöse Technik angewendet (European Coil Registry 62% transarteriell, 27% transvenös, 6% kombiniert¹⁴¹) und die transarterielle Coil-Applikation z.T. nur dann genutzt, wenn die transvenöse nicht möglich ist^{3,10,233,236}. In der Veterinärmedizin wird derzeit dominierend die transarterielle Technik bevorzugt^{48,75,82,150,219,225} und die transvenöse Coil-Technik nur von wenigen Arbeitsgruppen beschrieben^{21,202}.

Die Vorteile der transvenösen gegenüber einer transarteriellen Technik liegen darin, dass zum einen größere Bestecke verwendet werden können, weiterhin die Gefahr einer lokalen Blutung geringer ist. Zusätzlich kann der Coil seine komplette Konfiguration annehmen, bevor er in die PDA-Ampulle zurückgezogen wird^{165,185}, und der sichere Sitz des Coils im PDA ist durch leichten Zug am Führungsdraht überprüfbar⁷⁴. Ein letzter Vorteil eines bereits vorhandenen venösen Zugangs ist es, diesen für eine Explantation eines in die Lunge abgeschwemmten Coils nutzen zu können¹⁷¹.

Nachteile der transvenösen Technik liegen dagegen in der Schwierigkeit, einen extrem kleinen PDA von der Pulmonalarterie ausgehend zu katheterisieren, der Notwendigkeit eines arteriellen Zugangs zur Entfernung eines in die Aorta abgeschwemmten Coils, der Induktion von Arrhythmien im Herzen und der Gefahr des Abknickens der Einführschleuse im rechten Ventrikel^{84,202,214}.

Da diese Komplikationen sowohl in der Human-Literatur als auch in den vorherigen Studien der Arbeitsgruppe^{102,106,200,202} nur selten beschrieben sind, wurde auch in dieser Studie die transvenöse Technik gewählt. Es ist sogar möglich, auf einen arteriellen Zugang komplett zu verzichten, wenn zur initialen Angiographie der Angiographie-Katheter retrograd durch den PDA in die Aorta vorgeschoben wird oder aber, wenn das nicht möglich ist, die Angiographie in den Pulmonalarterienstamm erfolgt. Allerdings besteht hierbei keine Möglichkeit zur Kontrollangiographie nach

der Embolisation. Anwendung findet dieses Vorgehen in unserer Arbeitsgruppe für den sehr kleinen Patienten ($\leq 3,0$ kg)^{102,106,202} und wird so in der Humanmedizin für kranke kleine Kinder empfohlen¹¹⁸.

In Zukunft könnte eventuell bei allen Patienten auf einen arteriellen Zugang verzichtet werden, wenn die intraoperative Kontrolle, ähnlich wie in der Humanmedizin bereits beschrieben²³⁶, ausschließlich mittels Doppler-Echokardiographie durchführt wird.

4.2.3 Kontrollangiographie und Repositionierung vor dem Ablösen

In anderen Studien (sowohl aus der Human-⁴⁹ als auch der Veterinärmedizin^{1,159,214,215}), in denen ablösbare Systeme verwendet werden, wird vor der Freigabe des Implantats eine Kontrollangiographie zur Beurteilung des richtigen Sitzes und des ausreichenden Verschlusses durchgeführt. Bei Abweichungen kann das Implantat gegebenenfalls repositioniert⁴⁹ oder sogar gegen ein anderes Implantat^{1,159,215} ausgetauscht werden. Doch hierbei entstehen zum einen höhere Kosten durch die Implantation eines zweiten Devices, zum anderen steigert dieses Vorgehen die Strahlenbelastung und die applizierte Kontrastmittelmenge. In dieser Arbeit wurde auf eine Kontrollangiographie vor dem Ablösen verzichtet, um die Durchleuchtungsdauer und die Kontrastmittelmenge zu reduzieren. Allerdings muss bei fehlender Angiographie vor Ablösung des Devices damit gerechnet werden, einen suboptimalen Sitz und damit unzureichenden Verschluss nicht erkennen zu können. Inwieweit dies die Verschlussraten negativ beeinflusst, kann nicht gesagt werden, da weder hier noch in der Literatur eine Kontrollgruppe mit der jeweils anderen Technik existiert.

4.2.4 Kosten des Eingriffs

Durch die Verwendung eines selbsthergestellten ablösbaren Coils liegen die Kosten für das vorgestellte System mit einem neuen Führungsdraht mit etwa 300 Euro immer noch niedriger als für andere ablösbare Kathetersysteme (z.B. Amplatz

Vascular Plug 500 €, Amplatz Duct Occluder 2.000 €, Amplatz Canine Duct Occluder 500 €), etwa gleich mit dem veterinärmedizinischen Amplatz Vascular Plug (300 €) und etwas über dem meist verwendeten COOK detachable Coil (220 €).

Die deutlichen Vorteile bezüglich Sicherheit der ablösbaren Coils rechtfertigen den im Vergleich zur Anwendung multipler freier Coils (Einzelpreis 25 Euro) höheren Materialaufwand. Dies gilt insbesondere für Anwender mit wenig Erfahrung⁵¹.

Die Gesamtkosten für die PDA-Embolisation in dieser Studie lagen zwischen 1.300 und 1.500 €. Sie sind vergleichbar mit den Kosten der chirurgischen Therapie. In der Humanmedizin sind die Kosten einer Coil-Embolisation des PDA signifikant niedriger als für die chirurgische Ligatur, und sie sinken mit steigender Erfahrung und höheren Fallzahlen noch weiter²³⁷.

4.3 Befunde vor dem Eingriff

4.3.1 Patientendaten

Die meisten Befunde der Voruntersuchung aus der vorliegenden Studie stimmen mit denen anderer Publikationen überein. Auffällig ist der hohe Anteil der Rasse Polski Owczarek Nizinny (PON) (23%). Der ist vermutlich auf eine regionale Häufung dieser Rasse zurückzuführen, vor allem, weil auch die anderen Studien aus dieser Arbeitsgruppe diese Auffälligkeit gefunden haben (19%²⁰⁰, 14%¹⁰⁶ und 11%²⁰²).

Da ein Zusammenhang zwischen Körpergröße und Ductus-Engstelle beim Hund^{204,214} besteht, lag das mediane Gewicht in dieser Studie (9,75 kg) über dem Median in anderen Studien. Und zwar sowohl über dem Median von Studien, die Hunde mit kleinen und mittelgroßen PDAs untersucht haben (4,5 kg²⁰²; 5,5 kg²⁰⁰; 5,5 kg¹⁰⁶), als auch über dem Median von Studien, die alle Größen miteinbezogen haben (4,5 kg²¹; 5,0 kg⁴⁸). Der Unterschied zu Letzteren ist vermutlich mit der regional unterschiedlichen Rasseverteilung zu begründen.

Im Vergleich zu früheren Arbeiten aus der eigenen Arbeitsgruppe^{106,200,202} ist der Anteil klinisch auffälliger Hunde mit 33% inmitten der vorherigen Ergebnisse (36%¹⁰⁶, 28%²⁰⁰, 38%²⁰²). Im Vergleich zu Arbeiten aus anderen Arbeitsgruppen liegt der Anteil aber trotz der Beschränkung auf den mittelgroßen PDA (2,6 - 4,0 mm) über der größten Studie zum interventionellen Coil-Verschluss (13%)⁴⁸ und auch über den großen chirurgischen Studien (10 - 24%)^{2,55,66,109,231}. Die relativ hohe Anzahl an symptomatischen Patienten in dieser Arbeitsgruppe könnte zusätzlich ausgelöst sein durch die Schwere und Häufigkeit von Mitralklappeninsuffizienzen, die in dieser Studie mit 83% ähnlich lagen wie in einer anderen Arbeit dieser Arbeitsgruppe (70%²⁰⁰). Dies ist deutlich höher als in anderen aktuellen Studien (40%²⁴⁰; 34%⁴⁸; 43%¹; 44%²¹⁴). Insbesondere ist in beiden Studien unserer Arbeitsgruppe der Anteil an mittel- und hochgradigen Insuffizienzen bemerkenswert (25% und 24%²⁰⁰), vor allem, da dieser in der Literatur niedriger liegt (2% mittelgradige⁴⁸ und 17% mittel- und hochgradige²¹⁴). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass es durch einen vergrößerten diastolischen Ventrikeldurchmesser zu einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz kommt. Allerdings ähnelt der Index des diastolischen Ventrikeldurchmessers in der vorliegenden Studie ($2,11 \pm 0,38$) dem der anderen Arbeiten ($2,0 \pm 0,3$)⁴⁸ und ($2,06 \pm 0,33$)²⁰⁰. Eine andere Erklärung wäre, dass durch einen länger bestehenden Ductus mehr Mitralinsuffizienzen induziert wurden. Dies kann jedoch ausgeschlossen werden, da das mediane Alter in früheren Studien der eigenen Arbeitsgruppe (8,5 Monate²⁰⁰; 5,75 Monate¹⁰⁶) und der aktuellen Studie (6,1 Monate) ähnlich ist wie in den oben genannten Studien (6 Monate⁴⁸ und 6 Monate²¹⁴) mit geringerer Mitralinsuffizienzprägung.

Ob es sich bei diesen Mitralinsuffizienzen zum Teil um kleinere dysplastische bzw. degenerative Veränderungen handelt, ist nicht sicher zu sagen, auch wenn über den letzteren Grund diskutiert wird²⁴⁰.

4.3.2 Angiographie und Shunt-Volumen

Ähnlich wie in den früheren Studien dieser Arbeitsgruppe^{106,200,202} besaß der PDA meist die Form Typ E (83%) oder Typ A (18%) (nach KRICHENKO et al., 1989)¹²⁶. Betrachtet man in anderen Studien den Anteil der Hunde mit ähnlicher Morphologie, d.h. mit einer aortalen Ampulle und einer pulmonalen Engstelle (Typ I, IIA und IIB nach MILLER et al., 2006¹⁵³), so liegt diese ähnlich hoch mit 86 - 100%^{1,21,153,159,214,225}. Das Fehlen eines tubulären Ductus in der vorliegenden Arbeit kann mit dem insgesamt geringen Anteil dieser Form beim Hund (0% - 14%)^{1,153,159,214,225} erklärt werden. Als zweiter Faktor kommt noch hinzu, dass der tubuläre Ductus einen signifikant größeren Durchmesser hat als andere Formen und meistens mehr als 4,0 mm bemisst¹⁵³; dies war ein Ausschlusskriterium in der vorliegenden Studie. Das Fehlen eines Window-Typ (Typ B) verwundert nicht, da diese Form beim Hund bisher gar nicht beschrieben ist. Auch die geringe Anzahl der Typ D-Fälle deckt sich mit den früheren Arbeiten aus der Arbeitsgruppe^{106,200,202}. Sonst ist diese Form noch nicht beschrieben. Interessant jedoch ist, dass in der Arbeit von MILLER et al. (2006)¹⁵³ die angiographische Abbildung zum Typ I (langsam verjüngender konischer Typ) deutlich mehrere Engstellen zeigt und daher dem Typ D nach KRICHENKO et al. (1989)¹²⁶ gleicht. Der Mensch besitzt eine andere Verteilung, dort ist der kurze konische Typ am häufigsten^{126,141}, und die anderen Formen sind seltener zu finden.

