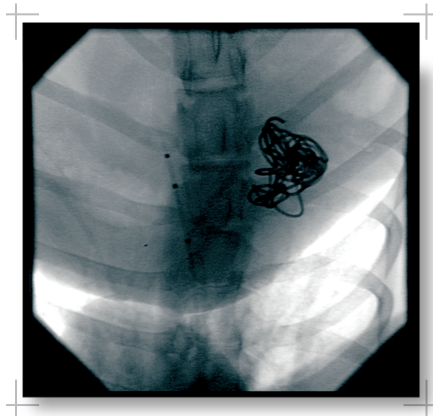


KARSTEN KEMPKER

Coilembolisation des intrahepatischen
portosystemischen Shunts beim Hund
mit einem singulären Coil



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.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

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

1. Auflage 2019

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 Authors or the Publisher.

1st Edition 2019

© 2019 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

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

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere, Innere Medizin
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. M. Schneider

Coilembolisation des intrahepatischen portosystemischen Shunts beim Hund mit einem singulären Coil

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Karsten Kempker

Tierarzt aus Bielefeld

Gießen 2019

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

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

Gutachter/in: Prof. Dr. M. Schneider
Prof. Dr. M. Röcken

Tag der Disputation: 12.04.2019

**Meiner Frau, meinen Eltern
und meinem Bruder**

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

Karsten Kempker.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Aufgabenstellung	3
2	Literaturübersicht	4
2.1	Anatomie der Leber	4
2.1.1	Gefäßversorgung	4
2.2	Einteilung des portosystemischen Shunts	5
2.2.1	Intrahepatischer Shunt.....	6
2.3	Leberfunktionstests	7
2.3.1	Basaler Ammoniak und Ammoniumchlorid-Toleranztest	8
2.3.2	Basale Gallensäuren und Gallensäurenstimulationstest.....	10
2.4	Therapie des Lebershunts	12
2.4.1	Konservative Therapie	12
2.4.2	Chirurgische Therapie des intrahepatischen Lebershunts	17
2.4.2.1	Chirurgische Operationstechniken	19
2.4.2.2	Chirurgischer Verschluss des intrahepatischen Lebershunts	21
2.4.2.3	Seidenligatur	23
2.4.2.4	Ameroidkonstriktor	25
2.4.2.5	Cellophan Banding	27
2.4.2.6	Hydraulic Occluder	29
2.4.3	Interventionelle Therapie des intrahepatischen Lebershunts	30
2.5	Heparin.....	40
2.6	Der kongenitale intrahepatische Lebershunt in der Humanmedizin.....	41
3	Material und Methoden	46
3.1	Patientenauswahl	46
3.1.1	Patientenvorbereitung	46
3.2	Untersuchung vor dem Eingriff	47
3.2.1	Signalement.....	48
3.3	Labor	48
3.3.1	Hämatologie.....	48
3.3.2	Klinische Chemie	49
3.3.3	Ammoniumchlorid-Toleranztest	49

3.3.4	Basale Gallensäurenkonzentration	50
3.4	Katheterintervention	50
3.4.1	Patientenvorbereitung	50
3.4.2	Narkose.....	50
3.4.3	Intraoperatives Management und Druckdokumentation.....	51
3.4.4	Zugänge.....	51
3.4.5	Sondierung der Vena cava caudalis	52
3.4.6	Lebervenen-Wedge-Druck	52
3.4.7	Sondierung des Shunts.....	52
3.4.8	Ungeblockte Angiographie	53
3.4.9	Druckmessung ungeblockt und geblockt	53
3.4.10	Geblockte Angiographie	55
3.4.11	Bestimmung des geblockten Shuntdurchmessers	56
3.4.12	Coil-Auswahl.....	57
3.4.13	Coil- Implantation.....	58
3.5	Nachsorge	59
3.5.1	Postoperative Überwachung	59
3.5.2	Postoperatives Heparin-Management.....	60
3.5.3	Ultraschall	62
3.5.4	Entlassung	62
3.6	Kontrolluntersuchungen.....	62
3.7	Angiographie der Pfortader	64
3.7.1	Vorbereitungen zur Angiographie	64
3.7.2	Perkutane Punktion der Milzvene	64
3.7.3	Punktion der Jejunalvene nach Laparotomie	65
3.7.4	Angiographie.....	65
3.7.5	Nachsorge.....	66
3.8	Reintervention	66
3.8.1	Postoperative Maßnahmen und Kontrolluntersuchungen	67
3.9	Begriffsbestimmungen.....	67
3.10	Datenauswertung	69
3.11	Statistische Auswertung	69
4	Ergebnisse	70
4.1	Patientendaten	70

4.2	Voruntersuchung	72
4.2.1	Anamnese	72
4.2.2	Blutuntersuchung	73
4.2.3	Sonographie	76
4.3	Katheterintervention	76
4.3.1	Angiographische Auswertung	76
4.3.2	Druck- und hämodynamische Messwerte	84
4.3.3	Coil-Auswahl	89
4.3.4	Lebervenen-Wedge-Druck	89
4.3.5	Heparintherapie	90
4.4	Komplikationen	91
4.4.1	Überblick über die Komplikationen	91
4.4.2	Intraoperative Komplikationen	92
4.4.2.1	Protrusion des Coils	92
4.4.3	Postoperative Komplikationen	92
4.4.3.1	Todesfälle (n = 1)	92
4.4.3.2	Coildislokation (n = 3)	92
4.4.3.3	Blutungen in den Magen-Darm-Trakt	96
4.4.3.4	Starke Blutungen	96
4.4.3.5	Krampfanfälle	98
4.4.3.6	Aszites während der Heparintherapie	98
4.4.3.7	Aszites nach Absetzen der Heparintherapie	99
4.4.3.8	Schwache Blutungen	99
4.4.3.9	ZVK-assoziierte Infektionen	99
4.4.3.10	Begleitende Therapiemaßnahmen	100
4.5	Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen	101
4.5.1	Akut-Erfolgsrate	104
4.5.2	Funktionelle Verschlussrate	105
4.5.3	Effektivitätsindex	105
4.6	Besonderheiten angiographischer Kontrolluntersuchungen	106
4.7	Kaplan-Meier-Analyse der Verschlussraten	107
4.7.1	Verschlussraten nach Intervention (Erst- und Zweiteingriff)	107
4.7.2	Verschlussraten nach Intervention und Reintervention ohne Berücksichtigung eines Reopening	108

4.7.3	Verschlussraten nach Intervention und Reintervention mit Berücksichtigung eines Reopening	109
4.7.4	Verschlussraten nach Reintervention in Abhängigkeit von persistierendem Restshunt oder Reopening	110
4.8	Klinischer Erfolg.....	111
4.9	Leberfunktionstests im Zeitverlauf nach dem Eingriff	113
4.10	Leberfunktionstests in Abhängigkeit vom Verschlussgrad.....	115
4.10.1	Entwicklung des Ammoniaks	116
4.10.2	Gallensäuren	118
5	Diskussion.....	121
5.1	Patientenauswahl	121
5.2	Patientendaten	121
5.3	Vorbereitungsphase	123
5.4	Anamnese und klinische Untersuchung	124
5.5	Voruntersuchung	125
5.5.1	Laboruntersuchungen	125
5.5.2	Sonographie.....	127
5.6	Kathetereingriff	128
5.6.1	Anästhesie	128
5.6.2	Zugang.....	129
5.6.3	Sondierung der Pfortader.....	129
5.6.4	Angiographie.....	130
5.6.4.1	Shuntmorphologie	130
5.6.4.2	Shunt-Dimension	132
5.6.4.3	Pfortaderentwicklung	133
5.6.5	Hämodynamik und Druckmessungen	134
5.6.6	Verschlussssystem	136
5.6.6.1	Coilauswahl	138
5.7	Antikoagulatorische Therapie	138
5.8	Komplikationen	143
5.8.1	Intraoperative Komplikationen.....	143
5.8.2	Postoperative Komplikationen.....	145
5.8.2.1	Todesfälle	145
5.8.2.2	Coildislokationen	145
5.8.2.3	Blutungen in den Magen-Darm-Trakt	148

5.8.2.4	Starke Blutungen	149
5.8.2.5	Aszites unter und nach der Heparintherapie	151
5.8.2.6	Krampfanfälle	154
5.8.2.7	ZVK assoziierte Infektionen	155
5.9	Erfolg der Therapie	156
5.10	Zusammenfassung der eigenen Studienergebnisse	159
5.10.1	Klinischer Erfolg	159
5.10.2	Akut-Erfolgsrate	159
5.10.3	Funktionelle Verschlussrate	160
5.10.4	Effektivitätsindex	160
5.11	Vergleich der Studienergebnisse	161
5.11.1	Ergebnisse des interventionellen Verschlusses anderer Studien	161
5.11.1.1	Indirekte Shuntembolisation: Stent & Coil	162
5.11.1.2	Direkte Shuntembolisation	166
5.11.1.3	Vergleich dieser Ergebnisse mit der eigenen Arbeit	169
5.11.2	Studienergebnisse des chirurgischen Verschlusses	171
5.11.2.1	Vergleich dieser Ergebnisse mit der eigenen Arbeit	177
5.11.3	Vergleich der Methoden anhand der Ergebnisse	179
5.12	Verschlussraten mittels Kaplan-Meier-Diagramm	182
5.13	Vergleich der Leberfunktionstests zur Detektion eines Restshunts	184
5.13.1	Ammoniumchloridtoleranztest	184
5.13.2	Gallensäurenstimulationstest	185
5.13.3	Transrektale Technetium Szintigraphie	186
5.13.4	Doppler-Sonographie	187
5.14	Vollständiger Shuntverschluss	187
5.15	Limitation der Studie	189
6	Zusammenfassung	190
7	Summary	194
8	Literaturverzeichnis	198
9	Anhang	226
9.1	Daten zum Zeitpunkt der 3-Monatskontrolluntersuchung	226
9.2	Daten zum Zeitpunkt der 1-Jahreskontrolluntersuchung	230
9.3	Daten zum Zeitpunkt der 2-Jahreskontrolluntersuchung	233
9.4	Reintervention	236

9.5	Daten der Kontrolluntersuchungen nach Reintervention	238
9.6	Darstellung des Flussdiagramms mit Zuordnung der einzelnen Patienten	239
10	Danksagung	241

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria/Arterie
Aa.	Arteriae/Arterien
ACT	Activated clotting time
Alb	Albumin
aPTT	aktivierte Thromboplastin-Zeit
AT III	Antithrombin III
ATT	Ammoniumchlorid-Toleranztest
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
DTI	Dauertropfinfusion
EKG	Elektrokardiogramm
F	French
fl	Femtoliter
G	Gauge
g	Gramm
gb	geblockt
GDV	Gastroduodenalvene
ggf.	gegebenenfalls
ggr.	geringgradig
GP	Gesamtprotein
GS	Gallensäuren
GS-0	basale Gallensäuren
GS-120	Gallensäuren 2 Stunden nach Stimulation
GST	Gallensäurenstimulationstest
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HES	Hydroxyethylstärke
HGF	Hepatocyte Growth Factor (Hepatozyten-Wachstumsfaktor)

hgr.	hochgradig
HN	Harnstoff
HKT	Hämatokrit
IE	internationale Einheit
IL-6	Interleukin 6
Inch	Zoll
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
l	Liter
L	links
L-PA	linker Pfortaderast
LL-PA	links-lateraler Pfortaderast
LM-PA	links-medialer Pfortaderast
Leuk	Leukozyten
MCV	Mean corpuscular volume (mittleres Erythrozytenvolumen)
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration (mittlere Hämoglobinkonzentration)
MDT	Magen-Darm-Trakt
mg	Milligramm
mgr.	mittelgradig
MHz	MegaHertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mmol	Millimol
MV	Milzvene
MW	Mittelwert
n	Patientenanzahl
nd	nicht durchgeführt
NH ₃	Ammoniak
NH ₃ -0	basaler Ammoniak
NH ₃ -30	Ammoniak 30 Minuten nach Stimulation
NH ₃ -45	Ammoniak 45 Minuten nach Stimulation
NH ₄ ⁺	Ammonium

Nr.	Nummer
PC	porto-cavaler Shunt
PHV	porto-hepatovenöser Shunt
p.o.	per os
PU/PD	Polyurie/Polydipsie
PA	Pfortader
PSS	Portosystemischer Shunt
PLT	Thrombozyten (Platelets)
R	rechts
RBC	Erythrozytenzahl (red blood cells)
RL-PA	rechts-lateraler Pfortaderast
RM-PA	rechts-medialer Pfortaderast
s.	siehe
s.u.	siehe unten
Sci	Szintigraphie
SD	standard deviation (Standardabweichung)
Sek	Sekunden
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
ug	ungeblockt
V.	Vena/ Vene
v.a.	Verdacht auf
Vv.	Venae/ Venen
VCC	Vena cava
VCCa	Vena cava caudalis
VCCr	Vena cava cranialis
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVK	zentraler Venenkatheter
μ g	Mikrogramm
μ mol	Mikromol
°	Grad
°C	Grad Celsius

1 Einleitung

Der portosystemische Shunt stellt eine der wichtigsten Leberfunktionsstörungen beim Hund dar (Rothuizen et al. 2006). Er beschreibt eine abnormale Gefäßverbindung zwischen dem Pfortadersystem und der systemischen venösen Zirkulation. Nährstoff- und giftstoffreiches Blut aus dem Gastrointestinaltrakt gelangt so zum Großteil unter Umgehung der Lebersinusoide in den Körperkreislauf. Als Folge dessen kann die Leber ihre Synthese- und Entgiftungsfunktion nicht adäquat ausführen und sich nur eingeschränkt entwickeln (Watson und Herrtage 1998; Winkler et al. 2003; Szatmári und Rothuizen 2006; Paepe et al. 2007; Furneaux 2011). Hieraus resultieren eine Vielzahl an Störungen, die sich in verschiedenen klinischen Symptomen niederschlagen können und meist episodisch auftreten (Ewing et al. 1974). Neben unspezifischen Symptomen wie Apathie, Lethargie, körperliche Minderentwicklung und Fieber treten vor allem neurologische Symptome wie Drangwandern, Kopfpresen, Somnolenz, Koma und Desorientiertheit, gastrointestinale Symptome wie Erbrechen und Durchfall sowie urologische Symptome in Form von Polyurie, Polydipsie, Harnwegsinfektionen und Urolithiasis auf (Johnson et al. 1987; Center und Magne 1990; Winkler et al. 2003; Mehl et al. 2005; Adam et al. 2012; Caporali et al. 2015).

Unterschieden werden kongenitale und erworbene Shunts. Letztere sind Folge einer länger anhaltenden portalen Hypertension (Howe et al. 2000; Winkler et al. 2003; Cullen et al. 2006; Paepe et al. 2007; Furneaux 2011; Adam et al. 2012). Der kongenitale portosystemische Shunt (PSS) bildet die häufigste angeborene hepatobiliäre Erkrankung und stellt zudem die häufigste Ursache eines hepatoenzephalen Syndroms beim Hund dar (Center und Magne 1990; Broome et al. 2004; Lidbury et al. 2016). Etwa zwei Drittel der kongenitalen PSS haben ihren Ursprung außerhalb der Leber und werden unter dem Überbegriff extrahepatische Shunts zusammengefasst, wohingegen die übrigen Shunts aus einem intrahepatischen Pfortaderast entspringen und folglich als intrahepatische Shunts bezeichnet werden (Wolschrijn et al. 2000; Howe und Boothe 2002; Hunt 2004; Scavelli 1989; Lamb und White 1998; Burton und White 2001).

Zur Stabilisierung oder konservativen Therapie kann eine medikamentöse und diätetische Therapie erfolgen (Taboada 1990; Marks et al. 1994a; Taboada und Dimski 1995; Center 1998; Watson und Herrtage 1998; Proot et al. 2009). Eine Heilung kann hingegen nur durch einen Verschluss des Shuntgefäßes erreicht werden (Hunt und Hughes 1999; Winkler et al. 2003; Greenhalgh et al. 2014).

Aufgrund der häufig unterentwickelten intrahepatischen Pfortaderäste (White et al. 1998; Lee et al. 2006) und der damit einhergehenden Gefahr einer portalen Hypertension bei einem hohen Prozentsatz der Patienten, ist ein sofortiger Verschluss des Gefäßes zumeist nicht möglich. Daher sollte das Ziel einer Behandlung ein langsamer, progredienter Verschluss des Shuntgefäßes sein.

Bei dem chirurgischen Verschluss des intrahepatischen Lebershunts besteht die größte Herausforderung für den Operateur im Auffinden und Freilegen des entsprechenden Gefäßes (Wolschrijn et al. 2000; Grevel et al. 2004). Um eine portale Hypertension zu vermeiden, kann meist nur eine partielle Einengung des Shunts erfolgen. Infolgedessen sind daher oftmals 2 - 3 konsekutive Eingriffe erforderlich (Grevel et al. 2004; Bahr und Grevel 2005). Auch progrediente Verschlussverfahren wie der Ameroidkonstriktor (Kyles et al. 2001; Bright et al. 2006; Mehl et al. 2007), das Cellophanbanding (Connery et al. 2002; Hunt et al. 2004) oder der Hydraulic Occluder (Adin et al. 2006) wurden bereits bei Hunden mit intrahepatischen Lebershunts angewandt.

Da sich der chirurgische Zugang und das Auffinden des Shunts beim intrahepatischen Lebershunt aufgrund der Lage im Lebergewebe als schwierig und mit starken Schädigungen des Lebergewebes einhergehend erweist (Tobias et al. 1996; White et al. 1998; Wolschrijn et al. 2000; Grevel et al. 2004), scheint für diese Patienten das interventionelle Verfahren besonders geeignet zu sein.

Eine häufig beschriebene Komplikation besteht in der Dislokation von Coils aus dem Shunt in die Lunge (Youmans und Hunt 1999; Gonzalo-Orden et al. 2000; Leveille et al. 2003; Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014). Dies scheint zum einen an der geringen Stabilität kommerzieller Coils, in der Dehnung des Shunts, der Verwendung multipler Coils und der Thrombose am Coil zu liegen (Youmans und Hunt 1999; Leveille et al. 2003; Schneider et al. 2005; Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Stosic 2011). Eine kombinierte Stent- und Coil-Technik,

bei der zunächst ein Stent in die VCCa implantiert wird und als Fixierung für die anschließende Positionierung von Coils in die abführende Lebervene und den Shunt dient, wird daher von einigen Autoren bevorzugt (Gonzalo-Orden et al. 2000; Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Cook et al. 2015; Knapp et al. 2015; Culp et al. 2017). Der größte Nachteil dieses Verfahrens liegt jedoch in der häufigen Bildung multipler venovenöser Kollateralen (Schneider et al. 2009) und einem fehlenden funktionellen Verschluss (Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Cook et al. 2015; Culp et al. 2017). Um eine rasche Thrombose am Coil zu verhindern und möglichst ausreichend Coilmaterial für einen progredienten Verschluss im Shunt platzieren zu können, kann eine antikoagulatorische Begleittherapie durchgeführt werden (Schneider et al. 2005; Dertwinkel 2008; Schneider et al. 2009; Stosic 2011; Scheid 2012; Schneider et al. 2016). Die erfolgreiche Anwendung eines intravenösen und subkutanen Heparinmanagements nach Implantation eines neuartigen Coils bei Hunden mit einem intrahepatischen Lebershunt lieferte vielversprechende Ergebnisse (Schneider et al. 2016). So konnte ein exzellentes Outcome für Hunde mit direkt verschließbaren intrahepatischen Lebershunts bewiesen werden (Schneider et al. 2016).

1.1 Aufgabenstellung

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die kathetergestützte Implantation eines singulären Coils bei Hunden mit Anzeichen einer portalen Hypertension und einem damit nicht direkt verschließbaren Shunt in Kombination mit einer anschließenden intravenösen Heparintherapie auf Durchführbarkeit und Erfolg zu überprüfen. Dafür wurden die Daten aus Eingriff und Kontrolluntersuchungen ausgewertet. Die Hypothese war, dass der stabile Coil sicher im Shunt verankert werden kann und durch die kombinierte Heparintherapie eine übermäßige Thrombose verhindert wird. Zudem sollte durch die konische Form und die Menge des implantierten Coilmaterials nach einer einmaligen Intervention ein ausreichender Langzeitverschluss erzielt werden.

2 Literaturübersicht

2.1 Anatomie der Leber

Die Leber des Hundes liegt mit ihrer konvexen Facies diaphragmatica dem Zwerchfell an, ihre Facies visceralis ist entsprechend konkav. Sie liegt fast vollständig im intrathorakalen Raum der Bauchhöhle (Vollmerhaus und Roos 2004). Aufgrund von deutlichen Incisurae interlobularis weist die Leber des Hundes eine starke Gliederung auf. Unterteilt wird die Leber beim Hund in einen Lobus hepatis sinister mit dem lateralen und medialen Anteil, den Lobus hepatis dexter, ebenfalls mit einem lateralen und medialen Anteil, sowie den Lobus quadratus und Lobus caudatus mit dem nach rechts ragenden Processus caudatus und dem Processus papillaris (Vollmerhaus und Roos 2004).