Durch die Begrenzung auf die mittelgroßen PDA (2,6 - 4,0 mm) wiesen die Messwerte der Ductusengstelle vergleichbare Werte ($3,13 \pm 0,38$ mm) zu unselektierten tiermedizinischen Studien ($3,79 \pm 1,55$ mm²⁰⁴; Median $3,0$ mm²¹) auf. Im Vergleich zu Studien der eigenen Arbeitsgruppe mit Inklusion des kleinen und mittelgroßen PDA ($2,92 \pm 0,69$ mm²⁰⁰ bzw. $2,64 \pm 0,68$ mm¹⁰⁶) lag der Mittelwert der Ductusengstelle logischerweise höher und war mit einer geringeren Streuung behaftet.

Der angiographische Shuntgrad vor der Implantation war sehr hoch (100% Grad 4) und lag damit höher als in den beiden anderen Studien dieser Arbeitsgruppe beim Hund (87%²⁰⁰; 61%¹⁰⁶) bzw. beim Mensch (4%¹³⁶). Der Grund dafür ist, dass in die

hier vorgestellte Studie ausschließlich der mittelgroße PDA einbezogen wurde und die Größe des Ductus den Shuntgrad beeinflusst; so zeigten in der früheren Studie²⁰⁰ 69% der kleinen Ductus, aber 93% der mittelgroßen Ductus einen Shuntgrad 4.

4.4 Veränderung nach dem Eingriff

Die vorliegende Studie zeigt einen exzellenten Implantationserfolg (100%), keine Coil-Dislokation und eine insgesamt extrem niedrige Komplikationsrate. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den anderen Studien aus der eigenen Arbeitsgruppe^{106,200}, in denen auch mit einer sehr ähnlichen Methodik (transvenös, Single-Coil) gearbeitet wurde und decken sich mit einer weiteren veterinärmedizinischen Studie, die transvenös und in 97,4% auch mit der Single-Coil-Technik gearbeitet hat (98,2% Implantationserfolg)²¹. Deutlich besser schneiden die aktuellen Ergebnisse ab, vergleicht man sie mit Studien, welche ein erheblich differierendes Studiendesign nutzten und deutlich geringere Implantationserfolge und eine höhere Komplikationsrate aufweisen^{48,219}. Zurückzuführen ist dies auf zahlreiche Faktoren der Inklusionskriterien und der verwendeten Materialien und Implantationstechnik.

So führt die Begrenzung der Ductusengstelle auf maximal 4,0 mm zur Anhebung des Implantationserfolges und zur Reduktion der Embolisationsrate. Zumindest konnte in der europäischen humanmedizinischen Datenbank zur Coil-Embolisation des PDA¹⁴¹ gezeigt werden, dass eine Engstelle von $\geq 4,0$ mm in einer höheren Komplikationsrate (Odds-Ratio 24:1) resultiert. Allerdings konnte in der oben erwähnten veterinärmedizinischen Studie⁴⁸ nur ein signifikanter Einfluss der relativen Ductusgröße (Ductusengstelle / Körpergewicht^{1/3}) und nicht der absoluten Engstelle auf den Therapieerfolg gezeigt werden. Eine Berechnung des Risikos bei einem großen PDA (> 4,0 mm) ist dort nicht erfolgt.

Der verwendete Edelstahl-Coil der Stärke 0,065 inch besitzt mehr Stabilität als dünnere Edelstahl-Coils (0,025 inch, 0,038 inch oder 0,052 inch) oder die Platin-Coils gleicher Stärke.

Die Vorgabe für die Auswahl des Coil-Durchmessers - mindestens zweimal größer als die Engstelle - stammt aus einer der ersten Arbeiten zur Coil-Embolisation des PDA und wird durch die extreme Dehnbarkeit des Ductus bis auf das Doppelte²³⁴ gestützt. Zusätzlich wurde hier ein neues Kriterium eingeführt, nämlich dass der maximale Windungsdurchmesser des Coils bis zu 1 mm größer sein durfte als die angiographisch gemessene PDA-Ampulle. Letzteres führte dazu, dass bei der Mehrzahl (75%) der Patienten ein größerer und damit auch längerer Coil implantiert wurde, dies hat vermutlich den Anteil an erfolgreichen Implantationen und die späteren Verschlussraten positiv beeinflusst. Während eine Veterinärarbeit keine Angabe zur Auswahl des Coildurchmessers macht²²⁵, geben alle anderen Arbeiten einen Mindestfaktor von $2^{21,48,84,153,202}$ oder sogar geringgradig darüber²¹⁹ an, allerdings weist die größte Coil-Arbeit⁴⁸ beim Hund extreme Varianzen dieses Faktors (Faktor 0,8 - 13,3, Median 3,1) auf. Das könnte durchaus ein Grund für die hohe Embolisationsrate (22% der Eingriffe) in der genannten Arbeit⁴⁸ sein, da ein Coil kleiner oder von der Größe her nahe an dem Engstellendurchmesser nicht realistisch im Ductus halten kann, vor allem wegen der Dehnbarkeit des Ductus im Anschluss an einen Verschluss. Im umgekehrten Fall neigen Coils mit deutlich zu großem Durchmesser durch ihre geringere Stabilität oder durch die Protrusion aus dem Ductus zur Dislokation.

Die transvenöse Technik bietet eine stabilere Coilkonfiguration vor dem Einbringen in die Ampulle^{165,185} und zudem die Möglichkeit, den sicheren Sitz vor dem Ablösen durch leichten Zug am Führungsdraht zu überprüfen^{74,202}. Beides erhöht den Implantationserfolg und reduziert die Embolisationsgefahr. Die Möglichkeit, den Coil bei unerwünschtem Sitz wieder in den Katheter zurückzuziehen und die Implantation erneut zu versuchen, mindert die Gefahr der Stenose benachbarter Strukturen und steigert die Verschlussraten, so wurde auch in zwei Fällen der aktuellen Studie ein überdimensionierter Coil entfernt und durch den nächst kleineren Coil ersetzt.

Obwohl in der vorliegenden Studie darauf verzichtet wurde, vor dem Ablösen eine Angiographie durchzuführen, traten weder Coilprotrusionen noch Coildislokationen auf. In anderen Studien wurde eine Kontrollangiographie vor dem Ablösen auch durchgeführt, um bei unzureichendem Verschluss das Implantat zu repositionieren, oder aber durch eine andere Größe des Implantats oder sogar durch eine andere Art ersetzen zu können^{21,48} und so die höhere Verschlussraten zu erzielen. Dies alles wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt, um das Vorgehen einfach zu halten und die applizierte Kontrastmittelmenge und die Durchleuchtungszeit gering zu halten. Die Platzierung mit dem Hauptteil in der Ampulle und einer Verankerung auf der Pulmonalarterienseite wird in der Humanmedizin stets und in der Tiermedizin^{202,225} manchmal durchgeführt, meistens findet sich hier allerdings noch die reine Implantation in die Ampulle^{48,84} bzw. wird speziell für den langen konischen Ductus empfohlen¹⁵³. Das Fixieren des Coils auf der pulmonalen Seite reduziert allerdings nicht nur das Risiko einer aortalen Dislokation, sondern das Durchqueren der Ductus-Engstelle fördert vermutlich auch dessen thrombotischen Verschluss¹⁸⁵.

Beim Menschen wurde gezeigt, dass die Ductusform den Implantationserfolg, die Embolisationsrate und auch die Verschlussraten maßgeblich beeinflusst. Die Ductusformen mit einer pulmonal gelegenen Engstelle (Typ A, Typ E, Typ D) zeigen hier günstigere Werte als der tubuläre Ductus¹⁴¹ oder der Window-Typ^{3,107,233}. Dass beide letztgenannten Varianten in der vorliegenden Arbeit nicht vertreten waren, hat sicherlich zum Erfolg beigetragen. Darüber hinaus kann keine Aussage über die Coil-Embolisation mit dem neuen Coilsystem für diese Formen gemacht werden. Die größte Coil-Arbeit beim Hund⁴⁸ gibt zum Thema Ductusform keine Informationen, da keine Angiographie durchgeführt und auch die echokardiographische Morphologie nicht beschrieben wurde. Allerdings geben andere tiermedizinische Autoren^{153,225} den Hinweis, dass der tubuläre Ductus auch beim Hund mit Kathetertechnik schlecht bis überhaupt nicht zu verschließen ist. Bei der Multiple-Coil-Technik besteht das Risiko, den bzw. die vorher implantierten Coil/s zu verschieben. Ob dies eine Ursache für Dislokationen in den tiermedizinischen Studien mit multipler Coil-Technik^{48,84,150,239} war, wird dort nicht angegeben. Um das Problem zu umgehen,

wird in der Humanmedizin mitunter die simultane Applikation empfohlen⁴; dies ist bisher in der Tiermedizin nicht publiziert.

Die Gesamtkomplikationsrate, abgesehen von der Coilabschwemmung, die in dieser Studie nicht aufgetreten ist, liegt ähnlich gering wie in der vergleichbaren Humanarbeit¹¹⁶ und deutlich geringer als in anderen tiermedizinischen Coil-Studien^{48,84,150,225}. Die geringe Rate und Schwere der mechanischen Hämolyse erklärt sich durch den weitestgehenden Verschluss des Ductus. Weder die Stenose der linken Pulmonalarterie noch die Stenose der Aorta descendens sind hier aufgetreten. Zum Einen liegt das an der Single-Coil-Technik, bei der wenig Material auf die Pulmonalarterienseite gelegt wird, zum Anderen bietet die häufigste Ductusform beim Hund eine ausreichend lange Ampulle und der ablösbare Coil zuzüglich die Möglichkeit, diesen zu repositionieren. Zusätzlich konnte in der Humanmedizin gezeigt werden, dass die Erfahrung des Untersuchers wesentlich zur Reduktion der Komplikationen beiträgt¹³.

Die in der aktuellen Arbeit echokardiographisch dokumentierte Akutverschlussrate (50%) sowie die mittels Kaplan-Meier-Analyse geschätzte Verschlussrate nach 12 Monaten (ca. 92%) beim mittelgroßen PDA liegen deutlich über dem Ergebnis der größten Multiple-Coil-Arbeit beim Hund mit unselektierter Ductusgröße (36% bzw. ca. 50%)⁴⁸, obwohl 61% der Hunde einen mittelgroßen PDA aufwiesen und die Restlichen gleich verteilt auf kleine bzw. große Ductus verteilt waren. Die Ergebnisse der aktuellen Studie sind besser als die Single-Coil-Technik mit kommerziellen 5-loop-Coils beim mittelgroßen PDA des Hundes (25% bzw. ca. 40%¹⁰⁶) als auch des Menschen (ca. 13% bzw. ca. 45%¹¹⁶) und chronisch besser als die verlängerten Coils der Vorgängerstudie beim Hund (58% bzw. 65%²⁰⁰). Betrachtet man die Ergebnisse der amerikanischen und der europäischen Registry-Datenbanken zur Multiple-Coil-Technik beim Mensch, so fällt auf, dass die Akutverschlussrate (ca. 79%¹³⁷ bzw. 80%¹⁴¹) zwar deutlich höher liegt, allerdings sieht man an der chronischen Verschlussrate der europäischen Datenbank, dass diese sich dagegen kaum von den aktuellen Zahlen unterscheidet (ca. 95%¹⁴¹). Dies gilt insbesondere, wenn man berücksichtigt, dass in dieser Datenbank etwa die Hälfte der Patienten

einen sehr kleinen (< 2,0 - 2,5 mm) Ductus aufwies, welcher beim Hund^{106,200} und Mensch¹¹⁶ eine fast 100% Verschlussrate aufweist. Eine chronische Verschlussrate ist in der amerikanischen Datenbank nicht angegeben.

Diese Ergebnisse bestätigen die Aussage der Arbeit mit den verlängerten Coils²⁰⁰, dass diese Verbesserung der Verschlussrate beeinflusst ist durch die Masse an Coilmaterial und einem Zusammenspiel von Coil-Stärke und Länge. Mit der Verwendung von 0,065 inch Coils erzielt man pro cm Coil-Länge mehr Masse als mit dünneren Coils (0,038 inch), zudem wurde durch die besondere Coil-Größenauswahl durchschnittlich mehr Coilmaterial implantiert. Diese Zunahme an Material kann sowohl zu einer vermehrten mechanischen Obstruktion als auch zu einem vermehrten thrombotischen Verschluss führen. Als weiterer Faktor für den progredienten Verschluss ist die Form des Coils mit großen und kleinen Windungen zu nennen.

Hörbare Restshunts waren nach 24 Stunden bzw. bei der 3 bzw. 12 Monatsuntersuchung nur bei 23%, 7% bzw. 0% der untersuchten Hunde zu verzeichnen. Dies sind geringgradig bessere Werte als in der Arbeit mit den verlängerten Coils aus der eigenen Arbeitsgruppe (27%, 18% bzw. 5%)²⁰⁰. Trotz hörbarem Restshunt wurde keine 2. Intervention bei diesen Hunden durchgeführt, da alle bis auf einen Patienten spätestens bei der 3-Monatskontrolle einen diastolischen Ventrikeldurchmesser im Referenzbereich hatten. Der Patient mit dem vergrößerten Durchmesser bei der 3-Monatskontrolle war lediglich geringgradig erweitert (LVDD-Index⁵⁴ bei 1,93 statt 1,86). Dies deckt sich mit den aktuellen Guidelines zur Therapie des Ductus beim erwachsenen Menschen²⁴⁴, welche eine Verschlussindikation erst bei dem Vorliegen einer Linksherz-Volumenbelastung stellt. Teilweise wird in der Humanmedizin ein Zweiteingriff allerdings bereits innerhalb der ersten 6-12 Monate allein aufgrund des echokardiographischen Restshunts¹⁴¹ oder wegen eines Herzgeräuschs²⁰⁸ durchgeführt. Alle bisherigen tiermedizinischen Arbeiten prüfen die hämodynamische Relevanz des Restshunts vor einem Zweiteingriff, ohne jedoch dabei exakte Parameter oder Grenzwerte anzugeben.

Der Vergleich mit anderen Embolisationsystemen beim Hund ist schwierig, weil in diesen Studien nicht nach Ductusgröße oder -morphologie unterschieden wird. Insbesondere fehlt die Angabe, bei welcher Größe und Form die Implantation nicht erfolgreich war. Insgesamt scheint der hier vorgestellte Coil der Gruppe der Occluder zwar im Akuterfolg (50%) deutlich, jedoch im Bezug auf Langzeitverschluss (ca. 92%) nicht oder nur gering unterlegen: Vascular Plug¹ (76% bzw. nicht angegeben); Amplatz Duct occluder²¹⁴ (75% bzw. 95%) und dem Amplatz Canine Duct occluder¹⁵⁹ (94% bzw. 92%). Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass alle genannten Studien alle Ductusgrößen beinhalteten. Ob die etwas höhere Rate an Restshunts eine hämodynamische Bedeutung aufweist, muss in direkten Vergleichsstudien gezeigt werden.

Die aktuelle Studie zur PDA Embolisation mittels neuem Coilsystem hat eine 100%igen Implantationserfolg gezeigt und ist damit vergleichbar mit großen Studien zum chirurgischen Verschluss mit 92-98%^{16,20,66,110}. Hervorzuheben ist, dass immerhin 10 Tiere mit bestehender Mitralklappenregurgitation und kongestiver Herzinsuffizienz überlebten. Dies ist nach Angaben einer älteren Arbeit ein deutlich besseres Ergebnis als nach chirurgischer Ligatur (60%)⁶⁶. Leider werden in neueren chirurgischen Studien keine vergleichbaren Werte wiedergegeben¹¹⁰. Sowohl in der Humanmedizin²⁰⁷ als auch in der Veterinärmedizin¹²² gilt, dass der interventionelle Verschluss des PDA vor allem wegen seines schonenden Charakters besonders bei älteren Patienten mit bereits bestehender Herzinsuffizienz indiziert ist. Die echokardiographischen Verschlussraten bei der 12 Monatsuntersuchung (ca. 92%) liegen ähnlich zu den Ergebnissen der chirurgischen Therapie beim Menschen (77%)²¹⁸ und beim Hund (80%)¹⁴⁷. Auch die Rate an auskultatorisch wahrnehmbaren Restshunts ist vergleichbar mit den Ergebnissen nach erfolgter chirurgischer Ligatur beim Hund (2-3%)¹²². Allerdings muss auch bei all diesen Vergleichen beachtet werden, dass die chirurgische Therapie alle Ductusgrößen und -formen miteinbezogen hat.

Verschiedene Arbeiten zum interventionellen PDA-Verschluss haben eine signifikante Abnahme der diastolischen echokardiographischen Größe des linken

Ventrikels unmittelbar nach der Intervention zeigen können^{48,200,202,214}, wobei aber vielfach die Werte noch nicht im Referenzbereich sind. Bisher wurde dagegen nur selten^{48,200} untersucht, ob bestehende Restshunts im Follow-up einen signifikanten Einfluss auf die Herzgröße haben. In der aktuellen Arbeit zur singulären Coil-Applikation eines konischen Coils konnte ebenso wie in der Vorgängerarbeit²⁰⁰ zum verlängerten Coil kein signifikanter Einfluss des Restshunts auf die linksventrikuläre und linksatriale Größe gefunden werden.

In der Arbeit zur Multiple-Coil-Technik⁴⁸ zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis: kein Einfluss des Shuntgrades auf den diastolischen linksventrikulären Durchmesser oder linken Vorhofdurchmesser. Allerdings ist hier zu berücksichtigen, dass dies erst nach frühestens 12 Monaten untersucht wurde.

Betrachtet man den diastolischen linksventrikulären Durchmesser im Zeitverlauf, so fällt auf, dass die Hunde mit Restshunt insgesamt etwas höher starten und auch etwas höher zur 3 Monatskontrolle liegen. Gleiches Verhalten ist in der Multiple-Coil-Arbeit⁴⁸ ablesbar. Die aktuelle Arbeit hat gezeigt, dass Hunde mit Restshunt einen durchschnittlich größeren Ductusdurchmesser aufwiesen, dies erklärt die ursprünglich größeren Dimensionen in dieser Gruppe. Die persistierend etwas höheren Werte zur 3-Monatskontrolle sind mit den größeren Ausgangswerten und mit dem Bestehenbleiben einer durchschnittlich schwereren Mitralinsuffizienz zu erklären. Auf die Bedeutung der Mitralinsuffizienz in der Kontrolluntersuchung wurde bereits in einer früheren Arbeit hingewiesen²⁴¹.

4.5 Grenzen der Studienaussage

Die guten Ergebnisse dieser Studie beruhen unter anderem auf der Erfahrung dieser Arbeitsgruppe mit dieser Art der Intervention.

4.6 Abschließende Bewertung

Die transvenöse Embolisation des PDA (2,6 - 4,0 mm) mit einem konischen ablösbaren Coil ist sicher möglich. Durch die Form und die große Coilmasse kommt es nach moderater Akutverschlussrate (50%) zu einer sehr guten Langzeitverschlussrate (ca. 92%). Der Erfolg dieser minimalinvasiven Therapie ist vergleichbar mit der chirurgischen Intervention bzw. der Occluder Technik und ist der Single-Coil-Technik mit einem verlängerten Coil sowie der Multiple-Coil-Technik überlegen.

5 Zusammenfassung

Die interventionelle Therapie zum Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus hat in der Veterinärmedizin einen gleichberechtigten Platz mit der chirurgischen Variante eingenommen. Wichtig ist dabei, ein sicheres und effektives Verschlussystem zu verwenden.

In der Humanmedizin haben sich dafür fasertragende Drahtspiralen (Coils) der Stärke 0,038 Inch etabliert. Obwohl ideal für ihren Einsatz beim kleinen PDA ist jedoch schon beim mittelgroßen PDA ein vollständiger Verschluss mit einem singulären Coil oftmals nicht zu erreichen. Hierfür wird häufig die Multiple-Coil-Technik benutzt, bei der nacheinander mehrere Coil implantiert werden. Damit wird versucht, den Restshunt zu reduzieren. Allerdings erhöhen sich die Eingriffsdauer, die Strahlenbelastung, das Risiko einer Coil-Dislokation und einer Hämolyse sowie die Kosten. Untersuchungsziel dieser Arbeit war es daher, mittelgroße PDA mit einem singulären und stufenförmigen Coil-System sicher und effektiv zu verschliessen.

In der vorliegenden Studie wurden 40 Patienten mit einem mittelgroßen PDA (2,6 - 4,0 mm) in die Studie aufgenommen, weitere schwere angeborene kardiale Defekte galten als Ausschlusskriterium. In der Katheterintervention wurde der PDA zunächst angiographisch dargestellt, morphologisch klassifiziert und ausgemessen. Anschließend erfolgte die Coil-Implantation transvenös. Dabei wurde der Coil nach 2 Kriterien ausgewählt: Erstens musste der Coil-Durchmesser mindestens doppelt so groß wie die angiographisch gemessene Ductus-Engstelle sein, und zweitens wurde der größtmögliche Coil mit einem Durchmesser von maximal einem Millimeter größer als der angiographisch gemessene PDA-Ampullendurchmesser ausgewählt. Druck- und Sauerstoffmessungen vor und nach der Implantation sowie eine Kontrollangiographie dienten der Überprüfung des unmittelbaren Therapieerfolges. Klinische und echokardiographische Kontrollen wurden 3 Monate nach der

Implantation durchgeführt. Eine weitere Untersuchung ein Jahr nach dem Eingriff wurde angeraten.