2.1.1 Gefäßversorgung

Die Leber wird durch zwei unterschiedliche Gefäßsysteme mit Blut versorgt. Zum einen erhält die Leber nährstoffreiches Blut aus der V. portae und zum anderen sauerstoffreiches Blut aus der A. hepatica (Schmidt und Suter 1980a; Grevel et al. 1987a; Waibl und Wilkens 2005). Das portale Blutvolumen kommt zu etwa 75 % aus der V. portae, die restlichen 25 % fließen durch die A. hepatica in die Leber (Schmidt und Suter 1980a; Grevel et al. 1987a; Center und Magne 1990).

Die A. hepatica entspringt aus der A. coeliaca und gibt als Endast das arterielle Blut an die Leber ab. Daher wird die A. hepatica auch als nutritives Gefäß bezeichnet (Vollmerhaus und Roos 2004). Im weiteren Verlauf teilt sie sich in die Rami dextri lateralis und medialis, sowie den Ramus sinister. Die Aufzweigung in kleinere Gefäße folgt danach weitgehend der Verästelungsweise der Pfortader bis zu den Aa. interlobulares (Grevel et al. 1987a; Vollmerhaus und Roos 2004).

Die A. hepatica ist Teil des Hochdrucksystems, mit einem arteriellen Druck von 80 - 120 mmHg. Sie deckt etwa die Hälfte des Sauerstoffbedarfs der Leber, die restlichen 50 % werden von der V. portae getragen (Schmidt und Suter 1980a; Grevel et al. 1987a; Center und Magne 1990). Diese enthält Blut aus den Kapillargebieten des Intestinums, der Milz und des Pankreas, welche wiederum

arteriell von der A. mesenterica cranialis und caudalis, sowie von der A. coeliaca versorgt werden (Grevel et al. 1987a; Waibl und Wilkens 2005). Der eigentliche Pfortaderstamm entsteht aus dem Zusammenfluss von der cranialen und caudalen V. mesenterica, der V. splenica und der V. gastroduodenale (Grevel et al. 1987a; Waibl und Wilkens 2005; Vollmerhaus und Roos 2004). Seine Lage ist etwa 1 – 2 cm rechts und ventral der Vena cava caudalis. Das Pfortadersystem endet in den Sinusoiden, dem Kapillargebiet der Leber (Grevel et al. 1987a; Vollmerhaus und Roos 2004).

Die intrahepatische Aufzweigung der Pfortader zeigt nur geringe Variationen zwischen einzelnen Hunden (Schmidt und Suter 1980a; Grevel et al. 1987a; Payne et al. 1990). Ein Hauptast verläuft nach dorsal und rechts und versorgt dort den Lobus dexter lateralis und den Lobus caudatus. Ein zweiter Hauptast zieht in kranioventraler Richtung zum Lobus dexter medialis und Teilen des Lobus quadratus. Der dritte Hauptast versorgt den Lobus sinister und ein Teil des Lobus quadratus (Schmidt und Suter 1980a; Grevel et al. 1987a; Probst und Kunzel 1993; Vollmerhaus und Roos 2004). Die Gefäßversorgung des Processus papillaris ist von Hund zu Hund unterschiedlich (Grevel et al. 1987a).

Die Vv. hepaticae drainieren das Blut in die Vena cava caudalis (Grevel et al. 1987a; Center und Magne 1990; Vollmerhaus und Roos 2004). Das aus den Lebersinusoiden austretende Kapillarblut wird von den Zentralvenen aufgenommen und an nachgeschaltete Sammelvenen weitergeleitet, die das Blut in die drei großen Lebervenen, den Vv. hepaticae dextra, media und sinistra leiten. Von hieraus fließt das Blut über die hintere Hohlvene zum Herzen und damit in den Körperkreislauf (Schmidt und Suter 1980a; Grevel et al. 1987a; Vollmerhaus und Roos 2004).

2.2 Einteilung des portosystemischen Shunts

Die erste Beschreibung von Anomalien des Pfortadersystems und ihre klinische Bedeutung beim Hund wurde bereits im Jahre 1974 veröffentlicht (Ewing et al. 1974).

Bei einem portosystemischen Shunt handelt es sich um Gefäße, die das Pfortaderblut an der Leber vorbei in den systemischen Kreislauf zuführen (Vulgamott 1985; Grevel et al. 1987a).

Der portosystemische Shunt lässt sich in einen primären, in der Regel angeboren, meist singulären Shunt und einen erworbenen, sekundären Shunt einteilen. Letzterer entwickelt sich in Folge einer portalen Hypertension (Grevel et al. 1987a; Scavelli 1989; Buob et al. 2011) und besteht aus multiplen, kleinen, extrahepatischen Shuntverbindungen (Scavelli 1989; Martin 1993; Lamb 1998; Howe et al. 2000; Winkler et al. 2003; Cullen et al. 2006; Furneaux 2011; Adam et al. 2012).

Eine portale Hypertension entsteht durch jegliche Obliteration im Pfortadergebiet. Als Folge tritt eine hämodynamische Störung mit klinischen Erscheinungen auf (McMichael 1932; Buob et al. 2011).

Neben den markoskopisch sichtbaren portosystemischen Shunts gibt es auch mikroskopische Shunts auf zellulärer Ebene in der Leber. Diese werden als mikrovaskuläre Dysplasien bezeichnet (Phillips et al. 1996; Christiansen et al. 2000).

Anhand des Ursprungs und der damit einhergehenden anatomischen Lage des Shunts innerhalb oder außerhalb des Lebergewebes unterscheidet man einen intrahepatischen von einem extrahepatischen Shunt (Scavelli 1989; Lamb 1998; Burton und White 2001).

2.2.1 Intrahepatischer Shunt

Der intrahepatische Lebershunt tritt gehäuft bei großen Hunderassen auf, wobei die Angaben in der Literatur zwischen 60 bis 90 % schwanken (Bostwick und Twedt 1995). Passend dazu ist die Aussage anderer Autoren, dass mehr als 90 % der betroffenen Hunde schwerer als 25 kg sind (Center und Magne 1990).

Nach bisherigem Kenntnisstand scheint der intrahepatische Lebershunt des Hundes immer angeboren zu sein (Furneaux 2011; Adam et al. 2012). Er entsteht entweder aus dem Ductus venosus, welcher den Fetus über die Plazenta unter Umgehung der Leber mit sauerstoffreichem Blut versorgt (Schnorr und Kressin 2006), oder anderen unphysiologischen Verbindungen zwischen der Pfortader und einer Lebervene oder der Vena cava caudalis (Vulgamott 1985; Payne et al. 1990; Tobias 2003b).

Beim Hund bleibt der Ductus venosus während der gesamten fetalen Entwicklung funktionstüchtig (Schnorr und Kressin 2006) und schließt sich normalerweise

innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Geburt funktionell (Lohse und Suter 1977; Vulgamott 1985; Payne et al. 1990).

Über den genauen Mechanismus des Verschlusses herrschen in der Literatur unterschiedliche Auffassungen. Allgemein wird jedoch angenommen, dass durch den Abriss der Nabelschnur der Blutfluss innerhalb des Ductus abrupt absinkt und es daher im Zusammenspiel mit Umbauprozessen und einem gleichzeitigen Anstieg der Durchblutung des Pfortadersystems zum allmählichen Verschluss des Ductus kommt (Lohse und Suter 1977; Vulgamott 1985; Payne et al. 1990). Bis zum vollständigen bindegewebigen Verschluss vergehen 15 - 18 Tage (Lohse und Suter 1977).

Etwa 75 % aller intrahepatischen Shunts verlaufen im linken Leberlappen und münden folglich in die linke Lebervene (Rothuizen et al. 1982; Breznock et al. 1983). Ein Großteil aller portosystemischen Shunts, die Angaben in der Literatur hierzu schwanken zwischen 6 bis 50 %, macht der Ductus venosus aus (Grevel et al. 1987a; Payne et al. 1990; Vulgamott 1985; Johnson et al. 1987; White et al. 1998). Dies erklärt das besonders häufige Auftreten im linken Leberlappen.

Allerdings gibt es auch Arbeitsgruppen, die das vermehrte Auftreten von zentralen (Kyles et al. 2001) oder rechtsseitigen (Hunt et al. 1996) Shunts feststellen konnten.

Der durch den Lobus caudatus oder den Lobus dexter lateralis ziehende Shunt wird als rechts verlaufender intrahepatischer Lebershunt, sogenannter „right divisional shunt“, bezeichnet (Rothuizen et al. 1982; White et al. 1998; Lamb und White 1998; Martin und Payne 1990) .

Der im Lobus quadratus oder Lobus dexter medialis liegende Shunt mündet entweder direkt in die Vena cava caudalis oder aber in eine Lebervene und wird als zentraler intrahepatischer Lebershunt, oder auch „central divisional shunt“, bezeichnet (Sleight und Thomford 1970; White et al. 1996a; White et al. 1998).

2.3 Leberfunktionstests

Leberfunktionstests können gezielt bei Verdacht einer Leberfunktionsstörung durchgeführt werden. Im Folgenden wird auf die derzeit gebräuchlichsten Testverfahren, die basale Ammoniakmessung in Verbindung mit einem

Ammoniumchlorid-Toleranztest (ATT), sowie die Bestimmung der basalen und stimulierten Gallensäurenkonzentrationen eingegangen.

2.3.1 Basaler Ammoniak und Ammoniumchlorid-Toleranztest

Ammoniak (NH_3) entsteht beim Abbau stickstoffhaltiger Substanzen durch die intestinale Flora und wird zum Großteil im Kolon, aber auch im Dünndarm freigesetzt. Während kataboler Stoffwechselvorgänge kann es auch in anderen Organen wie Niere, Muskel oder Gehirn zur Bildung geringer Mengen an NH_3 kommen (Center und Magne 1990). Ammoniak kann in Abhängigkeit des pH-Wertes in einer ungeladenen Form (NH_3) und einer geladenen Form (NH_4^+) im Körper vorliegen (Häussinger 2007). Gasförmiges NH_3 ist in der Lage durch die Zellmembran zu diffundieren, wohingegen die geladene Form (NH_4^+) aktiv mit Hilfe eines Transporters über eine Zellmembran transportiert werden muss (Häussinger 2007). Nach der Resorption aus dem Darm wird das anfallende Ammoniak über die Pfortader in die Leber transportiert. Folglich ist die physiologische NH_3 -Konzentration im portalen Blutkreislauf mehr als zehnfach höher als im restlichen zirkulierenden Blut (Gerritzen-Bruning et al. 2006; Häussinger 2007). Das anfallende Ammoniak wird zu 80 bis 90 % in den Hepatozyten über den Harnstoffzyklus zu Harnstoff abgebaut. Harnstoff wiederum ist sehr gut wasserlöslich und kann daher ungehindert über die Nieren ausgeschieden werden (Center und Magne 1990). Die restlichen 10 bis 20 % werden von der Glutaminsynthetase in den Hepatozyten und anderen Organen mit Glutamat zu Glutamin umgesetzt. Gerade bei Leberfunktionsstörungen kann ein nicht unerheblicher Teil des Ammoniakabbaus über die Glutaminsynthetase der Muskulatur erfolgen (Walker et al. 2001; Häussinger 2007).

Für die Bestimmung der NH_3 -Konzentration stehen neben einem Basalwert auch Stimulationswerte zur Verfügung. Die Messung der basalen Ammoniakkonzentration sollte nach einer zwölfstündigen Nüchternphase erfolgen; diese kann mit einem oralen oder rektalen Ammoniumchlorid-Toleranztest kombiniert werden. Liegt der Basalwert bereits über $100 \mu\text{mol/l}$, wird ein Toleranztest nicht mehr benötigt (Cullen et al. 2006). Die orale oder rektale Eingabe einer 10 %igen Ammoniumchloridlösung in einer Dosierung von 100 mg/kg bis zu einer Maximaldosis von 3 g erfolgt nach der Messung des Basalwertes (Meyer et al. 1978; Center 1996). Bei der oralen

Stimulation erfolgen Kontrollmessungen 30 Minuten (Meyer et al. 1978) oder 30 und 60 Minuten (Center et al. 1985b) nach der Eingabe.

Für einen rektalen Stimulationstest sollte das Rektum etwa eine halbe Stunde vor der Stimulation durch einen Einlauf entleert werden. Anschließend kann die Ammoniumchlorid-Lösung in der oben genannten Dosierung mittels Katheter circa 20 - 35 cm tief im Enddarm appliziert werden (Rothuizen und van den Ingh 1982). Eine tiefe Applikation ist wichtig, da es ansonsten durch eine Absorption der Lösung über Hämorrhoidalvenen zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann (Center 1996). Anschließend erfolgt die Kontrollmessung 20 und 40 Minuten nach der Eingabe (Rothuizen und van den Ingh 1982). Da eine orale Eingabe von Ammoniumchlorid Erbrechen auslösen kann, stellt die rektale Stimulation eine leicht durchführbare Alternative dar (Center 1990).

Als Alternative zum ATT ist die Messung der postprandialen NH_3 -Konzentration sechs Stunden nach Futteraufnahme beschrieben, wodurch die Sensitivität zur Detektion eines PSS gegenüber einer alleinigen Messung des Basalwertes von 81 auf 91 % gesteigert werden konnte (Walker et al. 2001).

Die in der Literatur angegebenen Referenzbereiche für den Basalwert variieren je nach Messverfahren und liegen in einem Bereich von unter 46 bis 60 $\mu\text{mol/l}$ (Gerritzen-Bruning et al. 2006; Goggs et al. 2008; Ruland 2009; Neumann 2013). Für die Auswertung des ATT existieren unterschiedliche Angaben. So vertreten einige Autoren die Auffassung, dass maximal ein leichter Anstieg von unter 32 % des Ausgangswertes (Richter 2003) auftreten darf. Andere Autoren interpretieren den Test als abnormal, wenn eine Erhöhung auf das Doppelte des Ausgangswertes erreicht ist (Center 1996; Neumann 2013), beziehungsweise das 2,5-fache des Referenzbereiches (12 – 60 $\mu\text{mol/l}$) überschritten wurde (Sutherland 1989) oder der Stimulationswert über 100 $\mu\text{mol/l}$ liegt (Maddison 1988).

Erhöhte NH_3 -Konzentrationen im peripheren Blut stellen einen Indikator für eine Störung des Pfortaderkreislaufs dar. Ammoniak ist wenig sensitiv im Hinblick auf hepatobiliäre Erkrankungen, da es nicht von cholestatischen Prozessen beeinflusst wird (Gerritzen-Bruning et al. 2006; Ruland 2009). Neben einem portosystemischen Shunt muss daher bei erhöhten Ammoniakkonzentrationen vor allem an einen hochgradigen Verlust an funktionellem Leberparenchym von über 70 % oder in

seltenen Fällen auch an angeborene Enzymdefekte des Harnstoffzyklus oder des Cobalaminrezeptors gedacht werden (Center 1996; Gerritzen-Bruning et al. 2006; Gräsbeck 2006; Zandvliet und Rothuizen 2007; Ruland 2009).

Die Sensitivität für die basale Ammoniakkonzentration für ein Tier mit einem PSS wird in der Literatur mit 81 bis 100 % angegeben (Johnson et al. 1987; Tisdall et al. 1994; Walker et al. 2001; Winkler et al. 2003; d'Anjou et al. 2004; Gerritzen-Bruning et al. 2006; Ruland 2009). Ist bereits der Basalwert erhöht, so konnte in einer Studie ein positiv prädiktiver Wert von 97 % für das Vorliegen eines PSS ermittelt werden (van Straten et al. 2015). Mittels ATT kann die Sensitivität noch weiter verbessert werden. Die Literatur gibt für die Sensitivität des ATT Werte von 92 bis 100 % an (Center et al. 1985b; Center 1990; Tisdall et al. 1994; van Straten et al. 2015), die Spezifität liegt bei 79 % (van Straten et al. 2015). Der ATT eignet sich hervorragend um einen PSS auszuschließen, sein negativ prädiktiver Wert wird in der Literatur mit 100 % angegeben (van Straten et al. 2015).

In einem direkten Vergleich der basalen Gallensäurenkonzentration und des basalen Blutammoniakgehaltes zur Detektion eines PSS konnte in zwei Studien eine bessere Sensitivität der basalen NH_3 -Konzentrationen (Ruland 2009; van Straten et al. 2015) und in einer Studie eine schlechtere Sensitivität (Gerritzen-Bruning et al. 2006) festgestellt werden. Allerdings sind das Probenhandling und die Durchführung der Ammoniakmessung anspruchsvoll. Die Probenanalyse sollte innerhalb von einer Stunde erfolgen, zuvor jedoch abzentrifugiert und auf Eis verbracht werden. Interferenzen können durch Schweiß, Speichel, Zigarettenrauch, Hämolyse, falsche Gerinnungshemmer oder zu starkes Anstauen der Vene entstehen (Center 1996; Gerritzen-Bruning et al. 2006; Thalmeier 2017). Inzwischen sind einige Point-of-Care-Analysegeräte etabliert, die das Probenhandling und die Messung erleichtern (Sterczar et al. 1999; Goggs et al. 2008; Thalmeier 2017).

2.3.2 Basale Gallensäuren und Gallensäurenstimulationstest

Gallensäuren (GS) sind ein wichtiges Endprodukt des Cholesterinstoffwechsels. Ihre Synthese aus Cholesterol findet in den Hepatozyten statt, von wo aus sie in das Gallengangsystem sezerniert werden, um in die Gallenblase aufgenommen zu werden. Die einsetzende Futteraufnahme stimuliert die Kontraktion der Gallenblase, so dass die Gallensäuren in das Duodenum abgegeben werden. Ihre Hauptaufgabe

besteht in der Fettverdauung, Fettresorption und der Aufnahme fettlöslicher Vitamine. Bis zu 98 % der Gallensäuren werden im Ileum zurück resorbiert und über den Pfortaderkreislauf der Leber zugeführt (Dowling 1972; Center 1996; Richter 2003; Neumann 2013).

Eine erhöhte Konzentration an Gallensäuren im Serum kann durch verschiedene Ursachen bedingt sein. Neben einer intra- oder posthepatischen Cholestase kommt eine Reduktion des funktionellen Leberparenchyms oder eine Störung der portalen Zirkulation in Frage (Center 1990; Richter 2003; Cullen et al. 2006). Häufig findet man erhöhte Serumgallensäuren-Konzentrationen im Zuge von PSS sowie primäre- oder sekundäre Hepatopathien (Johnson et al. 1985; Simpson et al. 1997; Richter 2003; Bexfield et al. 2011; Adam et al. 2012). Falsch niedrige Serumgallensäuren können bei einer gestörten Magenentleerung, verlängerten intestinalen Transitzeiten oder enteralen Resorptionsstörungen auftreten (Center 1990, 1996).

Die Messung der Serumgallensäuren kann präprandial als Basalwert oder in Kombination mit einer Futteraufnahme als Gallensäurenstimulationstest (GST) erfolgen. Für die Messung der basalen Gallensäurenkonzentration sollte das Tier zuvor zwölf Stunden gefastet haben, die Abnahme des stimulierten Wertes erfolgt zwei Stunden nach der Fütterung (Center 1996).

Für die Diagnose eines PSS wird in der Literatur für die basale Gallensäurenkonzentration eine Sensitivität im Bereich von 92,2 % bis 100 % angegeben (d'Anjou et al. 2004; Gerritzen-Bruning et al. 2006; Ruland 2009; van Straten et al. 2015). Eine weitere Verbesserung der Sensitivität kann durch die Messung der stimulierten Gallensäurenkonzentration erreicht werden (Center et al. 1985b; Jensen 1991; Turgut et al. 1997; Winkler et al. 2003). Für die Detektion einer hepatobiliären Erkrankung wird für den Basalwert in der Literatur eine Spezifität von bis zu 100 % angegeben (Center et al. 1985a; Center et al. 1991). Für einen PSS hingegen liegt die Spezifität der basalen Serumgallensäurenkonzentration bei 58 bis 67,9 % (Gerritzen-Bruning et al. 2006; Ruland 2009; van Straten et al. 2015).

Ein vermehrtes Auftreten falsch positiver Testergebnisse wurde bei Yorkshire Terriern und Maltesern berichtet (Tisdall et al. 1995; Tobias 2003a; O'Leary et al. 2014). Als Ursache hierfür wird ein im Serum der Tiere enthaltener Stoff vermutet, welcher die Messmethode verfälscht (Tisdall et al. 1995).

Der GST ist insgesamt als guter Screening-Test zur Abklärung und Ausschluss eines PSS einzustufen. Aufgrund der erhöhten Werte im Rahmen einer Cholestase besitzt er zur Diagnose eines PSS allerdings nur eine begrenzte Spezifität. Zudem kann anhand der Höhe der Werte kein Rückschluss auf die zugrunde liegende Ätiologie oder Schwere der Erkrankung gezogen werden (Center et al. 1985b; Jensen 1991; Schlesinger und Rubin 1993). Seine einfache Durchführung und das einfache Probenhandling ist der Grund, warum der Test häufig Anwendung in der Praxis findet (Center et al. 1985b; Paepe et al. 2007).

2.4 Therapie des Lebershunts

Für die Therapie des Lebershunts stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. So wird zwischen einer konservativen Therapie, welche aus einer diätetischen und medikamentösen Komponente besteht, und einem chirurgischen oder kathetergestützten Verfahren zum Verschluss des Lebershunts unterschieden.