Das Alter der Hunde betrug zwischen 2,2 und 58,1 Monaten (Median: 6,1 Monate), das Körpergewicht lag zwischen 3,2 und 28,0 kg (Mittelwert \pm SD: $11,99 \pm 6,84$ kg). Folgende PDA-Formen waren vertreten: 33 mal Typ E (lang und konisch) und 7 mal Typ A (konisch). Der Durchmesser des PDA an der pulmonalen Engstelle betrug 2,6 – 3,9 mm ($3,13 \pm 0,38$ mm).

Die Implantation gelang bei allen 40 Patienten. Lebensbedrohliche Komplikationen traten in Form von schweren Rhythmusstörungen bei 3 Hunden auf. Angiographisch konnte unmittelbar nach Platzierung des Coils bei 20/39 ein vollständiger Shuntverschluss dokumentiert werden. Bei einem Patienten konnte keine Angiographie nach Implantation des Coil durchgeführt werden, da der arterielle Zugang fehlte. Parallel dazu zeigte sich bei den Patienten eine signifikante Abnahme des Shuntquotienten und der linksventrikulären Volumenbelastung.

Die Doppler-Echokardiographisch belegte Verschlussrate nach 24 Stunden, 3 und 12 Monaten lag bei 50%, 75% und 90%.

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

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die zu prüfende transvenöse Embolisation des PDA (2,6 - 4,0 mm) mittels eines singulären konischen Coils einfach und sicher ist. Es bleiben nach 3 bzw. 12 Monaten noch bei ca. 25% bzw. 10% der Patienten kleine Restshunts, welche jedoch bereits bei der 3-Monats-Untersuchung keine hämodynamische Belastung mehr darstellen.

6 Summary

In veterinary medicine the interventional closure of the patent ductus arteriosus has become equally accepted with the surgical ligation of the duct. However, an effective and save occlusion system is required.

In human medicine 0.038-Inch coils are routinely used. Although this system is ideal for the closure of small PDA, in moderate sized PDA a complete closure with a single coil is more difficult to achieve. The application of the multiple-coil-technique, the consecutive implantation of several coils, is the therapy of choice in those cases. Although the residual shunt can be reduced with this technique, the time of intervention and fluoroscopy, the risk of coil-migration and haemolysis, and finally the costs increase.

The aim of the study was to evaluate the efficiency and safety of the closure of the moderate sized PDA with a single conical coil.

40 dogs with a moderated sized PDA (2.6 – 4.0 mm) were included in the study. Dogs with additional severe congenital cardiac defects were excluded. Interventional closure was preceded by angiography of the PDA for morphologic classification and measurement. The coil was implanted transvenously. Coil selection was based on two criteria: the coil diameter was chosen minimally twice the minimal diameter of the PDA (as assessed by angiography), and maximally 1 mm larger than the angiographically assessed diameter of the PDA ampulla. The largest coil fulfilling those criteria was used. Immediate success of the therapy was controlled angiographically and by measuring blood and oxygen partial pressure. 3 months after the intervention patients were controlled by clinical and echocardiographic examination. A one-year follow up was advised to the owners.

Age of the patients ranged from 2.2 to 58.1 months (median: 6.1 months), body weight from 3.2 to 28.0 kg (mean \pm SD: 11.99 \pm 6.84 kg). Following PDA forms were

represented: 33 types E (long and conical) and 7 types A (conical). Minimal diameter of the PDA was 2.6 – 3.9 mm (3.13 ± 0.38 mm).

Implantation was successful in all 40 cases. Life-threatening complications occurred in 3 patients in form of severe arrhythmias. In 20/39 dogs a complete closure of the shunt could be demonstrated by angiography. In one dog a control angiography could not be performed due to the lack of an arterial access. Additionally, the patients showed a decreasing shunt quotient and left ventricular volume overload.

Doppler echocardiography revealed a closure rate after 24 hours, 3 and 12 months of 50%, 75% and 90%, respectively.

In the 3 months follow-up an influence of residual shunt on left ventricular volume overload was examined. No significant difference between dogs with residual shunts and dogs with complete closure in any assessed parameter could be demonstrated.

In summary the transvenous embolization of the moderate sized PDA using a singular conical coil is secure and feasible. Slight residual shunts persisted in 25% and 10% of the patients after 3 and 12 months, respectively without any haemodynamic significance.

7 Literaturverzeichnis

1. Achen, SE, Miller, MW, Gordon, SG, et al. (2008), "Transarterial ductal occlusion with the Amplatzer vascular plug in 31 dogs", *J Vet Intern Med*; 22:1348-1352.
2. Ackerman, N, Burk, R, Hahn, AW, et al. (1978), "Patent ductus arteriosus in the dog: a retrospective study of radiographic, epidemiologic, and clinical findings", *Am J Vet Res*; 39:1805-1810.
3. Akagi, T, Hashino, K, Sugimura, T, et al. (1997), "Coil occlusion of patent ductus arteriosus with detachable coils", *Am Heart J*; 134:538-543.
4. Akagi, T, Iemura, M, Tananari, Y, et al. (2001), "Simultaneous double or triple coil technique for closure of moderate sized (> or = 3.0 mm) patent ductus arteriosus", *J Interv Cardiol*; 14:91-96.
5. Akagi, T, Mizumoto, Y, Iemura, M, et al. (2001), "Catheter closure of moderate to large sized patent ductus arteriosus using the simultaneous double or triple coil technique", *Pediatr Int*; 43:536-541.
6. Alazaki, NP, Ashburn, WL, Hagan, A (1972), "Detection of left-to-right cardiac shunts with the scintillation camera pulmonary dilution curve", *J Nucl Med*; 13:142-147.
7. Ali Khan, MA, al Yousef, S, Mullins, CE, et al. (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.
8. Alwi, M, Kang, LM, Samion, H, et al. (1997), "Transcatheter occlusion of native persistent ductus arteriosus using conventional Gianturco coils", *Am J Cardiol*; 79:1430-1432.
9. Anderson, PA, Jones, RH, Sabiston, DC, Jr. (1974), "Quantitation of left-to-right cardiac shunts with radionuclide angiography", *Circulation*; 49:512-516.
10. Arora, R, Verma, PK, Trehan, V, et al. (1997), "Transcatheter coil occlusion of persistent ductus arteriosus using detachable steel coils: short-term results", *Indian Heart J*; 49:60-64.
11. Askenazi, J, Ahnberg, DS, Korngold, E, et al. (1976), "Quantitative radionuclide angiocardiology: detection and quantitation of left to right shunts", *Am J Cardiol*; 37:382-387.
12. Aumann, N (2008), "Die Coil-Embolisation des großen persistierenden Ductus Arteriosus beim Hund mit einem Doppel-Helix Coil: Vergleich zweier thrombogener Materialien", *Dissertation, Justus-Liebig-Universität*.
13. Azhar, AS, Abd El-Azim, AA, Habib, HS (2009), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus: Evaluating the effect of the learning curve on the outcome", *Ann Pediatr Cardiol*; 2:36-40.

14. Bahr, A, Miller, M, Gordon, S (2002), "First-pass nuclear angiocardigraphy in the evaluation of patent ductus arteriosus in dogs", *J Vet Intern Med*; 16:74-79.
15. Belau, L, Gravinghoff, L, Keck, EW (1993), "Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus Botalli ohne Thorakotomie", *Dtsch Med Wochenschr*; 118:169-175.
16. Bellenger, CR, Hunt, GB, Goldsmid, SE, et al. (1996), "Outcomes of thoracic surgery in dogs and cats", *Aust Vet J*; 74:25-30.
17. Bennett, MA (1986), "Patent Ductus Arteriosus", *Veterinary Technician*; 7:102-106.
18. Benson, L (1993), "Catheter closure of the ductus arteriosus", In: Rao, PS, ed. *Transcatheter therapy in pediatric cardiology*, New York: Wiley-Liss; 321-333.
19. Bilkis, AA, Alwi, M, Hasri, S, et al. (2001), "The Amplatzer duct occluder: experience in 209 patients", *J Am Coll Cardiol*; 37:258-261.
20. Birchard, SJ, Bonagura, JD, Fingland, RB (1990), "Results of ligation of patent ductus arteriosus in dogs: 201 cases (1969-1988)", *J Am Vet Med Assoc*; 196:2011-2013.
21. Blossom, JE, Bright, JM, Griffiths, LG (2010), "Transvenous occlusion of patent ductus arteriosus in 56 consecutive dogs", *J Vet Cardiol*; 12:75-84.
22. Bohn, FK (1994), "Klinisch-kardiologische Daten bei 170 Hunden", *Der praktische Tierarzt*; 4:331-334.
23. Bonagura, JD, Darke, PGG (1994), "Congenital heart disease", In: Ettinger, SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia: W.B. Saunders.
24. Bonagura, JD, Lehmkuhl, LB (1999), "Congenital heart disease", In: Fox, PR, Sisson D, Moise NS, eds. *Canine and Feline Cardiology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company.
25. Bonath, KH (1998), "Patent Ductus Arteriosus", In: 44. Jahrestagung der Fachgruppe "Kleintierkrankheiten" der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft; Stuttgart.
26. Boothe, HW "Use of Ligating Clips for Patent Ductus Arteriosus Surgery in Small Animals", *Veterinary reports*: 6-8.
27. Borenstein, N, Behr, L, Chetboul, V, et al. (2004), "Minimally invasive patent ductus arteriosus occlusion in 5 dogs", *Vet Surg*; 33:309-313.
28. Breuer, J (2001), "Interventioneller Verschluss des persistierenden Ductus Botalli und verschiedener Gefäßmalformationen", *Monatsschr Kinderheilkd*; 149:1000-1010.
29. Breznock, EM, Wisloh, A, Hilwig, RW, et al. (1971), "A surgical method for correction of patent ductus arteriosus in the dog", *J Am Vet Med Assoc*; 158:753-762.

30. Bridges, ND, Perry, SB, Parness, I, et al. (1991), "Transcatheter closure of a large patent ductus arteriosus with the clamshell septal umbrella", *J Am Coll Cardiol*; 18:1297-1302.
31. Brown, S, Bruwer, A, Al-Zaghal, A, et al. (2004), "Effectiveness of single detachable COOK coils in closure of the patent ductus arteriosus", *Cardiovasc J S Afr*; 15:76-80.
32. Buchanan, JW, Patterson, DF (1965), "Selective angiography and angiocardiology in dogs with congenital cardiovascular disease", *J Am Vet Rad Soc*; 6:21-39.
33. Buchanan, JW, Soma, LR, Patterson, DF (1967), "Patent ductus arteriosus surgery in small dogs", *J Am Vet Med Assoc*; 151:701-707.
34. Buchanan, JW (1975), "Complications of patent ductus arteriosus surgery in 140 dogs", *Arch Am Coll Vet Surg*; 4:4-5.
35. Buchanan, JW (1986), "Thoracic surgery in the dog and cat. III. Patent ductus arteriosus and persistent right aortic arch in dogs", *J Small Anim Pract*; 9:409.
36. Buchanan, JW (1992), "Causes and prevalence of cardiovascular disease", In: Kirk, RW, ed. *Current Veterinary Therapy XI*, Philadelphia: W.B. Saunders.
37. Buchanan, JW (1993), "Surgery versus Catheter techniques for the treatment of common cardiac defects in small animals", In: *WSAVA congress proceedings* 343-345.
38. Buchanan, JW (1994), "Patent ductus arteriosus", *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*; 9:168-176.
39. Buchanan, JW (1999), "Prevalence of cardiovascular disorders", In: Fox, PR, Sisson D, Moise NS, eds. *Canine and feline cardiology*, Philadelphia: WB Saunders Company; 457-470.
40. Buchanan, JW (2001), "Patent Ductus Arteriosus. Morphology, Pathogenesis, Types and Treatment", *J Vet Cardiol*; 3:7-16.
41. Buheitel, G, Hofbeck, M, Leipold, G, et al. (1997), "Rashkind-PDA-Occluder und ablösbare Metallspirale zum interventionellen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli Indikationen, Ergebnisse und Komplikationen", *Z Kardiol*; 86:42-49.
42. Bulbul, ZR, Fahey, JT, Doyle, TP, et al. (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; discussion 364.
43. Bureau, S, Monnet, E, Orton, EC (2005), "Evaluation of survival rate and prognostic indicators for surgical treatment of left-to-right patent ductus arteriosus in dogs: 52 cases (1995-2003)", *J Am Vet Med Assoc*; 227:1794-1799.
44. Burke, RP (1994), "Video-assisted thoracoscopic surgery for patent ductus arteriosus", *Pediatrics*; 93:823-825.
45. Bussmann, WD, Sievert, H, Kaltenbach, M (1984), "[Transfemoral occlusion of persistent ductus arteriosus]", *Dtsch Med Wochenschr*; 109:1322-1326.

46. Bussmann, WD, Sievert, H, Kohler, KP, et al. (1987), "Transfemoral plug closure of patent ductus arteriosus", *Z Kardiol*; 76 Suppl 6:85-89.
47. Cambier, PA, Kirby, WC, Wortham, DC, et al. (1992), "Percutaneous closure of the small (less than 2.5 mm) patent ductus arteriosus using coil embolization", *Am J Cardiol*; 69:815-816.
48. Campbell, FE, Thomas, WP, Miller, SJ, et al. (2006), "Immediate and late outcomes of transarterial coil occlusion of patent ductus arteriosus in dogs", *J Vet Intern Med*; 20:83-96.
49. Celiker, A, Aypar, E, Karagoz, T, et al. (2005), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with Nit-Occlud coils", *Catheter Cardiovasc Interv*; 65:569-576.
50. Chee, AK, Heng, JT, Wong, KY (1998), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using detachable spring coils", *Singapore Med J*; 39:64-68.
51. Cheung, Y, Leung, MP, Chau, K (2001), "Transcatheter closure of persistent arterial ducts with different types of coils", *Am Heart J*; 141:87-91.
52. Chotigeat, U, Jirapapa, K, Layangkool, T (2003), "A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants", *J Med Assoc Thai*; 86 Suppl 3:S563-569.
53. Chu, JJ, Chang, CH, Lin, PJ, et al. (1997), "Video-assisted thoracoscopic operation for interruption of patent ductus arteriosus in adults", *Ann Thorac Surg*; 63:175-179.
54. Cornell, CC, Kittleson, MD, Della Torre, P, et al. (2004), "Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs", *J Vet Intern Med*; 18:311-321.
55. Corti, LB, Merkley, D, Nelson, OL, et al. (2000), "Retrospective evaluation of occlusion of patent ductus arteriosus with hemoclips in 20 dogs", *J Am Anim Hosp Assoc*; 36:548-555.
56. Dalvi, B, Vora, A, Narula, D, et al. (1996), "Coil occlusion of a residual ductus arteriosus remaining after implantation of a buttoned device", *Cathet Cardiovasc Diagn*; 39:52-54.
57. Dalvi, B, Goyal, V, Narula, D, et al. (1997), "New technique using temporary balloon occlusion for transcatheter closure of patent ductus arteriosus with Gianturco coils", *Cathet Cardiovasc Diagn*; 41:62-70.
58. Dalvi, B, Nabar, A, Goyal, V, et al. (1998), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in children weighing < 10 kg with Gianturco coils using the balloon occlusion technique", *Cathet Cardiovasc Diagn*; 44:303-308.
59. Darke, PGG (1989), "Congenital heart disease in dogs and cats", *J Small Anim Pract*; 30:599-607.
60. Detweiler, DK (1962), "Wesen und Häufigkeit von Herzkrankheiten bei Hunden", *Zbl Vet Med*; 9:317-356.
61. Ebeid, MR, Gaymes, CH, Smith, JC, et al. (2001), "Gianturco-Grifka vascular occlusion device for closure of patent ductus arteriosus", *Am J Cardiol*; 87:657-660.

-
62. Echigo, S, Matsuda, T, Kamiya, T, et al. (1990), "Development of a new transvenous patent ductus arteriosus occlusion technique using a shape memory polymer", *ASAIO Trans*; 36:M195-198.
 63. Ekström, G (1952), "The surgical treatment of patent ductus arteriosus. A clinical study of 290 cases", *Acta Chir Scand Suppl*:169.
 64. Everett, NB, Johnson, RJ (1951), "A physiological and anatomical study of the closure of the ductus arteriosus in the dog", *Anat Rec*; 110:103-111.
 65. Eyster, GE, Whipple, RD, Evans, AT, et al. (1975), "Recanalized patent ductus arteriosus in the dog", *J Small Anim Pract*; 16:743-749.
 66. Eyster, GE, Eyster, JT, Cords, GB, et al. (1976), "Patent ductus arteriosus in the dog: characteristics of occurrence and results of surgery in one hundred consecutive cases", *J Am Vet Med Assoc*; 168:435-438.
 67. Eyster, GE, Gaber, CE, Probst, M (1993), "Cardiac disorders", In: Slatter, D, ed. *Textbook of Small Animal Surgery*, Philadelphia: W.B. Saunders Company.
 68. Faella, HJ, Hijazi, ZM (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.
 69. Fellows, CG, Lerche, P, King, G, et al. (1998), "Treatment of patent ductus arteriosus by placement of two intravascular embolisation coils in a puppy", *J Small Anim Pract*; 39:196-199.
 70. Fine, DM, Tobias, AH (2007), "Cardiovascular device infections in dogs: report of 8 cases and review of the literature", *J Vet Intern Med*; 21:1265-1271.
 71. Fisher, RG, Moodie, DS, Sterba, R, et al. (1986), "Patent ductus arteriosus in adults--long-term follow-up: nonsurgical versus surgical treatment", *J Am Coll Cardiol*; 8:280-284.
 72. Formigari, R, Toscano, A, Herraiz, I, et al. (2001), "Late follow-up of occlusion of the patent ductus arteriosus with the Rashkind device with emphasis on long-term efficacy and risk for infections", *Am J Cardiol*; 88:586-588.
 73. Forster, R (1993), "Thoracoscopic clipping of patent ductus arteriosus in premature infants", *Ann Thorac Surg*; 56:1418-1420.
 74. Fox, PR, Bond, BR, Sommer, RJ (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.
 75. French, A, Martin, M, Van Israel, N, et al. (2001), "Gianturco coil implantation for the treatment of patent ductus arteriosus in 37 dogs and one cat", In: 11th ESVIM congress proceedings; Dublin, Ireland; 134-135.
 76. Galal, MO, von Sinner, W, al-Fadley, F, et al. (1999), "Radiographic characteristics of Cook detachable and Gianturco coils as well as clinical results of transcatheter closure of the patent ductus arteriosus", *Z Kardiol*; 88:1006-1014.
 77. Galal, MO, Bulbul, Z, Kakadekar, A, et al. (2001), "Comparison between the safety profile and clinical results of the Cook detachable and Gianturco coils for

transcatheter closure of patent ductus arteriosus in 272 patients", *J Interv Cardiol*; 14:169-177.

78. Gerlach, K, Skrodzki, M, Trautvetter, E (1988), "Kongenitale Anomalien des Aortenbogens beim Hund (I)", *Kleintierpraxis*; 33:355-363.

79. Gianturco, C, Anderson, JH, Wallace, S (1975), "Mechanical devices for arterial occlusion", *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*; 124:428-435.

80. Gildein, HP, Germeroth, O, Lilje, C, et al. (1999), "Interventioneller Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus Botalli mit Gianturco-Spiralen", *Z Kardiol*; 88:514-520.

81. Gittenberger-de Groot, AC, Strengers, JL, Mentink, M, et al. (1985), "Histologic studies on normal and persistent ductus arteriosus in the dog", *J Am Coll Cardiol*; 6:394-404.

82. Glaus, TM, Gardelle, O, Bass, M, et al. (1999), "Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli bei zwei Hunden mittels transarterieller Coil-Embolisation", *Schweiz Arch Tierheilkd*; 141:191-194.

83. Glaus, TM, Berger, F, Ammann, FW, et al. (2002), "Closure of large patent ductus arteriosus with a self-expanding duct occluder in two dogs", *J Small Anim Pract*; 43:547-550.

84. Glaus, TM, Martin, M, Boller, M, et al. (2003), "Catheter closure of patent ductus arteriosus in dogs: variation in ductal size requires different techniques." *J Vet Cardiol*; 5:12-17.

85. Gordon, SG, Saunders, AB, Achen, SE, et al. (2010), "Transarterial ductal occlusion using the Amplatz Canine Duct Occluder in 40 dogs", *J Vet Cardiol*; 12:85-92.

86. Goyal, VS, Fulwani, MC, Ramakantan, R, et al. (1999), "Follow-up after coil closure of patent ductus arteriosus", *Am J Cardiol*; 83:463-466.

87. Grabitz, RG, Neuss, MB, Coe, JY, et al. (1996), "A small interventional device to occlude persistently patent ductus arteriosus in neonates: evaluation in piglets", *J Am Coll Cardiol*; 28:1024-1030.