2.4.1 Konservative Therapie

Ziel der konservativen Therapie ist es, durch diätetische Maßnahmen und den Einsatz von Medikamenten das Auftreten von klinischen Symptomen des hepatoencephalen Syndroms zu verhindern. Auch wenn bisher noch keine genauen Erkenntnisse zur Entstehung des hepatoencephalen Syndroms vorliegen, wird angenommen, dass bei der Entstehung verschiedene Faktoren eine Rolle spielen (Tams 1985; Jones und Schafer 1986; Jones et al. 1988; Scavelli 1989; Taboada 1990; Taboada und Dimski 1995). Neben der Resorption und Bildung von enteralen Toxinen, wie Ammoniak, Mercaptanen, aromatischen Aminosäuren und kurzkettigen Fettsäuren, spielt auch die Bildung falscher Neurotransmitter eine Rolle (Jones et al. 1988; Scavelli 1989; Rothuizen et al. 1982; Taboada und Dimski 1995). Das Verhältnis von verzweigtkettigen Aminosäuren zu aromatischen Aminosäuren ist hierbei entscheidend (Taboada und Dimski 1995). Normalerweise werden die aromatischen Aminosäuren von der Leber verstoffwechselt, dies geschieht jedoch bei Tieren mit einem portosystemischen Shunt nicht in ausreichender Weise. Die erhöhte Konzentration der aromatischen Aminosäuren führt zu einem vermehrten Durchdringen der Blut-Hirn-Schranke (Taboada und Dimski 1995). Hieraus resultiert eine vermehrte Bildung falscher und hemmender Neurotransmitter, woraufhin es zu

neuronalen Fehlsteuerungen und Hemmungen kommt (Jones et al. 1988; Matushek et al. 1990).

Da bakteriell produziertes Ammoniak den überwiegenden Anteil des anfallenden Blut-Ammoniakgehaltes ausmacht, ist bei der Futterumstellung auf eine sehr hohe Eiweißqualität zu achten. Durch ihre hohe biologische Wertigkeit, ihre rasche Aufnahme aus dem Darm und ihre günstige Aminosäurezusammensetzung sind besonders Milchproteine, wie Hüttenkäse (Laflamme et al. 1994; Marks et al. 1994a), und pflanzliche Eiweiße geeignet (Taboada 1990; Marks et al. 1994a; Proot et al. 2009; Lidbury et al. 2016). In der Literatur finden sich verschiedene Angaben für den Tagesbedarf an Protein von 2,0 – 2,1 g/kg/Tag (Maddison 1988; Laflamme et al. 1993) bis hin zu 1,75 – 2,5 g/kg/Tag (Taboada 1990). Lange Zeit wurde ein reduzierter Eiweißgehalt im Futter als hilfreich angesehen (Elwyn 1987), aktuellere Meinungen sehen dies als eher kontraproduktiv für die erkrankten Tiere an und proklamieren einen normalen Eiweißgehalt (Marks 2012; Lidbury et al. 2016) .

Blutungen im Gastrointestinaltrakt stellen eine weitere wichtige Quelle für die Produktion von bakteriellem Ammoniak dar (Taboada 1990). Ausgelöst werden diese häufig durch eine Gastritis, gastroduodenale Ulzera, eine herabgesetzte Produktion von Gerinnungsfaktoren und eine verminderte Funktion bei häufig verminderter Anzahl der Thrombozyten (Badylak 1988; Taboada 1990; Amitrano et al. 2002). Daher ist bei einer hepatischen Dysfunktion der Einsatz von Säureblockern, wie den H₂-Rezeptor-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmern, und bei bestehenden Blutungen der Einsatz von Sucralfat sinnvoll (Taboada 1990; Weisse et al. 2014).

Für die Deckung des Energiebedarfs sollte in erster Linie auf leicht verdauliche Kohlenhydrate zurückgegriffen werden (Maddison 1988; Marks et al. 1994a).

Der Einsatz von Fett in der Ernährung wird kontrovers diskutiert (Taboada 1990). Bei Patienten mit einem Lebershunt haben kurzkettige Fettsäuren ein toxisches Potential (Tams 1985), daher wird ein niedriger Fettgehalt empfohlen (Grevel et al. 1987b). Die Synthese kurzkettiger Fettsäuren erfolgt jedoch überwiegend aus pflanzlichen Kohlenhydraten und einigen Aminosäuren (Cummings 1981) und nicht aus dem mit der Nahrung zugeführten Fett. Zudem erhöht der Fettgehalt die Akzeptanz und den Energiegehalt der Nahrung und spielt eine wichtige Rolle bei der Aufnahme von fettlöslichen Stoffen (wie z.B. fettlösliche Vitamine). Der Einsatz von Milchfetten und

den meisten Keimölen ist für solche Patienten gut geeignet, da diese Stoffe frei von kurzkettigen Fettsäuren sind (Bauer 1986).

Wichtig bei der Fütterung ist zudem eine ausreichende Vitamin- und Mineralstoffzufuhr. Infolge einer ausgeprägten Polyurie kann es zu einem renalen Vitamin-B-Verlust kommen (Taboada 1990). Häufig sind auch das Vitamin C und die fettlöslichen Vitamine vermindert vorhanden (Taboada 1990; Marks et al. 1994b; Center 1998). Durch eine herabgesetzte Glykogen-Speicherung in der Leber sind solche Tiere besonders gefährdet eine Hypoglykämie zu entwickeln. Daher sollte eine mehrmalige Fütterung in kleinen Portionen über den gesamten Tag verteilt erfolgen (Laflamme 1988).

Um die Tiere ausgewogen zu ernähren, stehen verschiedene kommerzielle Diäten zur Verfügung. In der Literatur wird der Einsatz von kommerziellen Nierendiäten beschrieben (Taboada 1990), allerdings bietet der Handel inzwischen auch zahlreiche spezielle Leberdiäten an (z.B. „Hepatic“ der Firma Royal Canin oder „l/d“ der Firma Hills) (Bexfield und Watson 2009). Eine weitere Möglichkeit ist das Füttern einer selbst hergestellten Diät (Taboada 1990). Hierbei muss auf eine ausgewogene Ernährung geachtet werden, die auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmt ist. Andernfalls besteht das Risiko von Mangelerscheinungen (Bemeur et al. 2010).

Unterstützend kann das Disaccharid 4-O- β -D-Galactopyranosyl-D-fructofuranose, besser bekannt als Lactulose, verabreicht werden. Lactulose ist ein synthetisches Disaccharid, bestehend aus D-Galaktose und Fruktose, welches durch Isomerisierung aus Lactose (Milchzucker) entsteht. Es besitzt laxierende Eigenschaften, wodurch eine kürzere intestinale Verweildauer erreicht wird und folglich eine reduzierte Produktion und Absorption von Ammoniak und anderen Giftstoffen (Taboada 1990; Bismuth et al. 2011). Ein weiterer positiver Effekt besteht darin, dass die Lactulose den pH-Wert im Kolon senkt. Das anfallende Ammoniak wird so zu Ammonium protoniert und als Salz mit der Faeces ausgeschieden (Grevel et al. 1987b; Taboada 1990). Zudem besitzt Lactulose einen präbiotischen Effekt. Es fördert milchsäurebildende Bakterien der Darmflora, hauptsächlich Laktobazillen und Bifidobakterien, wodurch Ammoniakbildner zurückgedrängt werden (Taboada 1990). Weiterhin ist Lactulose osmotisch aktiv und bedingt dadurch eine vermehrte Wasserausscheidung (Taboada 1990). Das Resultat einer Placebo-kontrollierten Studie belegt die Wirksamkeit von Lactulose bei einem hepatoencephalen Syndrom

(Sharma et al. 2009). Die vorgeschlagenen Dosierungen der Lactulose sind in der Literatur sehr unterschiedlich. So findet man Angaben von 2,5 – 25 ml pro Hund 3 x täglich (Taboada 1990), 1 - 3 ml pro 10 kg Körpergewicht (KGW) alle 6 - 8 Stunden (Lidbury et al. 2016), bis hin zu 3 g Lactulose pro 5 – 10 kg KGW, verteilt auf drei Portionen (Tams 1985). Ziel sollte sein, dass die Tiere 2 – 3 mal am Tag einen weichen, geformten Kot absetzen (Taboada 1990; Lidbury et al. 2016).

L-Ornithine und L-Aspartat (LOLA) zur Behandlung des hepatoencephalen Syndroms stellen einen weiteren medikamentösen Ansatz dar (Vogels et al. 1997; Chen et al. 2005; Blanco Vela und Poo Ramirez 2011). Beide Aminosäuren stimulieren im Körper den Harnstoffzyklus und die Glutaminsynthese, welche im Körper eine Schlüsselrolle bei der Entgiftung von Ammoniak spielen (Sikorska et al. 2010). Auch in der Veterinärmedizin sind erst Ergebnisse hierzu vielversprechend. So war die Ammoniak-Konzentration und die klinische Symptomatik nach dem Einsatz von LOLA signifikant besser als bei der Kontrollgruppe, die Lactulose erhielt (Ahn et al. 2016).

Um eine rasche Reduktion des Ammoniakspiegels zu erzielen und damit eine klinische Besserung bei Tieren mit hepatoencephalem Syndrom zu erlangen, kann eine rektale Spülung durchgeführt werden. Hierfür kann eine verdünnte Polyvidon-Jod-Lösung, eine verdünnte Lactulose-Lösung oder eine Neomycin-Lösung verwendet werden (Twedt 1981; Whiting und Peterson 1993; Taboada und Dimski 1995). Die Spülungen werden zunächst bis zur vollständigen Entleerung des Colons und bei Bedarf im Abstand von 4 - 6 Stunden über die nächsten Tage fortgeführt (Twedt 1981; Grevel et al. 1987b).

Um die Resorption von Toxinen noch weiter zu senken, raten einige Autoren dazu prophylaktisch ein Antibiotikum einzusetzen. Dadurch wird die Darmflora dezimiert und so die Produktion von bakteriellem Ammoniak gesenkt (Grevel et al. 1987b; Taboada 1990). Hierbei werden vor allem nicht-resorbierbare Antibiotika mit großer Wirkung gegen harnstoffspaltende Bakterien (Taboada 1990; Howe und Boothe 2002) aber auch resorbierbare Antibiotika eingesetzt, die nicht über die Leber metabolisiert (Grevel et al. 1987b) werden. Aminoglycoside, wie Neomycin, Kanamycin und Vancomycin, sowie Metronidazol und Ampicillin gelten hierfür als geeignet (Taboada 1990; Lidbury et al. 2016). In der Humanmedizin setzt sich immer weiter der Einsatz von Rifaximin durch, einem nicht-resorbierbaren Breitband-

Antibiotikum, welches eine bessere Verträglichkeit als die synthetischen Disaccharide aufweisen soll (Bajaj et al. 2011; Mullen et al. 2012; Sanyal et al. 2012). Erste Studien, die den oralen Einsatz von Rifaximin beim Hund beschreiben, verliefen erfolgsversprechend (Venturini 1983; Menozzi et al. 2016). Ob sich dieses Medikament auch in der Veterinärmedizin zur Behandlung der hepatischen Enzephalopathie durchsetzen wird, bleibt abzuwarten.

Gute Erfolge bei Patienten mit einer hepatischen Enzephalopathie ließen sich in der Humanmedizin durch den Einsatz von Natriumbenzoat bzw. Natriumphenylacetat erzielen (Mendenhall et al. 1986). Hierbei kommt es durch eine indirekte Förderung der Ausscheidung von Ammoniak über die Niere zur Besserung der klinischen Symptome. Weiterhin scheint der Einsatz von verzweigtkettigen Aminosäuren einen positiven Effekt zu besitzen (Egberts et al. 1985). Allerdings konnten diese Effekte beim Hund nicht nachvollzogen werden (Laflamme et al. 1993).

Unter der konservativen Therapie verbessert sich das klinische Erscheinungsbild in der Regel relativ rasch, allerdings findet keine Verbesserung der Leberfunktion statt (Scavelli 1989; Howe und Boothe 2002). Folglich kommt es häufig zu Rezidiven, meist innerhalb eines Jahres (Maddison 1981; Martin 1993; Howe und Boothe 2002), und schweren Leberfunktionsstörungen aufgrund von Degeneration der Leber bis zu 3 Jahren nach Therapiebeginn (Watson und Herrtage 1998). Die in der Literatur angegebenen Überlebenszeiten sind sehr unterschiedlich und liegen zwischen wenigen Monaten und 6 Jahren (Campbell et al. 1980; Marretta et al. 1981; Martin 1993; Bostwick und Twedt 1995; Watson und Herrtage 1998; Winkler et al. 2003). Es gibt unterschiedliche Angaben zur Prognose bezüglich des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. So sind einige Autoren (Lawrence et al. 1992; Watson und Herrtage 1998) der Ansicht, je älter ein Tier zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist, desto besser ist seine Prognose mit einer rein konservativen Diät. Eine andere Studie konnte dies jedoch nicht bestätigen (Greenhalgh et al. 2010). Insgesamt erhöht ein Verschluss des Shunts die Überlebenszeit im Vergleich zur konservativen Therapie signifikant (Greenhalgh et al. 2010; Greenhalgh et al. 2014) und sollte daher, wenn möglich, durchgeführt werden.

2.4.2 Chirurgische Therapie des intrahepatischen Lebershunts

Für den Chirurgen stellt die Behandlung des intrahepatischen Lebershunts eine besondere Herausforderung dar. Aufgrund seiner Lage ist der intrahepatische Shunt besonders schwer darzustellen und zu isolieren (Wolschrijn et al. 2000; Grevel et al. 2004). Je nach Verlaufsform müssen verschiedene intraoperative Zugänge gewählt werden.

Nach dem Eröffnen der Bauchhöhle und dem Vorlagern des Darms ist es in manchen Fällen für eine bessere Darstellung des Shunts notwendig, zusätzlich den Thorax mittels Sternotomie zu öffnen (Martin et al. 1986; Komtebedde et al. 1991; Tisdall et al. 1994; Kyles et al. 2001).

Für die operative Versorgung des linken intrahepatischen Shunts muss der Operateur einen guten Blick auf die posthepatische Vena cava caudalis und die linke Lebervene haben (White et al. 1998). In den meisten Fällen müssen hierfür das Ligamentum falciforme und das Ligamentum triangulare sinistra an der Leber durchtrennt werden (Breznock et al. 1983; Komtebedde et al. 1991; White et al. 1998).

Für die Darstellung des rechten intrahepatischen Shunts ist es notwendig, neben dem Ligamentum falciforme auch das Ligamentum triangulare dextra zu durchtrennen (White et al. 1998).

Zur chirurgischen Behandlung des zentralen intrahepatischen Shunts muss die laterale Wand der Vena cava caudalis dargestellt werden, da hier der Shunt in die dilatierte Vena cava caudalis oder aber eine zentrale Lebervene mündet (White et al. 1998). Dafür müssen der rechte mediale und laterale Leberlappen mobilisiert werden. Dies ist nach Durchtrennung des Ligamentum falciforme, der Ligamenta triangulare dexter und den Ligamenta hepatorenale möglich (White et al. 1998).

In der Regel ist der Shunt auch nach Lösen der jeweiligen Bänder von außen nicht sichtbar, da er vollständig von Lebergewebe umschlossen ist (Breznock et al. 1983). Einige Autoren beschreiben den Shunt als palpable, weiche Vertiefung im Lebergewebe (Breznock et al. 1983; Hunt et al. 1996; Hunt et al. 1998). Eine weitere Hilfe zum Auffinden des Shunts stellen stark dilatierte Lebervenen (Breznock et al.

1983) oder der intraoperative Einsatz eines Ultraschallgerätes dar (Wrigley et al. 1983).

Um den Shunt darzustellen, muss der Operateur diesen mittels stumpfer und scharfer Präparation freilegen. Aufgrund der guten Vaskularisierung besteht jedoch ein großes Risiko von starken Blutungen (White et al. 1998). Daher wurden verschiedene Techniken entwickelt, um dieses Risiko zu minimieren.

Eine Möglichkeit stellt die Anwendung von technischen Hilfsmitteln wie dem Cavitron ultrasonic surgical aspirator dar, welcher das Lebergewebe, unter Verschonung von kleinen Gefäßen, um den Shunt entfernt und somit das Blutungsrisiko minimiert (Tobias et al. 1996; Tobias und Rawlings 1996).

Eine andere Möglichkeit besteht darin, den Shunt mittels Ultraschall intraoperativ darzustellen und im Anschluss ohne vorherige Präparation den Shunt zu ligieren (Wrigley et al. 1983).

Ein entscheidendes Kriterium für jeden Operateur ist die Verschließbarkeit des Shunts. In der Literatur beträgt der Anteil an direkt verschließbaren intrahepatischen Shunts je nach Studie zwischen 0 und 42 % (Breznock et al. 1983; White et al. 1998; Kyles et al. 2001; Mehl et al. 2007; Weisse et al. 2014; Schneider et al. 2016). Der überwiegende Anteil der intrahepatischen Lebershunts toleriert somit lediglich einen partiellen Verschluss. Es stehen verschiedenen Kriterien zur Überprüfung einer portalen Hypertension zur Verfügung. Zahlreiche chirurgische Arbeitsgruppen führen ihre Beurteilung während einer temporären Shuntblockade anhand der intestinalen Blässe und Zyanose, der Pankreasstauung, Gefäßdehnung oder Hypermotilität des Darms durch (Harvey und Erb 1998; Wolschrijn et al. 2000; Hunt et al. 2004; Mehl et al. 2005). Neben dieser subjektiven Methode existieren Grenzwerte für die Pfortaderdruckmessung bei temporär geblocktem Shunt. Ein absoluter Pfortaderdruck während der Shuntblockade von ≥ 16 mmHg (> 20 cmH₂O) gilt hierbei als Hinweis auf eine portale Hypertension (Martin und Freeman 1987; Butler et al. 1990; Swalec und Smeak 1990; Hunt et al. 1996; Youmans und Hunt 1998; Hunt und Hughes 1999). In einer älteren Arbeit werden etwas höhere Werte von bis zu 18 mmHg (Breznock 1979) für den geblockten absoluten Pfortaderdruck angegeben, dieselbe Arbeitsgruppe revidierte die Aussage in einer späteren Arbeit und gab aufgrund von vermehrten Komplikationen bei der Verwendung des höheren

Wertes eine erneute Empfehlung mit einem Wert von 13,2 mmHg (18 cmH₂O) an (Breznock et al. 1983). Ein weiteres direktes Anzeichen auf eine portale Hypertension stellt ein Druckanstieg in der Pfortader von ≥ 8 mmHg (10 cmH₂O) im Vergleich zum Ausgangswert vor temporärer Shuntblockade dar (Swalec und Smeak 1990; Hunt et al. 1996; Hunt und Hughes 1999).

Als indirekte Anzeichen für eine portale Hypertension gelten ein systolischer Blutdruckabfall von > 10 mmHg, der Anstieg der Herzfrequenz um > 10 Schläge/Minute sowie der Druckabfall in der Vena cava cranialis von > 1 cmH₂O (Butler et al. 1990; Swalec und Smeak 1990; Komtebedde et al. 1995; Hunt und Hughes 1999).

2.4.2.1 Chirurgische Operationstechniken

Bei den Operationstechniken gibt es grundsätzlich zwei verschiedene Herangehensweisen. So kann eine extravaskuläre von einer intravaskulären chirurgischen Methode unterschieden werden.

Je nachdem, welche Methode der Operateur anwendet, variiert das Risiko. Zu den häufigsten Komplikationen zählen Schock, Blutungen und Lebergewebeschäden mit anschließendem Leberversagen (White et al. 1998; Gellasch et al. 2003).

Die meisten Chirurgen bevorzugen den extrahepatischen, extravaskulären Verschluss (White et al. 1998; Tobias und Rawlings 1996; Hunt et al. 2000), da dieser technisch weniger anspruchsvoll ist, eine kürzere Operationsdauer mit sich bringt und zudem keine Unterbindung des Blutflusses durchgeführt werden muss.

Extravaskuläre chirurgische Methode

Aufgrund der unterschiedlichen Shuntformen unterscheidet man einen prähepatischen, intrahepatischen und einen posthepatischen Zugang (Breznock et al. 1983; Martin et al. 1986; Grevel et al. 1987b; Martin und Payne 1990; Swalec und Smeak 1990; Komtebedde et al. 1991; Hunt et al. 1996; Kyles et al. 2001).

Der prähepatische Zugang stellt eine Möglichkeit dar den Shuntfluss zu minimieren, wenn der eigentliche Shunt vollständig von Lebergewebe umschlossen ist (Breznock et al. 1983). Hierbei wird der zuführende Pfortaderast nach chirurgischer Präparation

eingengt (Breznock et al. 1983; Swalec und Smeak 1990; Hunt et al. 1996; Kyles et al. 2001).

Für den intrahepatischen Zugang wird der Shunt frei präpariert. Dies erfolgt entweder mittels stumpfer und scharfer Präparation (Martin und Payne 1990; Hunt et al. 1996; Kyles et al. 2001) oder unter Zuhilfenahme von technischen Hilfsmitteln, wie dem Cavitron ultrasonic surgical aspirator (Tobias et al. 1996).

Beim posthepatischen Zugang werden die Leberlappen nach Durchtrennung von Leberbändern mobilisiert (Breznock et al. 1983; Komtebedde et al. 1991; White et al. 1998) und im Anschluss der Shunt (Breznock et al. 1983; Grevel et al. 1987b; Komtebedde et al. 1991) oder die dilatierte Lebervene (Hunt et al. 1996; Hunt et al. 1998; Kyles et al. 2001), in die der Shunt mündet, eingengt.