88. Grabitz, RG, Schrader, R, Sigler, M, et al. (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.

89. Grabitz, RG (1998), "Der interventionelle Verschluss des persistierenden Ductus Arteriosus", *Habilitationsschrift, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen*.

90. Grabitz, RG, Freudenthal, F, Sigler, M, et al. (1998), "Double-helix coil for occlusion of large patent ductus arteriosus: evaluation in a chronic lamb model", *J Am Coll Cardiol*; 31:677-683.

91. Grifka, RG, Mullins, CE, Gianturco, C, et al. (1995), "New Gianturco-Grifka vascular occlusion device. Initial studies in a canine model", *Circulation*; 91:1840-1846.
92. Grifka, RG, Miller, MW, Frischmeyer, KJ, et al. (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.
93. Grifka, RG, Vincent, JA, Nihill, MR, et al. (1996), "Transcatheter patent ductus arteriosus closure in an infant using the Gianturco-Grifka Vascular Occlusion Device", *Am J Cardiol*; 78:721-723.
94. Grifka, RG, Jones, TK (2000), "Transcatheter closure of large PDA using 0.052 Gianturco Coils: controlled delivery using a biptome catheter through a 4 French sheath", *Catheter Cardiovasc Interv*; 49:301-306.
95. Grifka, RG (2001), "Transcatheter PDA closure using the Gianturco-Grifka Vascular Occlusion Device", *Curr Interv Cardiol Rep*; 3:174-182.
96. Gross, RE, Hubbard, JP (1939), "Surgical ligation of a patent ductus arteriosus", *J Am Med Assoc*; 112:729-731.
97. Gross, RE, Longino, LA (1951), "The patent ductus arteriosus; observations from 412 surgically treated cases", *Circulation*; 3:125-137.
98. Haneda, N, Masue, M, Tasaka, M, et al. (2001), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in an infant weighing 1180 g", *Pediatr Int*; 43:176-178.
99. Haworth, SG, Bull, C (1993), "Physiology of congenital heart disease", *Arch Dis Child*; 68:707-711.
100. Hays, MD, Hoyer, MH, Glasow, PF (1996), "New forceps delivery technique for coil occlusion of patent ductus arteriosus", *Am J Cardiol*; 77:209-211.
101. Helmcke, F, Nanda, NC, Hsiung, MC, et al. (1987), "Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes", *Circulation*; 75:175-183.
102. Henrich, E, Hildebrandt, N, Schneider, C, et al. (2011), "Transvenous coil embolization of patent ductus arteriosus in small (≤ 3.0 kg) dogs", *J Vet Intern Med*; 25:65-70.
103. Hijazi, ZM, Geggel, RL (1994), "Results of anterograde transcatheter closure of patent ductus arteriosus using single or multiple Gianturco coils", *Am J Cardiol*; 74:925-929.
104. Hijazi, ZM, Geggel, RL (1996), "Transcatheter closure of large patent ductus arteriosus ($> \text{ or } = 4$ mm) with multiple Gianturco coils: immediate and mid-term results", *Heart*; 76:536-540.
105. Hijazi, ZM, Lloyd, TR, Beekman, RH, et al. (1996), "Transcatheter closure with single or multiple Gianturco coils of patent ductus arteriosus in infants weighing $< \text{ or } = 8$ kg: retrograde versus antegrade approach", *Am Heart J*; 132:827-835.
106. Hildebrandt, N (2006), "Transvenöse Embolisation des persistierenden Ductus Arteriosus (kleiner gleich 4,0mm) mit einem singulären Coil beim Hund", *Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen*.

107. Hofbeck, M, Bartolomaeus, G, Buheitel, G, et al. (2000), "Safety and efficacy of interventional occlusion of patent ductus arteriosus with detachable coils: a multicentre experience", *Eur J Pediatr*; 159:331-337.
108. Hogan, DF, Green, HW, Gordon, S, et al. (2004), "Transarterial coil embolization of patent ductus arteriosus in small dogs with 0.025-inch vascular occlusion coils: 10 cases", *J Vet Intern Med*; 18:325-329.
109. Hunt, GB, Church, DB, Malik, R, et al. (1990), "A retrospective analysis of congenital cardiac anomalies (1977-1989)", *Aust Vet Pract*; 20:70-75.
110. Hunt, GB, Simpson, DJ, Beck, JA, et al. (2001), "Intraoperative hemorrhage during patent ductus arteriosus ligation in dogs", *Vet Surg*; 30:58-63.
111. Ing, FF, Bierman, FZ (1995), "Percutaneous transcatheter coil occlusion of the patent ductus arteriosus aided by the nitinol snare: further observations", *Cardiovasc Intervent Radiol*; 18:222-226.
112. Ing, FF, Recto, MR, Saidi, A, et al. (1997), "A method providing bidirectional control of coil delivery in occlusions of patent ductus arteriosus with shallow ampulla and Pott's shunts", *Am J Cardiol*; 79:1561-1563.
113. Ing, FF, Sommer, RJ (1999), "The snare-assisted technique for transcatheter coil occlusion of moderate to large patent ductus arteriosus: immediate and intermediate results", *J Am Coll Cardiol*; 33:1710-1718.
114. Ino, T, Nishimoto, K, Okubo, M, et al. (1998), "Recanalisation after coil embolisation of persistent ductus arteriosus", *Heart*; 79:308-310.
115. Jackson, WF, Henderson, RA (1979), "Ligature Placement in Closure of Patent Ductus Arteriosus", *J Am Anim Hosp Assoc*; 15:55-58.
116. Jaeggi, ET, Fasnacht, M, Arbenz, U, et al. (2001), "Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus with a single device technique: comparison between the Cook detachable coil and the Rashkind umbrella device", *Int J Cardiol*; 79:71-76.
117. Jang, GY, Son, CS, Lee, JW, et al. (2007), "Complications after transcatheter closure of patent ductus arteriosus", *J Korean Med Sci*; 22:484-490.
118. Kannan, BR, Anil, SR, Padhi, SS, et al. (2004), "Transcatheter management of patent ductus arteriosus in sick ventilated small infants", *Indian Heart J*; 56:232-234.
119. Kaplan, PM (1991), "Congenital heart disease", *Probl Vet Med*; 3:500-519.
120. Kienle, RD (1998), "Cardiac Catheterization", In: Kittleson, MD, Kienle RD, eds. *Small Animal Cardiovascular Medicine*, St. Louis.: Mosby, Inc; 118-132.
121. Kitamura, S, Sato, K, Naito, Y, et al. (1976), "Plug closure of patent ductus arteriosus by transfemoral catheter method. A comparative study with surgery and a new technical modification", *Chest*; 70:631-635.
122. Kittleson, MD (1998), "Patent Ductus Arteriosus", In: Kittleson, MD, Kienle RD, eds. *Small Animal Cardiovascular Medicine*, St. Louis: Mosby, Inc.; 218-230.

-
123. Knight, DH, Patterson, DF, Melbin, J (1973), "Constriction of the fetal ductus arteriosus induced by oxygen, acetylcholine, and norepinephrine in normal dogs and those genetically predisposed to persistent patency", *Circulation*; 47:127-132.
124. Koch, A, Hofbeck, M, Buheitel, G, et al. (2001), "Fortschritte beim interventionellen Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus: Vergleich der Ergebnisse mit unterschiedlichen Verschlussystemen", *Z Kardiol*; 90:120-126.
125. Kosztolich, A, Lorinson, D, Riedelberger, K, et al. (2000), "Der persistierende Ductus arteriosus Botalli beim Hund: eine retrospektive Studie von 7 Fällen", *Wien Tierärztl Mschr*:85-93.
126. Krichenko, A, Benson, LN, Burrows, P, et al. (1989), "Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion", *Am J Cardiol*; 63:877-880.
127. Kuhn, MA, Latson, LA (1995), "Transcatheter embolization coil closure of patent ductus arteriosus--modified delivery for enhanced control during coil positioning", *Cathet Cardiovasc Diagn*; 36:288-290.
128. Laborde, F, Noirhomme, P, Karam, J, et al. (1993), "A new video-assisted thoracoscopic surgical technique for interruption of patent ductus arteriosus in infants and children", *J Thorac Cardiovasc Surg*; 105:278-280.
129. Laborde, F, Folliguet, T, Batische, A, et al. (1995), "Video-assisted thoracoscopic surgical interruption: the technique of choice for patent ductus arteriosus. Routine experience in 230 pediatric cases", *J Thorac Cardiovasc Surg*; 110:1681-1684.
130. Laborde, F, Folliguet, T, Batische, A, et al. (1996), "[Closure of patent ductus arteriosus by video thoracoscopy in 282 children]", *Arch Mal Coeur Vaiss*; 89:547-551.
131. Le, TP, Moore, JW, Neuss, MB, et al. (2001), "Duct-Occlud for Occlusion of Patent Ductus Arteriosus", *Curr Interv Cardiol Rep*; 3:165-173.
132. Leslie, J, Lindsay, W, Amplatz, K (1977), "Nonsurgical closure of patent ductus: an experimental study", *Invest Radiol*; 12:142-145.
133. Lippmann, M, Nelson, RJ, Emmanouilides, GC, et al. (1976), "Ligation of patent ductus arteriosus in premature infants", *Br J Anaesth*; 48:365-369.
134. Liska, WD, Tilley, LP (1979), "Patent ductus arteriosus", *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 9:195-206.
135. Liu, C, Shiraishi, H, Kikuchi, Y, et al. (1996), "Effectiveness of a thermal shape-memory patent ductus arteriosus occlusion coil", *Am Heart J*; 131:1018-1023.
136. Lloyd, TR, Fedderly, R, Mendelsohn, AM, et al. (1993), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with Gianturco coils", *Circulation*; 88:1412-1420.
137. Lloyd, TR (2009), "PDA Coil Registry 2009: Data Summary and Statistical information". In: <http://www.med.umich.edu/pdc/pdacoil/data.htm>.