Intravaskuläre chirurgische Methode

Bei der intravaskulären chirurgischen Methode wird zunächst der Blutfluss für maximal 10 Minuten unterbunden (Breznock et al. 1983). Andere Autoren nennen ein Zeitfenster von 8-16 Minuten für die komplette Unterbindung des Blutstromes (Hunt et al. 1996). Alternativ kann über temporäre Bypässe das Blut der Pfortader in die Vena cava caudalis und zum rechten Herzen transportiert (Rawlings und Wilson 1983) und somit eine minimale Zirkulation aufrecht erhalten werden. Um das Zeitfenster für den Operateur zu verlängern, wurde die Körpertemperatur der Patienten in einer Studie auf 32 °C gesenkt, wodurch eine längere Unterbrechung der Blutzirkulation toleriert wurde (Kyles et al. 2001).

Temporär werden neben dem arteriellen Zugang auch die Pfortader proximal der Leber, sowie die Vena cava caudalis an zwei Stellen (zwischen Leber und Herz und zwischen Leber und Niere) unterbunden (Breznock et al. 1983). Dies ist notwendig, um die intravaskulären chirurgischen Methoden durchzuführen. Man unterscheidet eine Vena cava Venotomie von einer Pfortadervenotomie und einem Venograft.

Bei der Vena cava Venotomie wird nach erfolgter Freipräparation die Vena cava caudalis oder die dilatierte Lebervene in Längsrichtung über der Mündung des Shunts eröffnet (Breznock et al. 1983; Rawlings und Wilson 1983; White et al. 1998). Dies gewährt dem Operateur einen direkten Einblick auf die Mündung des Shunts (Breznock et al. 1983). Durch das Setzen von Ligaturen im Randbereich und das

anschließende Anziehen dieser kann eine teilweise oder komplette Einengung des Shunts erzielt werden (Breznock et al. 1983; Rawlings und Wilson 1983; White et al. 1998).

Die Pfortaderventomie kann angewendet werden, wenn makroskopisch Aussackungen eines Pfortaderastes außerhalb der Leber vorzufinden sind. Hierbei handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um den Pfortaderast, der zum Shunt führt (Hunt et al. 1996). Dieser kann außerhalb der Leber eröffnet werden, und bietet dem Operateur dadurch einen direkten Blick auf den Shunt sowie die abgehenden Pfortaderäste (Hunt et al. 1996). Im Bereich des Shunts wird nun eine Matratzennaht angelegt. Nach der Revaskularisierung kann diese dann unter Kontrolle des Pfortaderdruckes soweit wie möglich zugezogen werden (Hunt et al. 1996).

Das Besondere am Venograft ist, dass dem Tier ein künstlicher extrahepatischer portocavaler Shunt mit dem Ziel angelegt wird, einen vollständigen Verschluss des intrahepatischen Shunts zu erlangen und den extrahepatischen Shunt später zu verschließen. Dabei wird versucht, eine zweite intrahepatische Operation zu umgehen (White et al. 1998; Kyles et al. 2001; Gellasch et al. 2003).

Im Anschluss erfolgt der Verschluss des extrahepatischen Venografts mittels Ameroidkonstriktor (Kyles et al. 2001; Gellasch et al. 2003) oder durch eine Ligatur (White et al. 1996b) in einer weiteren Operation.

Als Nahtmaterialien kommen verschiedene nicht-resorbierbare Fäden in Betracht (Seide, Nylon, Polypropylen) (Scavelli 1989; Komtebedde et al. 1991; Martin 1993; White et al. 1998).

2.4.2.2 Chirurgischer Verschluss des intrahepatischen Lebershunts

Für den chirurgischen Verschluss des intrahepatischen Lebershunts gibt es zahlreiche beschriebene Verfahren. Im Folgenden wird auf verschiedene Möglichkeiten eingegangen, abhängig von Ursprung und Lage des Gefäßes.

Der linksseitige intrahepatische Shunt

Normalerweise verläuft der linksseitige intrahepatische Shunt im linken lateralen oder medialen Leberlappen (Rothuizen et al. 1982; Breznock et al. 1983). Die chirurgische Versorgung erfolgt in der Regel durch vollständigen oder partiellen Verschluss der

linken Lebervene (Breznock et al. 1983; Martin et al. 1986; Tobias und Rawlings 1996; Lamb und White 1998; Kyles et al. 2001; Mehl et al. 2007). Diese ist bei den meisten Tieren einfach auffindbar.

Beim Vorliegen eines persistierenden Ductus venosus kann dieser beim Eintritt in die linke Lebervene kurz vor dem Zwerchfell ligiert werden (Breznock et al. 1983).

Der posthepatische Verschluss des linken intrahepatischen Shunts wird aufgrund der kurzen Operationsdauer und der geringen Komplikationsrate von einigen Autoren als Mittel der Wahl angesehen (White et al. 1998).

Der zentrale intrahepatische Shunt

Diese Shuntform ist aufgrund seiner Lage im Parenchym des rechten medialen Leberlappens für den Chirurgen schlecht zugänglich (White et al. 1998; Lamb und White 1998). Daher ist es meist unumgänglich, den Shunt frei zu präparieren (Breznock et al. 1983; Hunt et al. 1996; Tobias und Rawlings 1996), wodurch das Blutungsrisiko deutlich erhöht wird. Als Komplikation ist in der Literatur die präparationsbedingte Ruptur der medialen Wand des Shunts und infolgedessen starke Blutungen beschrieben (White et al. 1998).

Um dieses Risiko zu umgehen, besteht die Möglichkeit, den zentralen intrahepatischen Shunt mittels der posthepatischen Vena cava Venotomie chirurgisch zu versorgen (Breznock et al. 1983; Rawlings und Wilson 1983; White et al. 1996b). Dieser Eingriff ist allerdings sehr zeitaufwändig und bedarf einiger Erfahrung (White et al. 1998).

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, den Shunt mittels Pfortader Venotomie (White et al. 1998; Kyles et al. 2001) darzustellen und anschließend zu ligieren. Hierbei kann man sich auch der Hilfe technischer Geräte, wie des Ultrasonic Aspirators bedienen (Kyles et al. 2001).

Der rechtsseitige intrahepatische Shunt

Anatomisch gesehen liegt der rechte intrahepatische Shunt im rechten lateralen Lappen oder im Processus caudatus des Lobus caudatus (White et al. 1998).

Da auch der rechte intrahepatische Shunt, ähnlich wie der zentrale intrahepatische Shunt, vollständig von Leberparenchym umgeben ist, wird dieser entweder

extravaskulär über den zuführenden Pfortaderast oder intravaskulär über eine Pfortader Venotomie, respektive eine Venotomie der Vena cava caudalis, eingeengt (Breznock et al. 1983; Komtebedde et al. 1991; Hunt et al. 1996; Tobias und Rawlings 1996; White et al. 1998; Hunt et al. 2000). Ein extravaskulärer Zugang über die Vena cava caudalis ist in der Literatur ebenfalls beschrieben (Kyles et al. 2001).

Eine weniger invasive Methode besteht darin, den Abgang des rechten Pfortaderastes kurz hinter der Bifurkation der Pfortader zu ligieren. Diese Methode wurde bisher allerdings nur nach ausgiebiger Studie der Anatomie der Lebergefäße durchgeführt und bedarf extremer Erfahrung des Chirurgen (Tobias et al. 2004).

2.4.2.3 Seidenligatur

Für die Einengung eines Shunts sind vereinzelt Polypropylenfäden (Grevel et al. 2004; Lee et al. 2006) beschrieben, meist wird jedoch Seide (Strombeck et al. 1977; Gofton 1978; Johnson et al. 1987; Grevel et al. 1987b; Mathews und Gofton 1988; Butler et al. 1990; Swalec und Smeak 1990; Grevel et al. 2004) verwendet. Seide wurde schon früh aufgrund der guten Handhabung für die Gefäßchirurgie verwendet. Es ist ein natürliches Material mit einer multifilamenten Struktur (Vermote et al. 2007).

Neben der mechanischen Einengung des Shunts werden verschiedene Mechanismen für den verzögerten Verschluss nach Seidenligatur angenommen. Durch die Manipulation und das angebrachte Nahtmaterial wird in der Gefäßwand eine entzündliche Reaktion initiiert (Van Vechten, B. J. et al. 1994; Vermote et al. 2007). Zunächst kommt es zur Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten mit anschließender Degranulation, etwas verzögert folgt eine Infiltration von Fibroblasten mit anschließender Bindegewebsbildung (Postlethwait 1970; Stashak und Yturraspe 1978; Van Vechten, B. J. et al. 1994; Hottinger et al. 1995; Vermote et al. 2007). Zudem kommt es aufgrund der partiellen Einengung des Shunts zur Stase des Blutes und letztlich zur Thrombose (Van Vechten, B. J. et al. 1994; Hottinger et al. 1995; Kummeling et al. 2004). Obwohl häufig diskutiert, konnte im klinischen Einsatz kein Einfluss der Fadenstärke auf den Verschlussgrad gefunden werden (Hunt und Hughes 1999). In einer Studie konnte bei nur partiell verschlossenen Shunts gezeigt werden, dass bei 6 von 8 Tieren ein progredienter Verschluss erfolgte (Van Vechten, B. J. et al. 1994). Allerdings wurde dies für kleine, extrahepatische Shunts

beschrieben (Van Vechten, B. J. et al. 1994). Dennoch kann es auch bei intrahepatischen Shunts nach einem partiellen Verschluss zu einem verzögerten, vollständigen Verschluss kommen (Mehl et al. 2007).

Vor dem Setzen der Ligatur sollte der Operateur anhand direkter und indirekter Kriterien feststellen, ob Hinweise für eine portale Hypertension vorliegen (Hottinger et al. 1995). Sollte nur ein partieller Schluss möglich sein, so wird dieser so gewählt, dass keine Anzeichen auf eine portale Hypertension vorliegen (Breznock 1979; Johnson et al. 1987; Hunt und Hughes 1999; Winkler et al. 2003; Bahr und Grevel 2005).

Bei einer Experimentalarbeit, in der eine Seidenligatur lose um die Vena femoralis gelegt wurde, zeigte sich während der ersten 7 Tage eine deutliche Reduktion des Gefäßlumens. Danach trat über die folgenden 6 Wochen keine weitere Einengung auf, ein Spätverschluss konnte nicht beobachtet werden (Youmans und Hunt 1999). Aufgrund des unterschiedlichen Milieus im Bein und im Abdomen muss ein direkter Vergleich jedoch kritisch gesehen werden (Sereda und Adin 2005).

Auch wenn eine Persistenz oder eine Wiedereröffnung des Shunts nur selten ist, so gibt es doch einzelne Berichte darüber (Youmans und Hunt 1999; Burton und White 2001). Eine beschleunigte Resorption bei Hund und Katze durch eine gesteigerte Phagozytoseaktivität von Makrophagen wird von einigen Autoren neben dem Zerreißen des Fadens als mögliche Ursache angesehen (Youmans und Hunt 1999).

Die Seidenligatur ist eine relativ kostengünstige Methode und zudem gut verfügbar.

Ein großer Nachteil besteht bei dieser Methode in der Notwendigkeit, eine Druckmessung der Pfortader durchzuführen. Zudem sind meist zwei bis drei Eingriffe notwendig um den Shunt schrittweise einengen zu können (Hunt et al. 1996; White et al. 1998; Grevel et al. 2004; Bahr und Grevel 2005). Dennoch ist ein vollständiger Verschluss häufig nur bei etwa der Hälfte der Patienten zu erzielen (Grevel et al. 2004).

Die Angaben für die postoperative Mortalitätsrate bei diesem Verfahren liegen zwischen 8 - 23 % (Breznock et al. 1983; White et al. 1998; Komtebedde et al. 1991; Grevel et al. 2004).

2.4.2.4 Ameroidkonstriktor

Beim Ameroidkonstriktor handelt es sich um ein graduelles Verschlusssystem aus einem äußeren, rostfreien Edelstahlzylinder und einem inneren Ring aus hygroskopisch wirksamem, gepresstem Casein, das zuvor in Formalin fixiert worden ist (Kyles et al. 2001; Mehl et al. 2005; Sereda und Adin 2005). Über eine Aussparung im Edelstahlzylinder kann der Ameroidkonstriktor um das Gefäß gelegt und anschließend mit einem Splint verschlossen werden (Mehl et al. 2005).

Durch die Absorption von Wasser aus dem umliegenden Gewebe beginnt das Ameroid zu quellen (Besancon et al. 2004). Eine Ausbreitung ist jedoch nur in zentripetaler Richtung möglich, da der Edelstahlzylinder eine zentrifugale Ausdehnung verhindert (Berman et al. 1956). Ziel des Ameroidkonstriktors ist, den Shunt über einen Zeitraum von mehreren Wochen langsam zu verschließen.

Während der ersten zwei Wochen kommt es zu einer schnellen Ausdehnung des Ameroids, gefolgt von einer zweimonatigen, langsamen Ausdehnungsphase. Darüber hinaus konnte keine weitere Einengung verzeichnet werden (Vogt et al. 1996; Besancon et al. 2004).

Für den Verschluss spielen neben der zentripetalen Ausdehnung des Ameroids eine fibroblastische Reaktion der Gefäße, sowie eine intraluminale Thrombusbildung eine wichtige Rolle (Litvak und Vineberg 1959; Youmans und Hunt 1999; Besancon et al. 2004). Einige Autoren sind der Ansicht, dass der Verschluss Folge der Entzündung (Adin et al. 2004b) und der Thrombose (Bright et al. 2006) ist und somit vor dem physikalischen Verschluss des Ameroidkonstriktors eintritt (Vogt et al. 1996; Krahwinkel 1998; Sereda und Adin 2005).

Die Auswahl des passenden Ameroidkonstriktors richtet sich nach dem Durchmesser des zu verschließenden Gefäßes. Hierbei sollte der Innendurchmesser das Gefäß gar nicht (Mehl et al. 2007) oder lediglich um maximal 25 % (Vogt et al. 1996) einengen. Kommerziell erhältlich ist der Ameroidkonstriktor in den Standardgrößen (Innendurchmesser von 3,5 – 9,0 mm).

In der Literatur finden sich unterschiedliche Berichte über den Einsatz des Ameroidkonstriktors beim intrahepatischen Lebershunt (Kyles et al. 2001; Bright et al. 2006; Mehl et al. 2007).

Aufgrund der Lage und des Verlaufs halten es einige Autoren für unmöglich, alle intrahepatischen Shunts mit einem Ameroidkonstriktor zu versorgen (Gellasch et al. 2003; Bright et al. 2006). Allerdings scheint der linksseitige intrahepatische Shunt für den Verschluss mittels Ameroidkonstriktor besonders gut geeignet zu sein (Bright et al. 2006; Mehl et al. 2007). Hierbei sollte die Größe des Ameroidkonstriktors so gewählt werden, dass dieser der linken Lebervene eng anliegt (Mehl et al. 2007).

Ob eine portale Hypertension nach dem Anlegen des Ameroidkonstriktors vorliegt, kann über direkte (Mehl et al. 2005) und indirekte Hinweise überprüft werden. Allerdings ist es nicht unbedingt notwendig, den Grad der portalen Hypertension vor Anlegen des Ameroidkonstriktors zu bestimmen (Canty et al. 1980; Vogt et al. 1996; Sereda und Adin 2005).

Mögliche Komplikationen bei der Implantation des Ameroidkonstriktors können ein vorzeitiger Verschluss des Shunts durch eine rasche Quellung des Ameroids (Besancon et al. 2004), das Abknicken des Shunts durch den Konstriktor (Bredée et al. 1975; Vogt et al. 1996; Kyles et al. 2001) oder eine Perforation des Gefäßes sein (Kyles et al. 2001; Bright et al. 2006).

Die Tatsache, dass es bei einigen Hunden mit intrahepatischem Lebershunt nach Anwendung des Ameroidkonstriktors zur Bildung von multiplen extrahepatischen Shunts kommt (Kyles et al. 2001; Mehl et al. 2007), lässt den Rückschluss zu, dass es mitunter im Laufe des Shuntverschlusses zu einer portalen Hypertension durch den Ameroidkonstriktor kommt.

In einer früheren Studie zum Verschluss des extrahepatischen Lebershunts zeigte sich eine Mortalitätsrate von 17 % (Vogt et al. 1996). Ursache war eine portale Hypertension. Allerdings wurde das Shuntgefäß hierbei bis zu 50 % eingeeengt. Aufgenommen in diese Studie wurden allerdings nur Hunde, die nur einen partiellen Verschluss tolerierten (Vogt et al. 1996). Aufgrund dieser Ergebnisse wird seitdem auf eine Einengung des Shunts durch den Ameroidkonstriktor verzichtet (Mehl et al. 2005).

Neuere Angaben in der Literatur für den Verschluss des intrahepatischen Lebershunts zeigen eine Mortalitätsrate von 0 – 10 %, die portale Hypertension spielte hierbei keine Rolle (Kyles et al. 2001; Bright et al. 2006; Mehl et al. 2007).

Eine Studie, die den Einsatz eines Ameroidkonstriktors bei Hunden mit linksseitigem intrahepatischen Shunt mit einer partiellen Shunteinengung mit Seide verglich, kam zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von Seide ein signifikant besseres Langzeitoutcome aufweist. Die postoperative Mortalität war in beiden Gruppen gleich (Mehl et al. 2007).

2.4.2.5 Cellophan Banding

Bei Cellophan handelt es sich um eine aus Zellulose aufgebaute Folie (Connery et al. 2002). Erstmals wurde der Einsatz zum progredienten Gefäßverschluss im Jahre 1952 in einer Experimentalstudie beschrieben (Wiles et al. 1952).

Das Cellophan induziert initial eine akute Entzündungsreaktion des Gewebes, gefolgt von einer chronischen Fremdkörperreaktion, die so einen progredienten Verschluss des Gefäßes hervorruft (Youmans und Hunt 1999).

In einer weiteren Experimentalstudie an der Femoralvene von sechs Hunden konnte mittels Cellophan Banding eine deutliche Einengung, allerdings kein kompletter Verschluss des Gefäßes, nachgewiesen werden (Youmans und Hunt 1999). Zahlreiche Faktoren scheinen einen Einfluss auf den erzielten Verschlussgrad zu haben. So scheint neben dem initialen internen Durchmesser des Cellophanbandes, die Breite des Cellophanbandes und die individuelle Entzündungsreaktion eine Rolle zu spielen (Sereda und Adin 2005).

Die Zeit bis zum vollständigen Verschluss ist abhängig von der initial durchgeführten Einengung des Shunts. Bei einer Einengung auf einen Innendurchmesser von 2,5 bis 3 mm gibt die Literatur eine Dauer von 2 - 6 Monaten bis zum vollständigen Verschluss an (Hunt et al. 2004). Für den extrahepatischen Lebershunt wurde zudem eine nicht einengende Technik beschrieben, die Verschlusszeit hierbei betrug mehr als sechs Monate (Frankel et al. 2006). Die Autoren dieser Studie propagieren, dass eine Einengung des Shunts durch das Cellophan das Risiko für die Entwicklung multipler erworbener Shunts erhöht, und somit ein schlechteres Langzeitergebnis hervorruft als eine nicht einengende Technik (Frankel et al. 2006).

Durch den progredienten Verschluss des Shunts kommt es nur in seltenen Fällen zu einer postoperativen, lebensbedrohlichen portalen Hypertension (Hunt et al. 2004). Dies stellt einen großen Vorteil dieses Verfahrens gegenüber anderen chirurgischen

Methoden dar (Youmans und Hunt 1998; Connery et al. 2002). Das einfache Handling des Cellophans, die geringe Manipulation am Shunt, verglichen mit dem Anlegen eines Ameroidkonstriktors, und das kostengünstige Material sind weitere Vorteile (Youmans und Hunt 1998; Connery et al. 2002).

Aus einer 12 mm breiten und 100 mm langen Cellophanfolie wird durch dreimaliges Falten ein 4 mm breites und 100 mm langes Cellophanband hergestellt. Zusammen mit einem Steinmann-Nagel wird nun das so gefaltete Cellophanband um das Gefäß gelegt. Nach dem Fixieren des Cellophanbandes mit Klammern kann der Steinmann-Nagel entfernt werden (Youmans und Hunt 1998).

Bereits 1990 wurde mittels Cellophan Banding ein extrahepatischer Portoazygosshunt bei einem Hund erfolgreich behandelt (Harari et al. 1990).

Für den extrahepatischen Shunt gilt, dass nach dem Anbringen des Cellophanbandes der Innendurchmesser des Shunts die 3 mm nicht überschreiten sollte, um einen kompletten Verschluss gewährleisten zu können (Lawrence et al. 1992). Andere Arbeitsgruppen hingegen raten dazu, eine Shunteinengung um 50 % durchzuführen (Youmans und Hunt 1998), wieder andere befürworten eine nicht einengende Technik (Frankel et al. 2006). Komplette verschließbare Shunts konnten sogar auf einen Innendurchmesser von 2 mm eingeengt werden, partiell verschließbare Shunts abhängig von dem Schweregrad der portalen Hypertension auf 3 mm bis 2,5 mm (Hunt et al. 2004).

Die verschiedenen verwendeten Cellophane unterscheiden sich in ihren Eigenschaften (Smith et al. 2013), dies führt möglicherweise zu den variablen Ergebnissen beim klinischen Einsatz (Traverson et al. 2018).

Es gibt bisher wenige Berichte über den Verschluss des intrahepatischen Lebershunts mittels Cellophan Banding.

Auch beim intrahepatischen Lebershunt sollte der Innendurchmesser des Shunts nach Anlegen des Cellophanbandes die 3 mm nicht überschreiten, um einen kompletten Verschluss gewährleisten zu können (Hunt et al. 2004). Sollte dies aufgrund von Anzeichen einer portalen Hypertension nicht möglich sein, so empfiehlt dieselbe Arbeitsgruppe den Shunt soweit einzuengen, dass die Messwerte knapp unterhalb der angegebenen Grenzwerte (absolut ≤ 20 cmH₂O oder Anstieg

≤ 10 cmH₂O) liegen (Hunt et al. 2004). Eine andere Abreitsgruppe gelang es so den Shunt von zwei Irischen Wolfshunden auf 4 mm respektive 8 mm einzuengen (Connery et al. 2002).

Für den intrahepatischen Lebershunt ist in der Literatur eine Mortalitätsrate von 27 % (3 von 11 Tiere verstarben) beim Cellophan Banding beschrieben (Hunt et al. 2004). Ein weiterer Fallbericht von zwei Irischen Wolfshunden mit einem angeborenen, intrahepatischen Lebershunt zeigte eine Mortalität von 50 % nach erfolgter Operation (Connery et al. 2002).

2.4.2.6 Hydraulic Occluder

Aufgebaut ist der Hydraulic Occluder aus einer aufblasbaren Silikonmembran, die von einem aus Polyester bestehenden dehnungsresistenten Cuff umgeben wird (Sereda und Adin 2005). Nachdem der Ring des Hydraulic Occluders um das zu verschließende Gefäß gelegt wurde, kann dieser mittels Nahtmaterial verschlossen werden. Dafür befinden sich an jeder Seite des Cuffs vorgefertigte Löcher. Über einen subkutan liegenden Port kann die Füllung des Ballons gesteuert werden (Sereda und Adin 2005). Eine Vielzahl an Flüssigkeiten wurde hierfür bereits erfolgreich verwendet. So eignen sich neben isotoner Kochsalzlösung (Edmunds et al. 1972), hypertone Kochsalzlösung (Leeuwenburgh et al. 2003), Wasser (Jacobson und Swan 1966), Kontrastmittel (Solis et al. 1986), Indocyaningrün-Färbung (Park et al. 1985) und Dextroselösung (Peacock et al. 2003).

Angefertigt wird der Hydraulic Occluder aus speziell für medizinische Zwecke hergestelltem Silikon, um eine Fremdkörperreaktion zu minimieren (Sereda und Adin 2005). In einer Experimentalstudie zum Verschluss der caudalen Vena cava beim Hund konnte nur eine leichte, lokale Entzündungsreaktion festgestellt werden (Peacock et al. 2003).

Nach dem Aufkommen des Hydraulic Occluders in den 1960er wurden verschiedene Varianten hergestellt, die alle nach demselben Prinzip funktionierten (Jacobson und Swan 1966; Henry et al. 1968). Zu Beginn wurde der Hydraulic Occluder für den sofortigen Verschluss von Gefäßen eingesetzt (Jacobson und Swan 1966). Nach und nach wurde er jedoch auch für den partiellen Verschluss von Gefäßen verwendet (Bishop und Cole 1969).

Heute wird der Hydraulic Occluder neben der Gefäßchirurgie auch für künstliche urethrale Sphinktere (Adin et al. 2004a; Currao et al. 2013) und in der Humanmedizin für verstellbare Magenbänder (Weiner et al. 2006) genutzt.

In einer ersten Studie an Ratten zum progressiven venösen Verschluss zeigten sich gute Erfolge (Sereda et al. 2005). Die Autoren propagierten daraufhin, dass diese Technik auch für den Verschluss des intrahepatischen Lebershunts geeignet sei (Sereda et al. 2005).

Dieselbe Arbeitsgruppe veröffentlichte im Jahr 2006 eine Studie, in der sie bei zehn Hunden mit intrahepatischem Lebershunt einen Hydraulic Occluder verwendete (Adin et al. 2006). Nach dem initiale Materialprobleme behoben wurden, konnten mit dem beschriebenen Verfahren gute Ergebnisse erzielt werden (Adin et al. 2006).

Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass in der Regel nur ein Eingriff erforderlich ist. Zudem ist aufgrund der externen Steuerbarkeit des graduellen Verschlusses keine Pfortaderdruckmessung notwendig. Die Kosten für einen Hydraulic Occluder entsprechen in etwa denen eines Ameroidkonstriktors, zudem ist keine spezielle Ausrüstung für die Implantation notwendig (Sereda und Adin 2005).

Der Nachteil besteht in einer relativ hohen Anfälligkeit des Materials. So sind Druckverluste durch Diffusion der Flüssigkeit und Leckage beschrieben (Adin et al. 2006). Eine mehrmalige Manipulation am Port erhöht zudem das Infektionsrisiko. Auch Fremdkörperreaktionen auf bestimmte Bestandteile kommen vor (Adin et al. 2006).

Die Mortalitätsrate für den Einsatz des Hydraulic Occluders beim intrahepatischen Lebershunt liegt bei 0 % (Adin et al. 2006). Allerdings wurde bisher nur eine sehr kleine Patientenzahl (zehn Tiere) auf diese Weise behandelt, es bleibt daher abzuwarten, wie die Ergebnisse weiterer Studien ausfallen.

2.4.3 Interventionelle Therapie des intrahepatischen Lebershunts

Bereits 1711 legte der Pfarrer Stephen Hales mit der Punktion einer zentralen Vene und Arterie bei einem Pferd die Grundlage für die interventionelle Therapie. In den folgenden Jahren wiederholte er seine Experimente an verschiedenen Tieren und machte seine Erkenntnisse 1733 öffentlich (Hales 2000). Mehr als hundert Jahre

später (1844) startete der Biologe Claude Bernhard weitere Punktionen an der Arteria carotis und der Vena jugularis des Pferdes (Sette et al. 2012). Den ersten beschriebenen Katheter führte Forssmann 1929 an sich selbst durch, 1956 erhielten er und zwei weitere Kollegen für Ihre Erkenntnisse den Nobelpreis für Medizin (Sette et al. 2012). Drei Jahre zuvor gelang dem schwedischen Radiologen Sven-Ivar Seldinger eine bahnbrechende Erfindung, das perkutane Einführen eines Katheters über einen Draht zum Zweck der Katheterisierung (Seldinger 1953).

Seit dieser Zeit begann sich die kathetergestützte Therapie zu verbreiten. Zunächst stand vor allem die Dilatation von Pulmonalstenosen im Vordergrund (Mullins 1998). Ab Mitte der 70er Jahre begann der Einsatz von Coils, kleine Drahtspiralen aus Edelstahl oder Platin, die mit Fasern besetzt sind (Gianturco et al. 1975). Zunächst wurde diese Methode nur für den Einsatz von arteriellen Gefäßen angewendet (Gianturco et al. 1975). Schnell etablierte sich das Verfahren allerdings in der Behandlung kongenitaler Herzerkrankungen bei Kindern (Mullins 1998). Seit dieser Zeit werden Coils in der Humanmedizin und später auch in der Tiermedizin zum Verschluss von Gefäßen, wie zum Beispiel dem persistierenden Ductus arteriosus, eingesetzt (Porstmann et al. 1967; Gianturco et al. 1975; Grifka et al. 1995).

Eingeteilt werden können die Coils anhand ihrer Drahtstärke, dem Windungsdurchmesser und der Anzahl der Windungen, sowie der sich daraus ergebenden Länge des Coils (Grifka 2001). Weiterhin unterscheidet man zwischen freien und ablösbaren Coils. Ablösbare Coils sind über ein Gewinde mit einem Führungssystem verbunden, und lassen sich deshalb bei ungewollter Abschwemmung oder schlechter Position repositionieren (Leveille et al. 2000). Der am weitesten verbreitete Coil ist der Gianturco Coil. Er besteht aus gleich großen Edelstahlwindungen, an denen Polyesterfasern befestigt sind. Diese synthetischen Fasern erhöhen die Thrombogenität des Coils und tragen so zum Verschluss des Gefäßes bei. Der Gianturco Coil gehört zu den freien Coils, er wird also nicht an ein Führungssystem gekoppelt (Grifka 2001). Seltener verwendet werden sogenannte Tornado Coils. Diese aus Platin bestehenden, fasertragenden Coils besitzen einen abnehmenden Windungsdurchmesser. Ihre Implantation erfolgt frei und ohne ein Führungssystem. Neben Coils finden auch verschiedene Occluder Systeme wie der Amplatzer Septal Occluder (Weisse et al. 2005) oder Amplatzer Vascular Plug (Weisse et al. 2014) zum Verschluss des intrahepatischen Lebershunts Verwendung.

In der Literatur sind verschiedene Zugänge beschrieben (Youmans und Hunt 1999; Tanoue et al. 2003; Gonzalo-Orden et al. 2000). Es wird zwischen einem Zugang über die Vena cava caudalis und einem über die Pfortader unterschieden. Der Zugang über die Pfortader kann entweder über die direkte transkutane Punktion (Tanoue et al. 2003), über eine Laparotomie (Youmans und Hunt 1999) oder indirekt über die Punktion von zuführenden Gefäßen, wie den Mesenterialvenen, der Milzvene, der Umbilical- oder Ileocolonalvene, erfolgen (Tanoue et al. 2003; Gonzalo-Orden et al. 2000). Für den transcavalen Zugang gibt es zum einen die Möglichkeit die Vena jugularis zu punktieren (Partington et al. 1993) oder aber auch eine der Hinterbeinvenen (Vena femoralis oder Vena saphena) (Bussadori et al. 2008). Aufgrund der geringeren Invasivität und des geringeren Traumas wird der transcavale Zugang empfohlen (Tanoue et al. 2003).

Nachdem der Coil über den jeweiligen Zugang am Zielort implantiert wurde, erfolgt der Verschluss durch die Bildung eines Thrombus (Partington et al. 1993; Sereda und Adin 2005). Dieser Thrombus wird im Laufe der Zeit abgebaut und durch Fibrin und Kollagen ersetzt. Auf der Oberfläche bildet sich ein neues Endothel aus (Grifka 2001).

In einer Experimentalstudie konnte nach drei bis sieben Tagen bei der Hälfte der Tiere (4/8) ein kompletter Verschluss der Vena femoralis gesehen werden. 75 % der Tiere entwickelten allerdings im weiteren Verlauf eine Rekanalisation (Youmans und Hunt 1999). Histologisch zeigten die Coils einen Überzug aus Endothel, ein größerer Thrombus am Coil konnte nicht detektiert werden (Youmans und Hunt 1999). Mögliche Ursachen liegen in einer zu geringen Thrombosierung, einer mangelhaften Stabilität der Thromben oder einer unzureichenden Thrombusgröße (Youmans und Hunt 1999).

Erste Erfolge zum Verschluss eines extrahepatischen Lebershunts mittels Coil wurden bereits Anfang des 21. Jahrhunderts verzeichnet (Leveille et al. 2000). Seit dieser Zeit folgten weitere Studien (Leveille et al. 2003), zum Teil auch in Kombination mit einer gerinnungshemmenden Therapie (Schneider et al. 2005; Stosic 2011; Scheid 2012)

Sowohl für den extrahepatischen Shunt als auch für die intrahepatischen Shunts gilt, dass eine angiographische Darstellung vor der Implantation zwingend notwendig ist

(Leveille et al. 2003). Hierdurch kann der Gefäßverlauf dargestellt und auch ein Eindruck über die anatomischen Gegebenheiten gewonnen werden. Nur so kann eine korrekte Platzierung des Implantats sichergestellt werden (Leveille et al. 2003).

Außerdem kann anhand dieser Aufnahmen der Durchmesser des Shunts bestimmt werden (Leveille et al. 2003). Dieser wiederum bestimmt den Windungsdurchmesser des zu implantierenden Coils. Der Windungsdurchmesser sollte 3 – 4 mm größer als der Durchmesser des Shunts gewählt werden (Leveille et al. 2003). Eine andere Arbeitsgruppe hingegen arbeitete hierbei mit einem Verhältnis von 1,33:1 von Coilgröße zu Shuntgefäß (Asano et al. 2003). Die Länge des Coils sollte so gewählt werden, dass sich nach der Implantation mindestens zwei Windungen im Shuntgefäß befinden (Leveille et al. 2003). Bei der Implantation multipler Coils sollten die folgenden einen 2 – 3 mm kleineren Durchmesser haben als der erste (Leveille et al. 2003), zudem wird eine Einengung des Gefäßdurchmessers von 75 – 80 % empfohlen (Leveille et al. 2003; Bussadori et al. 2008; Weisse et al. 2014; Knapp et al. 2015). Andere Arbeiten aus der Gießener Arbeitsgruppe verwendeten bereits für die Auswahl des Implantates den geblockten Shuntdurchmesser (Stosic 2011; Schneider et al. 2016). Für den Verschluss des intrahepatischen Lebershunts wurde der Coil so ausgewählt, dass seine größte Dimension mindestens 1 mm mehr als der geblockte Shuntdurchmesser betrug (Schneider et al. 2016).

Die erste interventionelle Therapie eines intrahepatischen Lebershunts wurde von Partington et al. bereits im Jahre 1993 veröffentlicht (Partington et al. 1993). Ein drei Monate alter Golden Retriever, mit linksseitig gelegenen intrahepatischen Shunt, wurde transcaval nach Punktion der Vena jugularis in vier Eingriffen, die zeitlich jeweils mehrere Wochen auseinander lagen, mit insgesamt acht Gianturco Coils versorgt. Die abschließende Portographie zeigte eine deutliche Shunteinengung bei bestehendem Restfluss. Klinisch ging es dem Hund auch ohne jegliche Therapie über mehr als zwei Jahre sehr gut (Partington et al. 1993).

In einer weiteren Studie wurden zehn Tiere mit einem Lebershunt interventionell therapiert (Leveille et al. 2003). Drei dieser Tiere hatten einen intrahepatischen Lebershunt, sieben einen extrahepatischen. Alle Patienten erhielten zwischen drei bis sechs Gianturco Coils. Bei 30 % (3/10) war eine Zweit-Intervention nötig, zwei dieser Tiere hatten einen intrahepatischen Lebershunt. Von den sieben Hunden mit extrahepatischen Lebershunts verstarben drei aufgrund einer portalen Hypertension

oder Coilmigration in die Lunge. Alle Hunde mit einem intrahepatischen Lebershunt waren nach der Intervention ohne Therapie symptomfrei (Leveille et al. 2003).

Bis dahin wurden alle Tiere mittels Gianturco Coils behandelt. Der erfolgreiche Einsatz eines Jackson detachable Coils (COOK, Bloomington, IN, USA) bei einem Zwergdackel mit einem linksseitigen intrahepatischen Shunt stellte eine weitere Neuerung in der interventionellen Therapie des Lebershunts dar. In der Kontrollangiographie konnte ein vollständiger Shuntverschluss bestätigt werden. Der Hund war auch nach drei Jahren ohne jegliche Therapie symptomfrei (Asano et al. 2003).

Das Einbringen eines Coils in einen zentralen intrahepatischen Shunt erwies sich bei der Arbeitsgruppe um Gonzalo-Orden et al. als schwierig (Gonzalo-Orden et al. 2000). Nachdem der erste Coil in die Lunge abgeschwemmt wurde, legten sie einen Wallstent in die Vena cava caudalis über die Mündung des Shunts. So konnte das Abschwemmen des neu implantierten Gianturco Coils verhindert werden. Etwa zwei Monate später wurden transcaval zwei weitere Coils in den Shunt implantiert. Ein Restshunt persistierte, dennoch war der Hund ohne Therapie klinisch symptomfrei (Gonzalo-Orden et al. 2000).

Nachdem der erste implantierte Coil in die Lunge abgeschwemmt wurde, setzte eine weitere Arbeitsgruppe autoexpandable Stents ein (Bussadori et al. 2008). Hierbei wurde der Stent in der Vena cava caudalis mittig unter dem Shunt platziert und anschließend eine variable Anzahl von Coils (3 – 9 Coils) implantiert. Fünf von sechs Patienten hatten einen intrahepatischen Lebershunt, einer von sechs einen extrahepatischen. Bei allen Patienten mit einem intrahepatischen Lebershunt konnte ein kompletter Verschluss erreicht werden. Bei nur einem Tier war hierfür eine weitere Intervention erforderlich. Der Patient mit dem extrahepatischen Lebershunt wurde aufgrund seiner fortschreitenden Leberinsuffizienz euthanasiert (Bussadori et al. 2008). Angaben zu Hinweisen auf eine portale Hypertension bei temporärer Shuntblockade und damit eine partielle oder vollständige Verschließbarkeit fehlen in der Studie (Bussadori et al. 2008).

Eine weitere Arbeitsgruppe zeigte, dass bei 95 Hunden mit einem intrahepatischen Lebershunt durch das Legen eines Stents mit anschließender Implantation von multiplen Coils (zwischen 1 und 30 Coils) gute Ergebnisse erzielt werden konnten

(Weisse et al. 2014). Bei drei der 95 Patienten wurde aufgrund der guten Gefäßentwicklung in der Leber und dem damit verbundenen geringen Druckanstieg bei Blockade des Shunts ein sofortiger Shuntverschluss durchgeführt. Jeweils ein Patient erhielt hierfür einen Amplatzer vascular Plug, einen Amplatzer septal occluder sowie einen Wallgraft endovascular stent. Bei zwei der verbleibenden 92 Patienten wurde allein durch das Setzen des Stents in die Vena cava caudalis ein so starker Druckanstieg in der Pfortader erreicht, dass keine weiteren Coils implantiert werden konnten. Lediglich bei 16 % (15 von 95 Tieren) wurde ein weiterer Eingriff durchgeführt. Allerdings zeigten 29 der 88 Tiere im Verlauf weiterhin klinische Symptome. Insgesamt wiesen 66 % (57 von 86 Tieren) ein exzellentes Outcome auf, 19 % (16 von 86 Tieren) ein schlechtes, die restlichen Tiere waren unter medikamentöser und diätetischer Therapie zufriedenstellend (15 %). Lediglich ein Tier wurde aufgrund von Komplikationen während der Operation euthanasiert, vier weitere Patienten innerhalb der ersten Woche nach dem Eingriff. In den Kontrolluntersuchungen wurden die klinischen Symptome sowie Blutbildveränderungen der Patienten beurteilt. Ein bildgebendes Verfahren, um Hinweise auf den Grad der Shunteinengung zu bekommen, wurde nicht routinemäßig durchgeführt (Weisse et al. 2014).

Auch weitere Arbeitsgruppen beschreiben den erfolgreichen Verschluss mittels Stent und Coils (Knapp et al. 2015; Cook et al. 2015; Culp et al. 2017). Die Kontrolluntersuchungen sprachen für einen erfolgreichen Verschluss (Knapp et al. 2015), für eine fortbestehende Leberfunktionsstörung bei einem Großteil der Patienten (Cook et al. 2015; Culp et al. 2017) oder wurden ohne entsprechende Leberfunktionstests durchgeführt (Cook et al. 2015). Zudem konnte eine Arbeitsgruppe in der Kontrolluntersuchung drei Monate nach Verschluss mittels Szintigraphie und Angiographie-CT eine Verminderung der Shuntfraktion und eine verbesserte Leberdurchblutung bei bestehendem Restshunt nachweisen (Culp et al. 2017).

Eine mögliche Ursache für das Ausbleiben eines funktionellen Shuntverschlusses könnte die Ausbildung von venovenösen Kollateralen sein (Schneider et al. 2009).

Um die Verschlussrate zu erhöhen und gleichzeitig einer portalen Hypertension vorzubeugen, wurde der Einsatz von gerinnungshemmenden Medikamenten in Kombination mit der Coilimplantation beim extrahepatischen Lebershunt von der

Gießener Arbeitsgruppe bereits im Jahr 2005 vorgeschlagen (Schneider et al. 2005). Ziel dieses Verfahrens ist es, die Blutgerinnung herabzusetzen und somit die Bildung eines Thrombus am Coil zunächst zu vermeiden. Einer Entwicklung der Lebergefäße wird somit Zeit gegeben und damit das Risiko einer portalen Hypertension nach Absetzen des Gerinnungshemmers gesenkt. Zudem bietet dieses Verfahren die Möglichkeit mit einer Intervention ausreichend Material für einen vollständigen Shuntverschluss zu implantieren.

Die erste Arbeit aus der Gießener Arbeitsgruppe zum Verschluss des intrahepatischen Lebershunts verwendete Heparin und Cumarin als Gerinnungshemmer bei der Coil Implantation (Schneider et al. 2009). Hierbei wurde in einem ersten Eingriff ein Wallstent oder Gianturco Z Stent so platziert, dass er unterhalb der drainierenden Lebervene saß. In Einzelfällen musste sogar ein zweiter Stent implantiert werden. Etwa drei Monate später wurde dann ein Gianturco Coil oder ein Tornado Coil transcaval durch die Maschen des Stents implantiert. Nach einer Handangiographie wurden gegebenenfalls weitere kleinere, ablösbare Coils (null bis maximal sechs Coils) implantiert. Zeitgleich wurde mit einer Heparintherapie begonnen. Zunächst erfolgten eine kontinuierliche Infusion und eine subkutane Applikation des Heparins, später wurde dann ein orales Cumarinderivat verabreicht. Lediglich ein Hund zeigte bei der Kontrollportographie einen vollständigen Shuntverschluss. Drei von sechs Hunden (50 %) entwickelten multiple, intrahepatische Kollateralen. Der siebte Hund zeigte bereits bei der ersten Intervention primäre, multiple intrahepatische Kollateralen. Alle Kollateralen wurden in weiteren Eingriffen mit zwei bis elf Coils versorgt. Klinisch waren alle Tiere im Anschluss ohne jegliche Therapie symptomfrei. Zwei Hunde verstarben (28 %) während des Eingriffs. In einem Fall kam es trotz Stents zur Migration des Coils in die Lunge, bei dem zweiten Hund wurde die Vena cava caudalis perforiert (Schneider et al. 2009).