-
138. Lochan, R, Rao, PS, Samal, AK, et al. (1994), "Transcatheter closure of a patent ductus arteriosus with an adjustable buttoned device in an adult patient", *Am Heart J*; 127:941-943.
139. Lock, JE, Rome, JJ, Davis, R, et al. (1989), "Transcatheter closure of atrial septal defects. Experimental studies", *Circulation*; 79:1091-1099.
140. Magal, C, Wright, KC, Duprat, G, Jr., et al. (1989), "A new device for transcatheter closure of the patent ductus arteriosus. A feasibility study in dogs", *Invest Radiol*; 24:272-276.
141. Magee, AG, Huggon, IC, Seed, PT, et al. (2001), "Transcatheter coil occlusion of the arterial duct; results of the European Registry", *Eur Heart J*; 22:1817-1821.
142. Martin, M (2004), "PDA occlusion: Practical experiences with coils, occluders etc", In: *ECVIM-CA congress proceeding*; Barcelona; 33-34.
143. Martin, MWS, Clutton, RE, Haig, AL, et al. (1992), "Closure of patent ductus arteriosus by a catheterisation technique using a Rashkind occluder", In: *BSAVA congress proceeding*; Birmingham; 67.
144. Marwah, A, Radhakrishnan, S, Shrivastava, S (2000), "Immediate and early results of closure of moderate to large patent arterial ducts using the new Amplatzer device", *Cardiol Young*; 10:208-211.
145. Masura, J, Walsh, KP, Thanopoulous, B, et al. (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.
146. McCaw, D, Aronson, E (1984), "Congenital cardiac disease in dogs", *Mod Vet Pract*; 65:767-770.
147. Miller, MW, Stepien, RL, Meurs, KMea (1994), "Echocardiographic assesment of patent ductus arteriosus (PDA) after occlusion", In: *ACVIM;12th Ann Vet Forum ACVIM congress proceeding*; 305.
148. Miller, MW, Bonagura, JD, Meurs, LM, et al. (1995), "Percutaneous catheter occlusion of a patent ductus arteriosus", In: *ACVIM;13th Ann Vet Forum ACVIM congress proceeding*; 308-310.
149. Miller, MW, Meurs, KM, Lehmkuhl, LB, et al. (1998), "Angiographic classification of patent ductus arteriosus in the dog", In: *ACVIM;16th Ann Vet Forum ACVIM congress proceeding*; 244.
150. Miller, MW, Meurs, KM, Gordon, SG, et al. (1999), "Transarterial ductal occlusion using Gianturco vascular occlusion coils: 43 cases 1994-1998", *J Vet Intern Med*; 247.
151. Miller, MW, Gordon, SG (2000), "Interventional Cardiology: Catheter Occlusion of Patent Ductus Arteriosus in Dogs", In: Kirk, RW, ed. *Current Veterinary Therapy XIII*, Philadelphia: W.B. Saunders; 744-747.
152. Miller, MW, Meurs, KM, Gordon, SG, et al. (2000), "Transarterial ductal occlusion", In: *ACVIM;18th Ann Vet Forum ACVIM congress proceeding*.

153. Miller, MW, Gordon, SG, Saunders, AB, et al. (2006), "Angiographic classification of patent ductus arteriosus morphology in the dog", *J Vet Cardiol*; 8:109-114.
154. Moore, JW, Schneider, DJ, Dimeglio, D (2001), "The duct-occlud device: design, clinical results, and future directions", *J Interv Cardiol*; 14:231-237.
155. Moss, JG, Laborde, JC, Clem, MC, et al. (1994), "Vascular occlusion with a balloon-expandable stent occluder", *Radiology*; 191:483-486.
156. Musewe, NN, Benson, LN, Smallhorn, JF, et al. (1989), "Two-dimensional echocardiographic and color flow Doppler evaluation of ductal occlusion with the Rashkind prosthesis", *Circulation*; 80:1706-1710.
157. Nazarian, GK, Qian, Z, Vlodaver, Z, et al. (1993), "Evaluation of a new vascular occlusion device", *Invest Radiol*; 28:1165-1169.
158. Nguyenba, TP, Tobias, AH (2007), "The Amplatz canine duct occluder: a novel device for patent ductus arteriosus occlusion", *J Vet Cardiol*; 9:109-117.
159. Nguyenba, TP, Tobias, AH (2008), "Minimally invasive per-catheter patent ductus arteriosus occlusion in dogs using a prototype duct occluder", *J Vet Intern Med*; 22:129-134.
160. Nykanen, DG, Hayes, AM, Benson, LN, et al. (1994), "Transcatheter patent ductus arteriosus occlusion: application in the small child", *J Am Coll Cardiol*; 23:1666-1670.
161. O'Donovan, TG, Beck, W (1978), "Closure of the complicated patent ductus arteriosus", *Ann Thorac Surg*; 25:463-465.
162. Oho, S, Ishizawa, A, Koike, K, et al. (1998), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with a new detachable coil system (DuctOcclud): a multicenter clinical trial", *Jpn Circ J*; 62:489-493.
163. Orton, CE (2000), "Current indications for cardiac surgery", In: Kirk, RW, ed. *Current Veterinary Therapy XIII*, Philadelphia: W.B. Saunders; 745-748.
164. Ottenkamp, J, Hess, J, Talsma, MD, et al. (1992), "Protrusion of the device: a complication of catheter closure of patent ductus arteriosus", *Br Heart J*; 68:301-303.
165. Owada, CY, Teitel, DF, 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.
166. Panagopoulos, PG, Tatoes, CJ, Aberdeen, E, et al. (1971), "Patent ductus arteriosus in infants and children. A review of 936 operations (1946-69)", *Thorax*; 26:137-144.
167. Parthenakis, FI, Kanakarakaki, MK, Vardas, PE (2000), "Images in cardiology: silent patent ductus arteriosus endarteritis", *Heart*; 84:619.
168. Patterson, DF (1968), "Epidemiologic and genetic studies of congenital heart disease in the dog", *Circ Res*; 23:171-202.

-
169. Patterson, DF, Pyle, RL, Buchanan, JW, et al. (1971), "Hereditary patent ductus arteriosus and its sequelae in the dog", *Circ Res*; 29:1-13.
170. Perry, SB, Lock, JE (1992), "Front-loading of double-umbrella devices, a new technique for umbrella delivery for closing cardiovascular defects", *Am J Cardiol*; 70:917-920.
171. Podnar, T, Masura, J (1997), "Percutaneous closure of patent ductus arteriosus using special screwing detachable coils", *Cathet Cardiovasc Diagn*; 41:386-391.
172. Podnar, T, Masura, J (1999), "Transcatheter occlusion of residual patent ductus arteriosus after surgical ligation", *Pediatr Cardiol*; 20:126-130.
173. Porstmann, W, Wierny, L, Warnke, H (1967), "Der Verschluss des Ductus arteriosus persistens ohne Thorakotomie (1. Mitteilung)", *Thoraxchir Vask Chir*; 15:199-203.
174. Porstmann, W, Wierny, L, Warnke, H (1968), "Der Verschluss des Ductus arteriosus persistens ohne Thorakotomie (2. Mitteilung)", *Fortschr Geb Roentgenstr Nuklearmed*; 109:133-148.
175. Porstmann, W, Hieronymi, K, Wierny, L, et al. (1974), "Nonsurgical closure of oversized patent ductus arteriosus with pulmonary hypertension. Report of a case", *Circulation*; 50:376-381.
176. Porstmann, W, Wierny, L (1981), "Percutaneous transfemoral closure of the patent ductus arteriosus -- an alternative to surgery", *Semin Roentgenol*; 16:95-102.
177. Pozza, CH, Gomes, MR, Qian, Z, et al. (1995), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus using a newly developed self-expanding device. Evaluation in a canine model", *Invest Radiol*; 30:104-109.
178. Qureshi, SA, Huggon, IC (1995), "Hemolysis associated with umbrella occlusion of the arterial duct", *Pediatr Cardiol*; 16:101-102.
179. Raaijmakers, B, Nijveld, A, van Oort, A, et al. (1999), "Difficulties generated by the small, persistently patent, arterial duct", *Cardiol Young*; 9:392-395.
180. Rao, PS, Wilson, AD, Sideris, EB, et al. (1991), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with buttoned device: first successful clinical application in a child", *Am Heart J*; 121:1799-1802.
181. Rao, PS, Wilson, AD, Chopra, PS (1992), "Transcatheter closure of atrial septal defect by "buttoned" devices", *Am J Cardiol*; 69:1056-1061.
182. Rao, PS (1993), "Transcatheter occlusion of atrial septal defect and patent ductus arteriosus: now a reality in India", *Indian J Pediatr*; 60:615-623.
183. Rao, PS, Sideris, EB, Haddad, J, et al. (1993), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with adjustable buttoned device. Initial clinical experience", *Circulation*; 88:1119-1126.
184. Rao, PS (1996), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus: which method to use and which ductus to close", *Am Heart J*; 132:905-909.

185. Rao, PS, Balfour, IC, Chen, S (1997), "Effectiveness of five-loop coils to occlude patent ductus arteriosus", *Am J Cardiol*; 80:1498-1501.
186. Rao, PS, Balfour, IC, Jureidini, SB, et al. (2000), "Five-loop coil occlusion of patent ductus arteriosus prevents recurrence of shunt at follow-up", *Catheter Cardiovasc Interv*; 50:202-206.
187. Rao, PS (2001), "Summary and Comparison of Patent Ductus Arteriosus Closure Devices", *Curr Interv Cardiol Rep*; 3:268-274.
188. Rashkind, WJ, Cuaso, CC (1979), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus: successful use in a 3.5 kg infant", *PediatrCardiol*; 1:-63.
189. Rashkind, WJ, Mullins, CE, Hellenbrand, WE, et al. (1987), "Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: clinical application of the Rashkind PDA Occluder System", *Circulation*; 75:583-592.
190. Ren, SG, Lu, JX, Kang, K, et al. (1991), "Percutaneous balloon exploration and plug closure of ductus arteriosus", *Chin Med J (Engl)*; 104:343-349.
191. Rome, JJ, Keane, JF, Perry, SB, et al. (1990), "Double-umbrella closure of atrial defects. Initial clinical applications", *Circulation*; 82:751-758.
192. Rosti, L, Piva, D, Rosti, D (1994), "Ethamsylate in the prevention of patent ductus arteriosus", *Arch Pediatr Adolesc Med*; 148:1103-1104.
193. Rothman, A, Lucas, VW, Sklansky, MS, et al. (1997), "Percutaneous coil occlusion of patent ductus arteriosus", *J Pediatr*; 130:447-454.
194. Sanatani, S, Potts, JE, Ryan, A, et al. (2000), "Coil occlusion of the patent ductus arteriosus: lessons learned", *Cardiovasc Intervent Radiol*; 23:87-90.
195. Sato, K, Fujino, M, Kozuka, T, et al. (1975), "Transfemoral plug closure of patent ductus arteriosus. Experiences in 61 consecutive cases treated without thoracotomy", *Circulation*; 51:337-341.
196. Saunders, AB, Miller, MW, Gordon, SG, et al. (2004), "Pulmonary embolization of vascular occlusion coils in dogs with patent ductus arteriosus", *J Vet Intern Med*; 18:663-666.
197. Saunders, AB, Miller, MW, Gordon, SG, et al. (2007), "Echocardiographic and angiographic comparison of ductal dimensions in dogs with patent ductus arteriosus", *J Vet Intern Med*; 21:68-75.
198. Saunders, JH, Snaps, FR, Peeters, D, et al. (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.
199. Saveliev, VS, Prokubovski, VI, Kolody, SM, et al. (1992), "Patent ductus arteriosus: transcatheter closure with a transvenous technique", *Radiology*; 184:341-344.
200. Schneider, C (2010), "Transvenöse Embolisation des persistierenden Ductus Arteriosus (kleiner gleich 4,0mm) mit einem verlängerten Coil beim Hund - Dissertation", *Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen*.