Da die Stentgröße von der Vena cava caudalis abhängig ist, wurden verschiedene Stentarten (Wallstent und Gianturco Z Stent) implantiert (Gonzalo-Orden et al. 2000; Leveille et al. 2003; Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014). Der Gianturco Z Stent besaß eine zu große Maschenweite, so dass es zur Abschwemmung eines Coils kam (Schneider et al. 2009). Der Wallstent hingegen war schwierig zu positionieren, zeigte eine deutliche Längenreduktion und dadurch

eine kleinere Maschenweite (Schneider et al. 2009). Langzeituntersuchungen hinsichtlich des Risikos nach Stentimplantation eine Thrombose der Vena cava caudalis zu entwickeln fehlen bislang (Weisse et al. 2005). Allerdings zeigten sich bei einigen Hunden nach stentgestützter Coilimplantation multiple intrahepatische venovenöse Kollateralen (Schneider et al. 2009; Cook et al. 2015; Culp et al. 2017).

Daher wurde im Jahr 2016 die alleinige Implantation eines singulären Coils mit einer anschließenden Kombination aus intravenöser und subkutaner Therapie mit unfraktioniertem Heparin bei 25 Hunden mit einem intrahepatischen Lebershunt aus der Gießener Arbeitsgruppe vorgestellt (Schneider et al. 2016). Vor der Implantation wurde bei allen Hunden der geblockte und ungeblockte Shuntdurchmesser gemessen sowie während der Shuntblockade auf Hinweise für eine portale Hypertension geachtet. 19/25 Tiere wiesen hierbei Anzeichen für eine portale Hypertension auf. Ein funktioneller Verschluss wurde mittels Ammoniumchlorid-Toleranztest ermittelt. Alle 6 Patienten ohne Anzeichen für eine portale Hypertension waren 3 Monate nach dem Eingriff symptomfrei und alle 5 zur Kontrolluntersuchung vorgestellten Patienten wiesen einen funktionellen Verschluss auf. Von den 19 Hunden mit Anzeichen einer portalen Hypertension bei Shuntblockade verstarben 2 nach der Intervention und ein weiterer Hund hatte kein Follow-up. Bei 6 der übrigen 16 Patienten entwickelten sich nach der Futterumstellung auf eine konventionelle Diät erneut Symptome, die mit einem Lebershunt vereinbar waren. Einer dieser Patienten wurde wegen Krampfanfällen euthanasiert, drei Patienten erhielten wegen persistierender Polyurie und Polydipsie fortan Leberdiät und waren klinisch unauffällig, die zwei verbleibenden Hunde erhielten eine Reintervention. Bei kumulativ 81 % der Hunde mit Anzeichen für eine portale Hypertension konnte nach 24 Monaten ein funktioneller Verschluss mittels physiologischem ATT gefunden werden (Schneider et al. 2016).

Nachteilig an der interventionellen Therapie ist, dass häufig mehrere Eingriffe und damit verbunden häufige Narkosen für den Patienten erforderlich sind (Partington et al. 1993; Gonzalo-Orden et al. 2000; Asano et al. 2003; Leveille et al. 2003; Sereda und Adin 2005; Schneider et al. 2009; Weiss et al. 2014; Knapp et al. 2015). Zudem ist eine große Erfahrung des Operateurs und eine spezielle Ausrüstung notwendig (Partington et al. 1993; Youmans und Hunt 1999; Asano et al. 2003). Weitere

Nachteile sind die Strahlenbelastung des Patienten und Operators während der Fluoroskopie und die Verwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln (Knapp et al. 2015).

Weiterhin kann es durch den Verschluss zur Ausbildung einer portalen Hypertension kommen (Partington et al. 1993; Leveille et al. 2003; Weisse et al. 2014). Um dieses Risiko zu minimieren, schlagen einige Autoren eine Pfortaderdruckmessung während und nach der Implantation vor (Partington et al. 1993). In einer Studie kam es nach perkutaner Milzpunktion für die Pfortaderdruckmessung zu starken Komplikationen, so dass im Folgenden auf eine Druckmessung verzichtet wurde (Leveille et al. 2003). Andere Arbeitsgruppen verwenden die Druckmessung routinemäßig (Weisse et al. 2005; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Knapp et al. 2015; Schneider et al. 2016).

Um während und vor allem nach der Implantation eine Aussage über den Pfortaderdruck tätigen zu können, platzierte eine Arbeitsgruppe (Weisse et al. 2014) nach der Stentimplantation einen zweiten Katheter durch die Maschen des Stents in der Pfortader. Während mit Hilfe des ersten Katheters sukzessive Coils in die Lebervene und den Shunt implantiert wurden, konnte so der absolute Pfortaderdruck als Hinweis auf eine portale Hypertension aufgezeichnet werden (Weisse et al. 2014). Eine Modifikation dieser Technik wurde von der Arbeitsgruppe um Knapp et al. durchgeführt (Knapp et al. 2015). Sie platzierten ihren zweiten Katheter bereits vor der Implantation des Stents in der Pfortader. Nachdem der Stent in Position lag, konnte so ebenfalls der Pfortaderdruck bei der weiteren Implantation der Coils aufgezeichnet werden (Knapp et al. 2015).

Eine weitere Möglichkeit zur Abschätzung des Pfortaderdruckes nach der Implantation des Coils bietet der Lebervenen-Wedge-Druck, eine indirekte Messmethode. In der Humanmedizin wurde dieses Verfahren bereits im Jahr 1951 erstmals angewandt (Myers und Taylor 1951). Hierbei wurde der Druck in den Sinusoiden gemessen und somit indirekt der Portalvenendruck beurteilt (Myers und Taylor 1951; Kumar et al. 2008).

Um den Lebervenen-Druck zu messen, wird ein Ballonkatheter über die Vena jugularis oder Vena femoralis eingeführt und in eine Lebervene gelegt (Barth und Udoff 1980; Kumar et al. 2008). Zunächst sollte der freie, also ungeblockte

Lebervenen-Druck gemessen werden. Dies entspricht dem Druck in der Vena cava caudalis (Buob et al. 2011).

Im Anschluss kann der Ballon leicht gefüllt und somit die Lebervene geblockt werden. Gemessen wird nun ein geblockter Druck, der Lebervenen-Wedge-Druck (Barth und Udoff 1980; Kumar et al. 2008, 2008; Burroughs 2011; Buob et al. 2011). Hierbei überträgt sich die zurückgestaute Blutsäule aus dem Lebersinus auf den Katheter, folglich wird der Lebersinus-Druck und nicht der Pfortader-Druck selbst gemessen. Bei einer gesunden Leber ist aufgrund der zahlreichen Verbindungen innerhalb der Lebersinusoide dieser Druck minimal geringer als der Pfortader-Druck (Kumar et al. 2008). Allerdings ist dieser Unterschied gewöhnlich nicht signifikant (Lautt et al. 1990; Wongcharatrawee und Groszmann 2000).

Aus den zwei gemessenen Druckwerten lässt sich nun der Lebervenen-Druck-Gradient errechnen (Kumar et al. 2008). Hierbei handelt es sich um die Differenz zwischen dem freien, also ungeblockten Lebervenen-Druck, und dem geblockten Lebervenen-Wedge-Druck (Kumar et al. 2008; Buob et al. 2011). Dieser Gradient ist folglich der Druckunterschied zwischen der Pfortader und dem intra-abdominalen Vena cava-Druck (Kumar et al. 2008), und stellt die antreibende Kraft für den Blutfluss durch die Leber dar (Buob et al. 2011).

Um eine Vorstellung zu bekommen, wie hoch die verschiedenen Drücke physiologisch beim Hund sind, wurde bei 11 gesunden Hunden der freie, ungeblockte Lebervenen-Druck und der geblockte Lebervenen-Wedge-Druck gemessen. Die Werte lagen bei $1,91 \pm 0,96$ mmHg für den freien und $5,57 \pm 1,18$ mmHg für den geblockten Druck. Hieraus ergab sich ein Lebervenen-Druck-Gradient von $3,72 \pm 1,39$ mmHg (Schmidt und Suter 1980b). Inzwischen wird der Lebervenen-Druck-Gradient auch in der klinischen Veterinärmedizin angewendet (Weisse et al. 2014).

Vorteile des interventionellen Verfahrens sind eine geringe Invasivität und eine relativ kurze Narkosedauer für den Patienten (Partington et al. 1993; Gonzalo-Orden et al. 2000; Leveille et al. 2003; Asano et al. 2003; Bussadori et al. 2008). Aufgrund der intrahepatischen Lage und der dadurch festeren Umgebung des Shunts lässt sich der Coil gut verankern. Es kommt daher im Vergleich zum extrahepatisch gelegenen Shunt seltener zur Migration des Coils (Leveille et al. 2003). Zudem besitzt dieses Verfahren das Potential einen langsamen Verschluss des Shunts herbeizuführen.

Denn die häufig nur rudimentär ausgebildeten Pfortadergefäße erhalten die Möglichkeit sich zu entwickeln und somit die Gefahr einer portalen Hypertension zu umgehen (Leveille et al. 2003). In Kombination mit einer antithrombotischen Therapie konnten bereits gute Erfolge hinsichtlich eines langsamen Verschlusses erzielt werden (Schneider et al. 2009; Schneider et al. 2016). Ein neuer, vielversprechender Ansatz ist der Versuch mittels Kombination verschiedener bildgebender Verfahren, CT zur Planung der Intervention, transösophageale Ultraschallsonographie und Fluoroskopie während der Intervention, um die Strahlenbelastung, Narkosedauer und die Verwendung von jodhaltigen Kontrastmittel zu reduzieren (Knapp et al. 2015) und so die interventionelle Therapie zu verbessern.

Sollte eine zweite Intervention notwendig sein, so ist diese im Vergleich zu anderen therapeutischen Varianten relativ leicht durchführbar (Asano et al. 2003). Zudem benötigen die Patienten in der Regel eine kürzere Rekonvaleszenzzeit und dementsprechend einen kürzeren stationären Aufenthalt (Partington et al. 1993; Asano et al. 2003; Case et al. 2017).

2.5 Heparin

Erstmals beschrieben und entdeckt wurde unfractioniertes Heparin zu Beginn des 20. Jahrhunderts von dem amerikanischen Medizinstudenten Jay McLean (McLean 1967; Wardrop und Keeling 2008).

Chemisch gesehen handelt es sich hierbei um ein sulfatgruppenhaltiges, wasserlösliches, rechtsdrehendes Glykosaminoglykan, zusammengesetzt aus Glucosamin- und Glucuronsäure, sowie Iduronsäureresten (Viskov et al. 2013).

Seine gerinnungshemmenden Eigenschaften basieren unter anderem auf einer Bindung an Antithrombin III (AT III) (Thunberg et al. 1982), welches als Proteaseinhibitor aktivierte Gerinnungsfaktoren wie Thrombin und den Faktor Xa hemmt (Jeske et al. 1995). Zusätzlich bestehen auch eine AT III unabhängige Hemmung der plasmatischen Gerinnung und weitere antithrombotische Effekte (Hackner 2009).

Sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin wird Heparin zur Thrombosereduktion routinemäßig eingesetzt (Keyes et al. 1993; Hamel et al. 2001).

Mögliche Einsatzvarianten in der Veterinärmedizin sind Erkrankungen wie die disseminierte intravasale Koagulopathie (Couto 1999), die immunhämolytische Anämie (Breuhl et al. 2009) und die Therapie oder Prophylaxe von Lungenembolien (Hackner 2009).

Um das Risiko einer Portalvenenthrombose zu reduzieren, ist in der veterinärmedizinischen Literatur eine einmalige Heparin-gabe zum Zeitpunkt der Shunteinengung beschrieben (Butler et al. 1990). Eine kontinuierliche Heparin-gabe zur Prävention einer Mesenterialvenenthrombose beim Verschluss eines portosystemischen Shunts wurde bereits in der Humanmedizin angewendet (Lautz et al. 2011).

Die antikoagulatorische Therapie mit Heparin beim extrahepatischen Lebershuntverschluss mittels Coilembolisation wurde erstmals in der Gießener Arbeitsgruppe beschrieben (Schneider et al. 2005). Hierbei wurde eine Kombination aus intravenöser und subkutaner Applikation von unfractioniertem Heparin gewählt. Auch für den intrahepatischen Shunt folgten Therapieversuche mit intravenöser und subkutaner Applikation, in Kombination mit einer oralen Verabreichung von Cumarinderivaten (Dertwinkel 2008; Schneider et al. 2009), gefolgt von einer intravenösen und subkutanen Heparintherapie ohne weitere Verabreichung oraler Gerinnungshemmer (Schneider et al. 2016).

Mit Hilfe der Activated Clotting Time (ACT) lassen sich heparinisierte Patienten schnell, sicher und ohne großen technischen Aufwand kontrollieren (Wilkerson et al. 1984; Green 1980). Da sowohl die aktivierte Thromboplastin-Zeit (aPTT) als auch die ACT den intrinsischen Weg der Gerinnung beschreiben, besteht eine signifikante Korrelation zwischen der ACT und der aPTT. Allerdings ist im Gegensatz zur aPTT die ACT-Messung auch in hohen Messbereichen zuverlässig (Congdon et al. 1973) und weist zudem eine geringere Streuung der Messwerte auf (Congdon et al. 1973; Hamano et al. 1989).

2.6 Der kongenitale intrahepatische Lebershunt in der Humanmedizin

Bereits 1888 beschrieb der Pathologe Richard Paltauf den fehlenden Verschluss des Ductus venosus arantii (Paltauf 1888). In einer retrospektiven Studie konnte bei neugeborenen Kindern mit Kardiomegalie oder anderen Gefäßveränderungen bei

6/1000 der Patienten ein mangelhafter Verschluss des Ductus venosus festgestellt werden (Acherman et al. 2007). Andere Arbeitsgruppen nennen eine Häufigkeit von 1/30000 für das Auftreten von kongenitalen portosystemischen Shunts (Grimaldi et al. 2012). Allerdings sind Fälle beschrieben, in denen ein Lebershunt als Zufallsbefund festgestellt wurde (Gheorghiu et al. 1994; Oguz et al. 2003).

In der Humanmedizin wird in den meisten Fällen die Shuntflussrate mittels Ultraschall, Szintigraphie oder CT bestimmt (Uchino et al. 1999; Oguz et al. 2003; Yamagami et al. 2007; Cho et al. 2009). Bei einem Shuntfluss von unter 30 % ist nicht davon auszugehen, dass der Patient jemals Symptome entwickeln wird (Uchino et al. 1999). Allerdings ist in der Literatur ein Fall beschrieben, bei dem der Patient im Alter von 78 Jahren Symptome eines hepatoencephalen Syndroms entwickelte (Kudo et al. 1993). Patienten mit einer Shuntflussrate von 30 – 60 % können in ihrem Leben Symptome eines hepatoencephalen Syndroms entwickeln, müssen dies aber nicht. Bei Patienten mit einer Shuntflussrate über 60 % ist ein zügiger Verschluss des Shunts indiziert, da diese Patienten im Laufe ihres Lebens immer Symptome eines hepatoencephalen Syndroms entwickeln (Uchino et al. 1999; Oguz et al. 2003; Yamagami et al. 2007).

Ein spontaner Verschluss von kleinen Shuntgefäßen bis zu einem Alter von zwei Jahren ist beschrieben (Uchino et al. 1999; Dessouky et al. 2011; Valls et al. 2000; Farrant et al. 1996; Ono et al. 1998; Stringer 2008). Manche Autoren raten daher dazu, die endgültige Shuntflussrate erst nach dem Erreichen des zweiten Lebensjahres zu bestimmen (Uchino et al. 1999). Andere Autoren hingegen raten zu einem zügigen Verschluss des Shunts (Franchi-Abella et al. 2010; Vicente et al. 2015).

Vom Auftreten von Lebertumoren in Kombination mit portosystemischen Shunts wird immer wieder berichtet. Hierbei treten neben gutartigen Tumoren wie der nodulären regenerativen Hyperplasie, fokalen nodulären Hyperplasien und Adenomen auch maligne Tumoren (Hepatozelluläre Karzinome, Hepatoblastome und Sarkome) auf (Barton und Keller 1989; Morgan und Superina 1994; Kim et al. 2004; Franchi-Abella et al. 2010; Knirsch et al. 2016). Eine Regression der benignen Tumoren ist nach chirurgischer Versorgung des Shunts beschrieben, maligne Tumoren mussten hingegen chirurgisch reseziert werden (Franchi-Abella et al. 2010). Den Auslöser für die Hyperplasie und Bildung von Leberknoten scheint ein abnormaler Pfortaderfluss,

mit einer Minderdurchblutung einzelner Areale, darzustellen (Weinbren und Washington 1976; Franchi-Abella et al. 2010). Daher raten die Autoren auch im Fall fehlender klinischer Symptome zum zeitigen Verschluss des Shunts (Franchi-Abella et al. 2010).

Im Jahr 1964 berichteten Raskin et al. von einem 56 jährigen Mann mit multiplen, angeborenen intrahepatischen Shunts (Raskin et al. 1964). Neun Jahre später folgte der zweite Bericht von einem Mann mit einem intrahepatischen Lebershunt, in diesem Fall sprach die histologische Untersuchung allerdings für einen erworbenen intrahepatischen Shunt (Kozuka et al. 1975). Seit dieser Zeit sind mehr als 50 solcher Fälle bekannt geworden (Oguz et al. 2003). Neben kongenitalen intrahepatischen Shunts gibt es zahlreiche Fälle von erworbenen intrahepatischen Shunts (Dessouky et al. 2011). In einer groß angelegten Studie wurden 3143 Patienten mit einer Leberproblematik untersucht, hierbei hatten 126 Patienten (94 %) einen erworbenen Shunt, lediglich acht Patienten (6 %) kongenitale Shunts. Häufigste Ursache für erworbene Shunts war ein hepatozelluläres Karzinom (47 %), gefolgt von interventionellen Eingriffen (17 %), Leberzirrhosen (11 %), Lebertraumata (8 %), Portalvenenthrombosen (7 %) und dem Budd-Chiari-Syndrom (4 %) (Dessouky et al. 2011).

In der Humanmedizin existieren zwei verschiedene Systematiken zur Einteilung von Lebershunts. Bereits 1990 entwickelten Park et al. eine Einteilung für den intrahepatischen Shunt (Park et al. 1990). Seine Einteilung erfolgt in vier Typen und basiert auf der Morphologie und dem Verlauf des Shunts (Park et al. 1990). Vier Jahre später (1994) entwickelten Morgan und Superina ein Klassifizierungssystem für die Einteilung von portosystemischen Shunts (Morgan und Superina 1994). Ihre Einteilung basierte hierbei auf der Durchblutung bzw. der Ausbildung der Pfortader, wie es John Abernethy bereits 1793 beschrieb (Abernethy und Banks 1793), und nicht auf der Lage des Shunts (Morgan und Superina 1994).

Nachdem bereits Raskin et al. den ersten chirurgischen Verschluss eines Shunts unternommen hatten, bei dem der Patient allerdings zwei Tage später verstarb (Raskin et al. 1964), wurde 1986 der erste Patient interventionell behandelt (Ohtomo et al. 1986). In einer ersten Intervention wurden sieben Coils implantiert, 11 Monate später folgten sechs weitere. Die Operation verlief komplikationslos und der Patient blieb ohne Therapie klinisch beschwerdefrei (Ohtomo et al. 1986).

Insgesamt gibt es in der Literatur nur wenige Berichte über den interventionellen Verschluss des intrahepatischen Lebershunts in der Humanmedizin. Hierbei werden neben kongenitalen Shunts auch erworbene intrahepatische Shunts interventionell verschlossen (Pocha und Maliakkal 2004).

Um das Risiko einer portalen Hypertension zu umgehen, wird in einigen Arbeitsgruppen eine native und geblockte Pfortaderdruckmessung durchgeführt (Tanoue et al. 2003; Araki et al. 2003a; Araki et al. 2003b; Lautz et al. 2011; Grimaldi et al. 2012; Knirsch et al. 2016). Zudem gibt es eine Arbeitsgruppe, die bei einem nicht komplett verschließbaren Shunt das Gefäß einengte und im Anschluss den Patienten mit einer invasiven Pfortaderdruckmessung auf die Intensivstation verlegte und dort für die nächsten Tage überwachte. Ziel war es, so eine kontrollierte Erweiterung der intrahepatischen Pfortader zu erzielen, so dass im Anschluss ein vollständiger Verschluss durchgeführt werden konnte (Lautz et al. 2011). Auch andere Arbeitsgruppen berichten über einen schrittweisen Verschluss des Shunts (Franchi-Abella et al. 2010; Knirsch et al. 2016). Ziel der ersten Interventionen war es, den Pfortaderdruck zu erhöhen, ohne eine manifeste portale Hypertension zu schaffen, um so die Ausbildung der intrahepatischen Pfortaderäste zu fördern (Franchi-Abella et al. 2010; Knirsch et al. 2016). Um das Risiko einer Pfortaderthrombose in diesem Fall zu minimieren, wurde ebenfalls über den Einsatz von Heparin in einem Zeitraum von 1 Monat nach der Intervention berichtet (Franchi-Abella et al. 2010).

Im Laufe der Jahre gab es immer mehr Berichte über den erfolgreichen Einsatz von Coils zum Verschluss des intrahepatischen Lebershunts (Ohtomo et al. 1986; Okada et al. 1991; Maeda et al. 1993; Schwartz et al. 1999; Ikeda et al. 1999; Kim et al. 2000; Araki et al. 2003b; Tanoue et al. 2003; Araki et al. 2003a; Suzuki et al. 2013; Torigoe et al. 2013). Hierbei wird sowohl über den erfolgreichen Verschluss mittels ablösbarem, singulärem Coil (Ikeda et al. 1999), als auch über den Verschluss mit zahlreichen, freien Coils (Kim et al. 2000) berichtet.

Zudem gibt es Berichte über den erfolgreichen interventionellen Einsatz von Reduktions-Stents (Lautz et al. 2011; Marx et al. 2001), Guglielmi Detachable Coils (GDC) (Yamagami et al. 2012), Amplatzer Vascular Plugs (Gillespie et al. 2006; Knirsch et al. 2016) und Amplatzer Vascular Plugs II (Cho et al. 2009; Grimaldi et al. 2012) und Amplatzer Vascular Plugs IV in Kombination mit Coils (Brader und Kim

2017). Auch die Kombination von Coils mit Gewebeklebern wie n-BCA (n-Butyl Cyanoacrylate) wurde bereits erfolgreich zum Verschluss eines intrahepatischen Lebershunts in der Humanmedizin angewendet (Yoshimatsu et al. 2006). Inzwischen war bereits der alleinige Einsatz von n-Butyl Cyanoacrylate zum Verschluss multipler intrahepatischer Lebershunts bei einem 14 Monate alten Kind erfolgreich (Gupta et al. 2009).

3 Material und Methoden

3.1 Patientenauswahl

Über einen Zeitraum von 50 Monaten, zwischen Januar 2010 und Februar 2014, wurden insgesamt 62 Hunde mit einem intrahepatischen Lebershunt zum interventionellen Verschluss in der Klinik für Kleintiere der Universität Gießen vorgestellt. In dieser Studie wurden insgesamt 47 Hunde mit einem singulären intrahepatischen Shunt aufgenommen, deren Shunt nicht direkt verschließbar war. Ausgeschlossen wurden Hunde mit multiplen intrahepatischen Shunts ($n = 5$). Jeweils drei Hunde wurden ausgeschlossen, da deren Shunt direkt verschließbar war, bzw. deren Shunt im Eingriff auf Grund der Morphologie nicht mit einem Ballonkatheter geblockt werden konnte und somit die Kriterien der portalen Hypertension nicht beurteilt werden konnten. Des Weiteren wurde je ein Hund exkludiert, weil er bereits chirurgisch eine partielle Einengung des Shunts erhalten hatte, weil sein Körpergewicht unter 3 kg lag und daher aufgrund der Körpergröße ein anderer Coil verwendet werden musste, eine chronische Nierenerkrankung (IRIS Stage 2a) bestand, bzw. die Shuntmorphologie („window type“) ein anderes Verschlusssystem erforderlich machte.

3.1.1 Patientenvorbereitung

Alle Tiere wurden im Vorfeld über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen mit einer speziellen Leberdiät (z.B. Hepatic^a oder I/d^b), sowie mit einem Protonenpumpenblocker^c in der Dosierung von 1 mg/kg einmal täglich und Lactulose^d in der Dosierung von 2 ml/10 kg KGW dreimal täglich (der Kotkonsistenz angepasst) behandelt.

^a Hepatic, Royal Canin Tiernahrung GmbH & Co. KG, Köln, Deutschland

^b I/d, Hills Pet Nutrition GmbH, Hamburg, Deutschland

^c Omeprazol, AbZ-Pharma GmbH, Ulm, Deutschland

^d Bifiteral, Abbott Arzneimittel GmbH, Ludwigshafen, Deutschland

3.2 Untersuchung vor dem Eingriff

Alle Tiere waren zum Zeitpunkt der Vorstellung mindestens 12 Stunden nüchtern. Es erfolgte mit allen Patientenbesitzern eine ausführliche Anamnese. Im Anschluss wurden alle Tiere sorgfältig klinisch untersucht und die Ergebnisse dokumentiert.

Anhand der initialen Befunde der Anamnese, sowie etwaiger Symptome bei der klinischen Untersuchung wurden alle Patienten in verschiedene Grade der Hepatoenzephalopathie eingeteilt (Tabelle 1) (Rothuizen 1993).

Tabelle 1: Grad der Hepatoenzephalopathie anhand klinischer Symptomatik (Rothuizen 1993)

Grad 1	Teilnahmslosigkeit reduziertes Allgemeinbefinden Persönlichkeitsänderungen Polyurie
Grad 2	Ataxie Desorientierung Drangwandern oder Manegebewegungen Kopfpresen Blindheit Hypersalivation Persönlichkeitsänderungen Polyurie
Grad 3	Stupor Hypersalivation Krämpfe
Grad 4	Koma

Für die Blutentnahme wurde ein Venenverweilkatheter^e lege artis in die Vena Saphena lateralis oder Vena Cephalica antebrachii gelegt. Dies hatte den Vorteil, dass das Blut in den folgenden Blutentnahmen aus den Venenverweilkathetern abgenommen werden konnte. Zwischen den Blutentnahmen wurde ein entsprechender Mandrin^f in den Venenverweilkatheter eingebracht. Hunden unter 10 kg Körpergewicht wurde ein 22 G Venenverweilkatheter eingelegt, Hunden über 10 kg KGW ein 20 G Venenverweilkatheter. Ließ sich kein Blut mehr aus dem fixierten Venenverweilkatheter abnehmen, so wurde eine neue Blutentnahme lege artis an der Vena Saphena lateralis mittels 20 G Kanüle^g durchgeführt.

^e KLINIJECT-V Venenverweilkanüle, KLINIKA Medical GmbH, Usingen, Deutschland

^f Luer-Lock-Mandrin, KLINIKA Medical GmbH, Usingen, Deutschland

^g BD Microlance 3, Becton Dickson GmbH, Heidelberg, Deutschland

Gemessen wurden eine Hämatologie und eine klinische Chemie inklusive basaler Gallensäuren^h. Im Anschluss erfolgte ein oraler Ammoniumchlorid-Toleranztestⁱ.

Eine anschließende Sonographie^j des Abdomens erfolgte unter Verwendung von mittel- bzw. hochfrequenten Sektorschallköpfen (Sektorsonden) und Doppler-Technik und diente zur Diagnosestellung sowie zur Shuntlokalisation. Anhand des Ursprungs und der Lage wurde zwischen einem rechtsseitigen, zentralen und linksseitigen Shunt unterschieden.

3.2.1 Signalement

Zum Zeitpunkt der Vorstellung vor Intervention wurden von allen Patienten folgende Daten erfasst: Rasse, Geschlecht, Alter und Gewicht.

3.3 Labor

3.3.1 Hämatologie

Für die Hämatologie wurde ein 1,3 ml EDTA Röhrchen^k benötigt und im Hämatologiegerät^l gemessen. Besonderes Augenmerk lag auf der Anzahl der Leukozyten (Leuk), der Erythrozyten (RBC) und der Thrombozyten (PLT), sowie der Hämoglobinkonzentration (Hb) und dem Hämatokrit (HTK).

Berechnet wurde das mittlere Erythrozytenvolumen (MCV) und die mittlere Hämoglobinkonzentration (MCHC).

Formel: $(MCV = HTK \cdot 1000 / RBC; MCHC = Hb / HTK)$

^h Autoanalyzer Cobas Mira Plus Hoffmann-LaRoche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland

ⁱ Ammonia Checker II / Pocketchem BA, Menarini Diagnostics, Berlin, Deutschland

^j Philipps iE33 x Matrix Echokardiographiesystem, Philipps Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland

^k Mikro-Probengefäß mit anhängendem PE-Softstopfen Hämatologie Kalium-EDTA, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland

^l Advia 2120, Bayer AG, Leverkusen, Deutschland

3.3.2 Klinische Chemie

Für die klinische Chemie wurde ein 1,3 ml Lithium-Heparin Röhrchen^m abgenommen und anschließend im Gerätⁿ analysiert.

Besonderes Augenmerk wurde neben dem Harnstoff und dem Albumin auch auf das Gesamtprotein, die Glukose und die Leberenzyme (Alkalische Phosphatase, Glutamatdehydrogenase, Alanin-Amino-Transferase) gelegt.

3.3.3 Ammoniumchlorid-Toleranztest

Zeitnah zum Eingriff wurde ein Ammoniumchlorid-Toleranztest durchgeführt. Dafür wurde die basale Blutammoniak-Konzentration (NH₃-0) mit einem etablierten Point-of-care Analysegerät^o gemessen (Sterczer et al. 1999; Goggs et al. 2008). Als Referenzwert für die basale Ammoniakkonzentration wurde eine Obergrenze von < 60 µmol/l festgelegt (Goggs et al. 2008). Anschließend erfolgte eine orale Stimulation mit 100 mg/kg Ammoniumchlorid^p, sofern der Basalwert unter einer Konzentration ≤ 100 µmol/l lag (Cullen et al. 2006). Ansonsten wurde auf eine Stimulation verzichtet und ein Wert von 287 µmol/l oberhalb des Messbereiches des Gerätes (7 – 286 µmol/l) als Belastungswert angenommen.

Nach erfolgter Stimulation wurde nach 30 Minuten erneut die Blutammoniak-Konzentration (NH₃-30) gemessen (Meyer et al. 1978; Center et al. 1985b). Lag einer der gemessenen Ammoniakwerte über den 286 µmol/l, so zeigte das Gerät „HIGH“ an. Vermerkt wurde in der Akte ein Wert von 287 µmol/l. Eine stimulierte Blutammoniakkonzentration über 100 µmol/l galt dabei als abnormal (Maddison 1988).

Lag einer der gemessenen Ammoniakwerte unter 7 µmol/l, und damit unterhalb des Messbereiches, so zeigte das Gerät „low“ an. In diesem Fall wurde in der Akte ein Wert von 5 µmol/l vermerkt.

^m Mikro-Probengefäß mit anhängendem PE-Softstopfen Plasma Lithium Heparin, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland

ⁿ ABX Pentra 400, Horiba ABX SAS, Montpellier, Frankreich

^o Pocketchem BA 4140, ARKRAY Inc., Kyoto 604-8153, Japan

^p Ammoniumchloridlösung 10 %, Schubert Apotheke Gießen, Deutschland

3.3.4 Basale Gallensäurenkonzentration

Die basale Gallensäurenkonzentration (GS-0) wurde aus Serum gemessen^q. Als normal galt eine basale Gallensäurenkonzentration < 20 µmol/l (Bridger et al. 2008).

3.4 Katheterintervention

3.4.1 Patientenvorbereitung

Alle Hunde waren zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung seit mindestens 12 Stunden nüchtern.

Am Tag des Eingriffs wurde allen Hunden an der Vena cephalica antebrachii ein Venenverweilkatheter gelegt. (s. Kapitel 3.2).

3.4.2 Narkose

Die Narkoseeinleitung erfolgte mittels intravenöser Injektion von 0,5 mg/kg Levomethadon^r sowie 2 - 3 mg/kg Propofol^s. Die Narkoseerhaltung erfolgte nach Intubation mit einer Inhalationsanästhesie mit 1,5 - 1,7 % Isofluran^t in 50 % Sauerstoff. Gemäß des endexpiratorischen CO₂-Gehaltes der Atemluft wurde die Beatmung der Patienten angepasst. Um ein Auskühlen der Patienten während der Narkose zu verhindern, wurden die Patienten in Rückenlage auf dem Durchleuchtungstisch auf einer Wärmedecke^u fixiert und mittels ausströmender warmer Luft^v gewärmt.

Zur antibiotischen Abdeckung erhielten alle Patienten Amoxicillin/Clavulansäure^w in der Dosierung von 20 mg/kg.

Allen Hunden wurde ein Blasenkatheter gelegt. Hündinnen bekamen einen Rüschkatheter^x, Rüden eine je nach Größe passende Ernährungssonde^y.

^q Autoanalyzer Cobas Mira Plus Hoffmann-LaRoche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland

^r L-Polamivet, Intervet Deutschland GmbH – Ein Unternehmen der MSD Tiergesundheit, Unterschleißheim, Deutschland

^s Vetofol 10 mg/ml, Norbrook Laboratories Ltd, Corby, Northamptonshire, Großbritannien

^t Isoba, Essex – Tierarznei, München, Deutschland

^u Pädiatrische Unterlegsdecke Modell 555, Arizant Deutschland GmbH, Trittau, Deutschland

^v Bair Hugger- Modell 750 Temperaturmanagementgerät, Arizant Deutschland GmbH, Trittau, Deutschland

^w Amoclav i.v. 600mg, HEXAL AG, Holzkirchen, Deutschland

Durchgeführt wurde der Eingriff auf einer bi-planen Durchleuchtungsanlage^z. Alle Angiographien wurden sowohl in der dorso-ventralen, als auch in der latero-lateralen Ebene aufgezeichnet. Die Überwachung der Implantation des Coils erfolgte je nach Verlauf des Shuntgefäßes in der dorso-ventralen oder latero-lateralen Ebene. Um die Korrektur des Vergrößerungseffektes der Röntgenanlage durchführen zu können, wurde allen Patienten ein Messkatheter^{aa} über den Ösophagus in den Magen eingelegt.

3.4.3 Intraoperatives Management und Druckdokumentation

Alle Tiere wurden während des gesamten Eingriffs kontinuierlich überwacht. Mittels Monitor^{bb} erfolgte eine Überwachung der perkutan gemessenen Sauerstoffsättigung, der CO₂-Konzentration in der Ausatemluft, des nicht-invasiven arteriellen Blutdrucks und der Körpertemperatur.

Zur EKG-Überwachung und zweikanaligen Druckerfassung wurde ein Kathetermessplatz^{cc} genutzt. Die Druckerfassung erfolgte über einen elektronischen Aufnehmer^{dd}, welcher auf Herzhöhe kalibriert wurde. Für die spätere Auswertung wurden allen Daten auf einen initialen Druck in der Vena cava cranialis von 2,0 mmHg normiert (Laforcade und Rozanski 2001), um Ungenauigkeiten bei der Nullpunktfestlegung auszuschließen.

Während des gesamten Eingriffs erhielten alle Patienten 10 ml/kg/h einer 1/3 Elektrolytlösung mit Kalium und Glucose^{ee}.

3.4.4 Zugänge

Die Region der rechten Jugularvene wurde großzügig geschoren und aseptisch vorbereitet. Die rechte V. jugularis wurde mit einem 18 G Venenverweilkatheter

^x Rüschi Brilliant-Ballonkatheter aus Silikon CH 8, Teleflex Medical GmbH, Kernen, Deutschland

^y Ernährungssonde, REF 224000, Size 1-4, Willy Rüschi GmbH, Teleflex Medical GmbH, Kernen, Deutschland

^z Bicolor HS Siemens, Siemens AG, München, Deutschland

^{aa} Cook Royal Flush II PIG. WSC, Markierung in 2 cm Abständen, N5.0-25-65-P-6S-PIG.WSC, COOK Medical Inc., Bloomington, USA

^{bb} Dash 4000, General Electronic Company, Frankfurt am Main, Deutschland

^{cc} Cathcor Siemens, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland

^{dd} Combitrans 2-fach Set Mod. II Uni-Giessen, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

^{ee} Sterofundin BG-5, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

punktiert, mittels Seldinger-Technik wurde dann ein 9 F Gefäßbesteck^{ff} eingebracht. Aus dem zentralvenösen Blut wurde eine Blutgasanalyse^{gg} angefertigt, sowie der Ausgangswert der Activated Clotting Time (ACT)^{hh} bestimmt.

3.4.5 Sondierung der Vena cava caudalis

Mit einem 4 F Katheter mit Cobra-Konfigurationⁱⁱ und einem Führungsdraht (0,025 Inch) mit J-förmiger Spitze^{jj} wurde nun über das Gefäßbesteck am Hals der Katheter in die Vena cava cranialis, den rechten Vorhof und anschließend bis in die Vena cava caudalis (VCCa) eingeführt.

3.4.6 Lebervenen-Wedge-Druck

Der Cobra-Katheter wurde entfernt und über den 0,025 Inch Führungsdraht ein 7 F - oder 8 F Ballon-Wedgekatheter^{kk}, abhängig von der Körpergröße des Patienten, in die Vena Cava caudalis vorgeschoben. Nun wurde die Katheterspitze in eine Lebervene gelegt, der Ballon leicht geblockt und der Lebervenen-Wedge-Druck gemessen. Parallel hierzu wurde der Druck in der Vena cava cranialis (VCCr) am Sideport der 9 F Schleuse, die Herzfrequenz und der systolische arterielle Blutdruck registriert.

Diese Methode wurde erst ab dem 6. Studienpatienten eingeführt.

3.4.7 Sondierung des Shunts

Über den 0,025 Inch Führungsdraht erfolgte ein Wechsel auf den 4 F Katheter mit Cobra-Konfiguration. Mit diesem Katheter wurde der Shunt sondiert, so dass der Katheter in der Pfortader (PA) oder in der Vena mesenterica cranialis lag. Der Führungsdraht wurde anschließend entfernt und mittels Handinjektion jodhaltiges

^{ff} Terumo Radiofocus Introducer II, Terumo Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland

^{gg} Cobas b 221 Blood Gas system, Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz

^{hh} ACT II Gerät, Medtronic World Headquarter, Minneapolis, USA

ⁱⁱ Terumo Radiofocus Glidecath-Angiographic Catheter mit hydrophiler Spitze, RF-ZB5410GM, Konfiguration Cobra Middle, 4F, 65cm, Terumo Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland

^{jj} Radiofocus Guide Wire M, 0.025"/0,065 mm, 150 cm, RF-PA25153M, TerumoEurope N.V., Leuven, Belgien

^{kk} Arrow Balloon Wedge Pressure Catheter 7F / 8F, 110 cm Länge, 2-Lumen, AI-07127 / AI-07128, Teleflex Medical GmbH, Kernen, Deutschland

Kontrastmittel^{ll} über den Cobra-Katheter injiziert, um den Sitz des Katheters zu überprüfen.

3.4.8 Ungeblockte Angiographie

Es erfolgte die Einführung eines 0,035 Inch Führungsdrahtes^{mmm} durch den Cobra-Katheter in die PA. Im Anschluss wurde der Cobra-Katheter gegen einen geraden Angiographie-Katheterⁿⁿ gewechselt. Mittels eines Hochdruckinjektors^{oo} wurde Kontrastmittel in einer Dosierung von 0,5 ml/kg KGW über 4 Sekunden injiziert. Die simultane biplane Aufzeichnung erfolgte mit 12,5 Bildern/Sekunde ohne Substraktionstechnik.

Anhand dieser Angiographie wurde die Shuntmorphologie beurteilt. Unterschieden wurden Shunts zwischen einem Pfortaderast und einer Lebervene (Porto-hepatovenöse (PHV) Shunts) und solche, bei denen das Blut direkt von der Pfortader in die VCCa drainiert wurde (Porto-cavale (PC) Shunts). Zudem wurde der Ursprung aus den intrahepatischen Portalvenenästen in rechts-lateral, rechts-medial, links-medial und links-lateral unterteilt (Hunt et al. 1996). Die Richtung der Shunt- bzw. Lebervenen-Mündung in die Vena Cava caudalis wurde lediglich in rechts und links unterteilt. Gemessen wurde außerdem der native Shuntdurchmesser in der Ebene, welcher die bessere Shuntabgrenzung zeigte. Zudem erfolgte eine weitere Beschreibung des Shuntverlaufs und gegebenenfalls Notierungen morphologischer Besonderheiten.

3.4.9 Druckmessung ungeblockt und geblockt

Im Anschluss fand eine Erfassung der Hämodynamik im ungeblockten Zustand statt (s. Kapitel 3.4.6). Für den PA-Druck wurde ein 0,018 Inch Führungsdraht^{pp} in den Angiographiekatheter eingebracht und der Druck über einen Sideport-Adapter^{qq} erfasst. Die Druckmessung der VCCr erfolgte am Sideport der 9 F Schleuse in der

^{ll} Xenetix 300, Guerbet Asia Pacific Ltd, Hong Kong

^{mmm} Radiofocus Guide Wire M, 0.035", 260 cm, Angled, RF-GA35261M, TerumoEurope N.V., Leuven, Belgien

ⁿⁿ Cook Royal Flush, 5F, 70 cm, straight, COOK Medical Inc., Bloomington, USA

^{oo} Angiomat 6000, Digital Injection System, Liebel-Flarsheim Company, Covidien Pharmaceuticals, Hazelwood, USA

^{pp} 0,018" ST FLEXY, Schneider, Bülach, Schweiz

^{qq} Merit Angioplasty Pack, Merit Medical Systems, Galway, Ireland

Jugularvene. Die Herzfrequenz und der systolische arterielle Blutdruck wurden dokumentiert.