-
201. Schneider, M, Hagel, K-H, Schneider, I, et al. (1996), "Transvenöse coil-embolisation zum Verschuß des persistierenden Ductus arteriosus (Botalli) bei einem Hund", *Kleintierpraxis*; 41:685-691.
202. Schneider, M, Hildebrandt, N, Schweigl, T, et al. (2001), "Transvenous embolization of small patent ductus arteriosus with single detachable coils in dogs", *J Vet Intern Med*; 15:222-228.
203. Schneider, M (2002), "Die Coil-Embolisation des persistierenden Ductus arteriosus", *Habilitationsschrift, Justus-Liebig-Universität Gießen*.
204. Schneider, M, Schneider, I, Hildebrandt, N, et al. (2003), "Percutaneous angiography of Patent Ductus Arteriosus in dogs: techniques, results and implications for intravascular occlusion", *J Vet Cardiol*; 5:21-27.
205. Schnorr, B (1996), "Embryologie der Haustiere". Enke Verlag; Stuttgart, Deutschland.
206. Schröder, R, Hofstetter, R, Sievert, H, et al. (1997), "Ein neues System zum transvenösen Verschuß des persistierenden Ductus arteriosus", *Z Kardiol*; 86:56-61.
207. Sharafuddin, MJ, Gu, X, Titus, JL, et al. (1996), "Experimental evaluation of a new self-expanding patent ductus arteriosus occluder in a canine model", *J Vasc Interv Radiol*; 7:877-887.
208. Shim, D, Fedderly, RT, Beekman, RH, et al. (1996), "Follow-up of coil occlusion of patent ductus arteriosus", *J Am Coll Cardiol*; 28:207-211.
209. Shim, D, Wechsler, DS, Lloyd, TR, et al. (1996), "Hemolysis following coil embolization of a patent ductus arteriosus", *Cathet Cardiovasc Diagn*; 39:287-290.
210. Shim, D, Beekman, RH, 3rd (1998), "Transcatheter management of patent ductus arteriosus", *Pediatr Cardiol*; 19:67-73.
211. Sideris, EB, Sideris, SE, Thanopoulos, BD, et al. (1990), "Transvenous atrial septal defect occlusion by the buttoned device", *Am J Cardiol*; 66:1524-1526.
212. Sievert, H, Niemoller, E, Kohler, KP, et al. (1988), "[Transfemoral closure of the duct of Botallo. Acute and long-term results]", *Dtsch Med Wochenschr*; 113:1469-1473.
213. Sisson, D, Thomas, WP, Bonagura, JD (2000), "Congenital heart disease", In: Ettinger, SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia: W.B. Saunders; 737-787.
214. 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.
215. Smith, PJ, Martin, MW (2007), "Transcatheter embolisation of patent ductus arteriosus using an Amplatzer vascular plug in six dogs", *J Small Anim Pract*; 48:80-86.
216. Snaps, FR, Mc Entee, K, Saunders, JH, et al. (1995), "Treatment of patent ductus arteriosus by placement of intravascular coils in a pup", *J Am Vet Med Assoc*; 207:724-725.

-
217. Sommer, RJ, Gutierrez, A, Lai, WW, et al. (1994), "Use of preformed nitinol snare to improve transcatheter coil delivery in occlusion of patent ductus arteriosus", *Am J Cardiol*; 74:836-839.
218. Sorensen, KE, Kristensen, B, Hansen, OK (1991), "Frequency of occurrence of residual ductal flow after surgical ligation by color-flow mapping", *Am J Cardiol*; 67:653-654.
219. Stokhof, AA, Sreeram, N, Wolvekamp, WT (2000), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using occluding spring coils", *J Vet Intern Med*; 14:452-455.
220. Su, PH, Chen, JY, Su, CM, et al. (2003), "Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants", *Pediatr Int*; 45:665-670.
221. Suda, K, Matsumura, M (2003), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus using tornado platinum coils", *Pediatr Int*; 45:45-48.
222. Swensson, RE, Valdes-Cruz, LM, Sahn, DJ, et al. (1986), "Real-time Doppler color flow mapping for detection of patent ductus arteriosus", *J Am Coll Cardiol*; 8:1105-1112.
223. Tanaka, R, Hoshi, K, Nagashima, Y, et al. (2001), "Detachable coils for occlusion of patent ductus arteriosus in 2 dogs", *Vet Surg*; 30:580-584.
224. Tanaka, R, Nagashima, Y, Hoshi, K, et al. (2001), "Supplemental embolization coil implantation for closure of patent ductus arteriosus in a beagle dog", *J Vet Med Sci*; 63:557-559.
225. Tanaka, R, Soda, A, Saida, Y, et al. (2007), "Evaluation of the efficacy and safety of coil occlusion for patent ductus arteriosus in dogs", *J Vet Med Sci*; 69:857-859.
226. Teunissen, GHB (1970), "Zwanzig Jahre Thoraxchirurgie", *Kleintierpraxis*; 15:1-9.
227. Teunissen, GHB (1973), "Die operative Therapie des ductus arteriosus Botalli", *Kleintierpraxis*; 18:149-152.
228. Thanopoulos, BD, Hakim, FA, Hiari, A, et al. (2000), "Further experience with transcatheter closure of the patent ductus arteriosus using the Amplatzer duct occluder", *J Am Coll Cardiol*; 35:1016-1021.
229. Thanopoulos, BD, Hakim, FA, Hiari, A, et al. (2001), "Patent ductus arteriosus equipment and technique. Amplatzer duct occluder: intermediate-term follow-up and technical considerations", *J Interv Cardiol*; 14:247-254.
230. Thomas, WP, Sisson, D (1999), "Cardiac Catheterization and Angiocardiography", In: Fox, PR, Sisson D, Moise NS, eds. *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*, Philadelphia: W.B. Saunders; 173-192.
231. Tidholm, A (1997), "Retrospective study of congenital heart defects in 151 dogs", *J Small Anim Pract*; 38:94-98.

-
232. Tometzki, A, Chan, K, De Giovanni, J, et al. (1996), "Total UK multi-centre experience with a novel arterial occlusion device (Duct Occlud pfm)", *Heart*; 76:520-524.
233. Tometzki, AJ, Arnold, R, Peart, I, et al. (1996), "Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus with Cook detachable coils", *Heart*; 76:531-535.
234. Tomita, H, Fuse, S, Akagi, T, et al. (1998), "Hemolysis complicating coil occlusion of patent ductus arteriosus", *Cathet Cardiovasc Diagn*; 43:50-53.
235. Trippstad, A, Efskind, L (1972), "Patent ductus arteriosus. Surgical treatment of 686 patients", *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*; 6:38-42.
236. Uzun, O, Hancock, S, Parsons, JM, et al. (1996), "Transcatheter occlusion of the arterial duct with Cook detachable coils: early experience", *Heart*; 76:269-273.
237. Uzun, O, Dickinson, D, Parsons, J, et al. (1998), "Residual and recurrent shunts after implantation of Cook detachable duct occlusion coils", *Heart*; 79:220-222.
238. Uzun, O, Veldtman, GR, Dickinson, DF, et al. (1999), "Haemolysis following implantation of duct occlusion coils", *Heart*; 81:160-161.
239. Van Israel, N, French, AT, Wotton, PR, et al. (2001), "Hemolysis associated with patent ductus arteriosus coil embolization in a dog", *J Vet Intern Med*; 15:153-156.
240. Van Israel, N, French, AT, Dukes-McEwan, J, et al. (2002), "Review of left-to-right shunting patent ductus arteriosus and short term outcome in 98 dogs", *J Small Anim Pract*; 43:395-400.
241. Van Israel, N, Dukes-McEwan, J, French, AT (2003), "Long-term follow-up of dogs with patent ductus arteriosus", *J Small Anim Pract*; 44:480-490.
242. Wang, JK, Hwang, JJ, Chiang, FT, et al. (2006), "A strategic approach to transcatheter closure of patent ductus: Gianturco coils for small-to-moderate ductus and Amplatzer duct occluder for large ductus", *Int J Cardiol*; 106:10-15.
243. Warnecke, I, Frank, J, Hohle, R, et al. (1984), "Transvenous double-balloon occlusion of the persistent ductus arteriosus: an experimental study", *Pediatr Cardiol*; 5:79-83.
244. Warnes, CA, Williams, RG, Bashore, TM, et al. (2008), "ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons", *J Am Coll Cardiol*; 52:e1-121.
245. Weirich, WE, Blevins, WE, Rebar, AH (1978), "Late consequences of patent ductus arteriosus in the dog: a report of six cases", *J Am Anim Hosp Assoc*; 14:40-51.

-
246. Wierny, L, Plass, R, Porstmann, W (1987), "[Transarterial occlusion of persistent ductus arteriosus]", *Radiol Diagn (Berl)*; 28:465-468.
247. Wood, AC, Fine, DM, Spier, AW, et al. (2006), "Septicemia in a young dog following treatment of patent ductus arteriosus via coil occlusion", *J Am Vet Med Assoc*; 228:1901-1904.
248. Zellers, TM, Wylie, KD, Moake, L (2000), "Transcatheter coil occlusion of the small patent ductus arteriosus (<4 mm): improved results with a "multiple coil-no residual shunt" strategy", *Catheter Cardiovasc Interv*; 49:307-313.
249. Zollikofer, C, Castaneda-Zuniga, WR, Galliani, C, et al. (1981), "A combination of stainless steel coil and compressed Ivalon: a new technique for embolization of large arteries and arteriovenous fistulas", *Radiology*; 138:229-231.

Danksagung

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

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. R. Neiger für seine freundschaftliche Unterstützung bedanken.

Ein großer Dank geht auch an alle Mitarbeiter der Klinik für Kleintiere, die mir nicht nur im medizinischen Bereich jederzeit zur Seite standen, sondern auch zu sehr guten Freunden geworden sind, besonders Esther, Gabriel, Christina, Nicolai und Matthias.

Außerdem möchte ich unserer guten Fee sowohl im Katheter als auch bei allen nötigen Unterstützungen im kardiologischen Alltag danken. Danke Lexi!

Natürlich geht mein größter Dank an meine Familie, die mir nicht nur finanziell jederzeit zu Seite stand, sondern auch die Hoffnung nie verloren hat, dass dies hier irgendwann mal Wirklichkeit wird.

Hier allen voran natürlich auch meinem Mann. Manfred, DANKE FÜR ALLES!!!

Nicht zuletzt danke ich unseren Freunden, die mir in meinem bisherigen Leben unglaublich viel Kraft gegeben haben. Hier vor allem Juja und Zwen ☺



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFBENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

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

ISBN: 978-3-8359-5862-3



9 783835 958623