Nun erfolgte der Wechsel des Katheters auf den 7 - 8 F Ballon-Wedgekatheter, abhängig von der Körpergröße des Patienten, über den 0,035 Inch Führungsdraht. Nach Wechsel auf den 0,018 Inch Draht und Konnektion der Druckmessung am Sideportadapter erfolgte die Shuntblockade durch Füllung des Ballons mit verdünntem Kontrastmittel (Verhältnis ca. 1:3). Eine Handangiographie sicherte den vollständigen Shuntverschluss. War dies auf Grund der Shuntmorphologie/-größe nicht möglich, so wurde auf einen 25 mm Sizing Ballon^{rr} gewechselt und der Shuntverschluss erneut durch eine Handangiographie geprüft. Im geblockten Zustand wurde der PA-Druck, der Druck der VCCr, die Herzfrequenz und der systolische arterielle Blutdruck wie oben beschrieben registriert.

Die Ergebnisse der Druckmessung, des Blutdrucks und der Herzfrequenz dienten zur Beurteilung des portalen Hochdrucks.

Als direktes Kriterium für eine portale Hypertension galt dabei der Anstieg des Pfortader-Drucks bei temporärer vollständiger Blockade auf ≥ 16 mmHg (Martin und Freeman 1987; Butler et al. 1990; Swalec und Smeak 1990; Hunt et al. 1996; Youmans und Hunt 1998; Hunt und Hughes 1999), oder ein Druckanstieg im Vergleich zum ungeblockten Zustand von ≥ 8 mmHg (Swalec und Smeak 1990; Hunt et al. 1996; Hunt und Hughes 1999). Ein Druckabfall in der Vena cava cranialis von > 1 mmHg, ein systolischer Blutdruckabfall von > 10 mmHg oder der Anstieg der Herzfrequenz um > 10 Schläge/Minute wurden als indirekte Anzeichen für eine portale Hypertension gewertet (Butler et al. 1990; Swalec und Smeak 1990; Komtebedde et al. 1995; Hunt und Hughes 1999; Burton und White 2001; Hunt et al. 2004).

Shunts von Patienten, welche nach vollständiger Blockade weder direkte noch indirekte Anzeichen einer portalen Hypertension aufwiesen, wurden als komplett verschließbar eingestuft und von der Auswertung ausgeschlossen. Patienten, die entweder direkte oder indirekte Anzeichen der portalen Hypertension aufwiesen, wurden weiter ausgewertet.

^{rr} PTS® Sizing Catheter 25 mm , REF VSB025, NMT Medical, Boston, USA

3.4.10 Geblockte Angiographie

Während der Shuntblockade mit dem Ballonkatheter erfolgte eine angiographische Darstellung der Pfortader mittels Handinjektion (ca. 0,5 ml/kg Kontrastmittel) am Sideport des Katheters. Die Aufzeichnung erfolgte simultan biplan mit 12,5 Bildern/Sekunde. Anhand dieser Angiographie wurde der Grad der Pfortaderaufzweigung in Anlehnung an eine für den intrahepatischer Lebershunt (White et al. 1998) und eine für den extrahepatischen Lebershunt (Lee et al. 2006) etablierte semiquantitative Pfortaderaufzweigung, wie bereits in anderen Arbeiten aus der Gießener Arbeitsgruppe (Stosic 2011) geschehen, wie folgt angepasst (Abbildung 1):

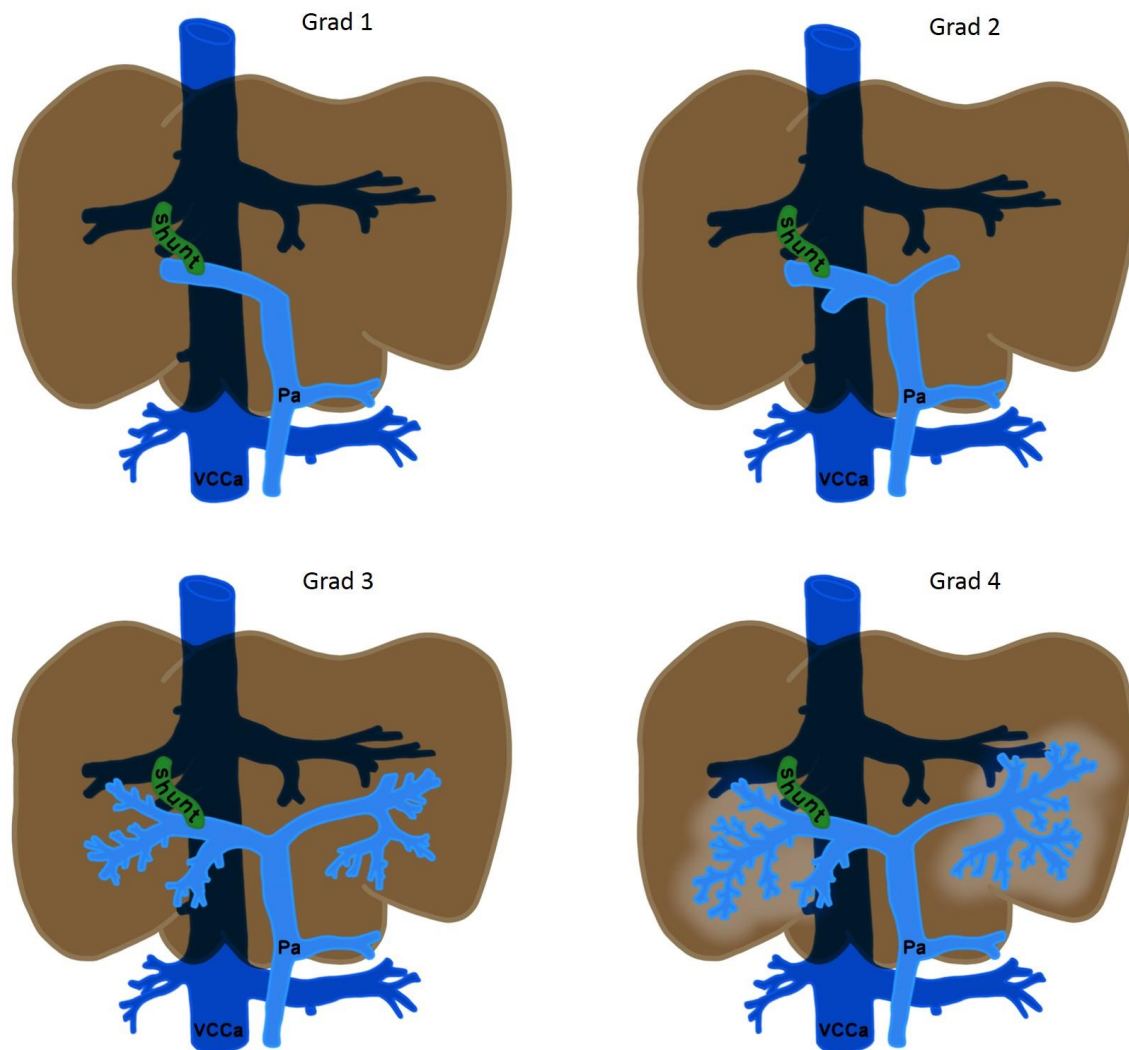
PA-Grad 1: keine Pfortaderäste sichtbar

PA-Grad 2: Stamm der Pfortaderäste sichtbar

PA-Grad 3: Deutliche sichtbare Verzweigungen der Pfortaderäste

PA-Grad 4: Deutliche feine Aufzweigung der Pfortaderäste mit Gewebeanfärbung

Abbildung 1: Ventro-dorsale Projektion eines rechts-medialen intrahepatischen Lebershunts in einer schematischen Darstellung zur Beurteilung der angiographisch dargestellten Pfortadergrade.



VCCa = Vena Cava caudalis, Pa = Pfortader

Zudem wurde der Durchmesser des am besten ausgebildeten Pfortaderastes im Vergleich zu dem Durchmesser der 12. Rippe gesetzt. Stellte sich der Pfortaderast größer als der Rippendurchmesser dar, so wurde dies als normale Pfortaderentwicklung klassifiziert. Ein Pfortaderast mit einem Durchmesser von über 50 % des Rippendurchmessers wurde als partiell hypoplastisch beschrieben, ein Pfortaderdurchmesser unter 50 % galt als hypoplastisch (Stosic 2011).

3.4.11 Bestimmung des geblockten Shuntdurchmessers

Zur Messung des geblockten Shuntdurchmessers wurde, wenn nötig, erneut Kontrastmittel in die PA injiziert und der Ballon schrittweise abgelassen. Eine Aufzeichnung dieser Angiographie erfolgte mit 25 Bildern/Sekunde simultan in

beiden Ebenen. Beim ersten Kontrastfluss am Ballon vorbei wurde der Ballondurchmesser erfasst und als geblockter Shunt Durchmesser protokolliert. Notiert wurde der Wert, welcher den größeren Durchmesser widerspiegelte.

3.4.12 Coil-Auswahl

Aus einem 0,051 Inch Edelstahlfederstrang wurden stufenförmige Coils gefertigt (Tabelle 2). Um dem Coil ein Gewinde zu verleihen und ihn damit ablösbar zu machen, wurde das eine Ende des Federstranges auseinander gezogen. Passend dazu wurde das Ende des Federstranges des Führdrahtes (0,071 Inch) ebenfalls auseinander gezogen, so dass beide Teile gut miteinander verschraubt werden konnten. Gestreckt wurde der Coil mit Hilfe eines 0,019 Inch Edelstahldrahtes, welcher als Seele verwendet wurde. Durch die Verankerung von zahlreichen Polyesterfasern am Coil benötigte dieser einen Implantationskatheter mit einem Innenlumen von mindestens 0,088 Inch.

Es wurden insgesamt 5 Coil-Größen mit unterschiedlichen Maximaldurchmessern und Längen angefertigt (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht über die in der Studie verwendeten Coils mit Angabe der Windungsdurchmesser, der Windungsanzahl und der Gesamtlänge

Abkürzung	Windungsdurchmesser (mm)	Windungsanzahl	Coil-Länge (cm)
Coil-22/7	22 19 16 13 10 7	3 5 5 5 5 5	117
Coil-19/7	19 16 13 10 7	3 5 5 5 5	85
Coil-16/7	16 13 10 7	3 5 5 5	59
Coil-13/7	13 10 7	3 5 5	36
Coil-10/7	10 7	3 5	19

Anhand des geblockten Shuntdurchmessers wurde der Coil ausgewählt. Hierbei mussten die größten Windungen des Coils mindestens 1 mm größer sein als der geblockte Shuntdurchmesser.

3.4.13 Coil- Implantation

Ein 8 F Guidingkatheter^{ss} wurde in die Pfortader eingebracht und sein Sitz sowie die Integrität des Gefäßsystems durch Handangiographie geprüft. Nun erfolgte eine Bolusgabe von 100 IE/kg unfragmentiertem Heparin^{tt} über den Pfortaderkatheter und die kontinuierliche Gabe von 25 IE/kg/h Heparin intravenös mittels Perfusor^{uu}. Nach jeweils zehn Minuten wurde die ACT kontrolliert (Chun et al. 2011) und ggf. weitere Boli verabreicht, um eine ACT-Zeit von über 300 Sekunden zu erzielen. Der Coil wurde in etwa 5 ml unfragmentiertem Heparin getränkt und durch den 8 F Katheter implantiert. Die ersten ca. 5 Windungen wurden oberhalb des Shunts (pfortaderseitig) implantiert, gefolgt von weiteren Windungen unterhalb der Engstelle. Die Freisetzung erfolgte durch Abdrehen des Führungsdrahtes vom Gewinde des Coils.

Eine anschließende Handangiographie erfolgte durch den noch liegenden 8 F Guidingkatheter. Es wurde die Lage des Coils sowie ein retrograder Kontrastfluss über den Shunt beurteilt.

Zum Abschluss wurde der 8 F Ballon-Wedgekatheter mittels des 0,025 Inch Führungsdrahtes in derselben Lebervene wie vor der Implantation platziert und leicht geblockt. Der Lebervenen-Wedge-Druck wurde parallel zum Druck der VCCr der Herzfrequenz und dem systolischen arteriellen Blutdruck registriert.

Das Einführungsbesteck in der Vena jugularis wurde mittels Seldinger-Technik gegen einen 12 F dreilumigen zentralen Venenkatheter^{vv} getauscht. Um eine Blutung aus der Punktionsstelle zu verhindern, wurden zahlreiche Kompressen in einer Hautfaltendecknaht mit Druck auf die Punktionsstelle fixiert. Im Anschluss wurden die Kompressen mit jodhaltigem Desinfektionsmittel^{ww} getränkt.

^{ss} Vista Brite Tip, 8F, 55cm, MPA 1, REF 588-840P, Cordis Corporation, Miami Lakes, USA

^{tt} Heparin-Natrium, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

^{uu} Secura FT, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

^{vv} Arrow Howes 12 Fr., 16 cm, 3-Lumen, Teleflex Medical GmbH, Kernen, Deutschland

^{ww} Braunol, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

3.5 Nachsorge

3.5.1 Postoperative Überwachung

Nachdem die Tiere wieder eine spontane Atmung zeigten, wurde ein Kontrollultraschall durchgeführt, um sowohl den Sitz des Coils zu dokumentieren, als auch die Flussgeschwindigkeit in der Pfortader, der Vena cava caudalis und dem Shunt zu messen.

Alle Patienten wurden im Anschluss auf die Intensivstation gebracht, wo zunächst eine kontinuierliche Messung des zentralen Venendrucks, des nicht-invasiven arteriellen Blutdrucks, der Atemfrequenz, des Elektrokardiogramms und der perkutanen Sauerstoffsättigung mittels Monitor erfolgte. Die Patienten erhielten zunächst 10 ml/kg/h einer 1/3 Elektrolytlösung mit Kalium und Glukose und 2 ml/kg/h Hydroxyethylstärke (HES)^{xx}. Die Infusion wurde im weiteren Verlauf dem zentralen Venendruck angepasst.

Die erste zentralvenöse Blutgasanalyse wurde direkt nach dem Eintreffen der Tiere auf der Intensivstation durchgeführt. Im Anschluss wurde diese, abhängig vom Zustand des Patienten, innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff alle drei bis sechs Stunden wiederholt. Besonderes Augenmerk hierbei galt dem Blut-pH-Wert, dem Bicarbonatgehalt, der Hämoglobinkonzentration, dem Hämatokrit, den Elektrolyten (Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium), der Sauerstoffsättigung und dem Blutzuckergehalt. Das Gesamtprotein wurde mittels Refraktometer gemessen.

Tieren, die hierbei ein Gesamtprotein von unter 30 g/l aufwiesen, wurde ein fresh frozen Plasma (ca. 20 ml/kg) verabreicht. Ein Erythrozytenkonzentrat (ca. 10 ml/kg) wurde bei einem Hämoglobingehalt von unter 4,5 mmol/l transfundiert. War sowohl das Gesamteiweiß, als auch der Hämoglobingehalt erniedrigt, wurde eine Vollbluttransfusion (ca. 20 ml/kg) verabreicht.

Zudem wurde die Urinproduktion in den ersten Stunden nach der Intervention überwacht. Im Bedarfsfall wurde ein Furosemid^{yy} als Bolus mit 0,125 mg/kg i.v. verabreicht.

^{xx} Tetraspan 6%, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

^{yy} Dimazon 50 mg/ml; Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland

Alle Tiere erhielten für mindestens sieben Tage eine Doppelantibiose. Diese wurde, solange der zentralvenöse Katheter lag, intravenös verabreicht: Amoxicillin/Clavulansäure^{zz} in der Dosierung von dreimal täglich 20 mg/kg und Enrofloxacin^{aaa} in der Dosierung von zweimal täglich 5 mg/kg. Dieselben Dosierungen wurden im Anschluss p.o. weitergeführt.

Omeprazol^{bbb} wurde für die ersten Tage intravenös verabreicht in der Dosierung von 1 mg/kg einmal täglich. Die Therapie mit Lactulose wurde in derselben Dosierung wie vor dem Eingriff fortgesetzt.

Bereits am Abend nach der Intervention wurden die Tiere mit Leberdiätfutter angefüttert.

3.5.2 Postoperatives Heparin-Management

Die intraoperativ begonnene kontinuierliche, intravenöse Gabe von 25 IE/kg/h unfragmentiertem Heparin (s. Kapitel 3.4.13) wurde postoperativ angepasst, so dass die ACT-Zeit innerhalb von 6 - 12 Stunden die neue ACT-Sollzeit von 180 - 200 Sekunden erreichte. Im Anschluss wurde nach folgendem Plan vorgegangen (Tabelle 3):

Tabelle 3: Anpassung der Heparin-Dosierung abhängig von der ACT bei einem Richtwert von 180-200 Sekunden

	ACT-Zeit (Sek)	Bolus i.v. (in IE/kg)	Stopp (h)	Heparin-Dosis Anpassung (IE/kg/h)	Kontroll- zeit (h)
	<120	100		+ 5	3
	120-150	50		+ 2,5	3
	150-180	kein		+ 2,5	3
Richtwert	180-200	kein		konstant	6
	200-250	kein		- 2,5	3
	250-400	kein	1	- 5	3
	>400	kein	bis ACT <400	aus	2*

*ACT-Zeit mit Heparinase und Messung der Thrombozyten;

+ Hochstellen des DTIs um die angegebene Menge; - Runterstellen des DTIs um die angegebene Menge

^{zz} Amoclav i.v. 600mg, HEXAL AG, Holzkirchen, Deutschland

^{aaa} Baytril 2,5%, Bayer AG, Leverkusen, Deutschland

^{bbb} Omep 40 mg, HEXAL AG, Holzkirchen, Deutschland

Material und Methoden

Tägliche sonographische Asziteskontrollen bildeten den Ausschlag für den Sollwert der ACT-Zeit. Solange Aszites vorhanden war, wurde ein Wert von 180 - 200 Sekunden angestrebt. Unabhängig vom Auftreten von Aszites wurde dieser Wert über mindestens 24 Stunden nach Implantation beibehalten.

Im Anschluss erfolgte eine Reduzierung mit einem ACT-Sollwert von 150 - 180 Sekunden. Dieser wurde bis zum Abklingen des Aszites beibehalten, mindestens allerdings 24 Stunden.

Das Protokoll zur Anpassung der Heparin-Dosierung bei einem ACT-Sollwert von 150 - 180 ist in Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4: Anpassung der Heparin-Dosierung abhängig von der ACT bei einem Richtwert von 150-180 Sekunden

	ACT-Zeit (Sek)	Bolus i.v. (in IE/kg)	Stopp (h)	Heparin - Dosis Anpassung (IE/kg/h)	Kontrollzeit (h)
	<120	100		+ 5	3
	120-150	50		+ 2,5	3
Richtwert	150-180	kein		konstant	3
	180-200	kein		- 2,5	6
	200-400	kein	1	- 5	3
	>400	kein	bis ACT <400	Aus	2*

*ACT- Zeit mit Heparinase und Messung der Thrombozyten;

+ Hochstellen des DTIs um die angegebene Menge; - Runterstellen des DTIs um die angegebene Menge

Auf einen ACT-Sollwert von 150 - 180 Sekunden ohne Aszitesbildung erfolgte eine erneute Reduzierung der Perfusionsrate um 50 % für die nächsten 24 Stunden. Beim Ausbleiben von Aszites wurde die Heparintherapie gestoppt.

Nach Ende der Heparintherapie, wurde der ZVK im Hals gezogen und anschließend ein gekreuzter Halsverband auf der Punktionsstelle angebracht. Eine bakteriologische Untersuchung wurde von der ZVK-Spitze und der Spülflüssigkeit eingeleitet.

3.5.3 Ultraschall

Die tägliche ultraschallgestützte Asziteskontrolle wurde in Anlehnung an eine Publikation (Dinkel et al. 1984) semiquantitativ in drei Grade eingeteilt:

geringgradig (ggr.) = wenig sichtbare Flüssigkeit am kranialen Blasenpol, der linken Niere, zwischen Milz und Bauchwand oder zwischen den Leberlappen

mittelgradig (mgr.) = freie, flotierende Darmschlingen

hochgradig (hgr.) = erhöhte Abdominalspannung

Zusätzlich erfolgte an Tag zwei und Tag sieben neben der täglichen Asziteskontrolle eine Doppler-Sonographie der Pfortader, der Vena cava caudalis und des Shunts.

Die Auswertung der Dauer und des Schweregrads des Aszites erfolgte während der Heparintherapie.

3.5.4 Entlassung

Der frühestmögliche Zeitpunkt für eine Entlassung war am Tag sieben nach der Intervention. Voraussetzung hierfür war, dass die Tiere zu diesem Zeitpunkt keinen Aszites mehr hatten und die Heparintherapie nach oben genanntem Schema bereits beendet war.

Bis zur Kontrolluntersuchung nach drei Monaten erhielten alle Patienten weiterhin die Leberdiät sowie Omeprazol und Lactulose.

3.6 Kontrolluntersuchungen

Angestrebt wurden Kontrolluntersuchungen nach drei Monaten, einem Jahr, sowie zwei Jahre nach der Katheterintervention. Konnte bei einer der regulären Kontrolluntersuchungen ein funktioneller Verschluss detektiert werden, so wurde eine erneute Kontrolluntersuchung 12 Monate später angestrebt. Waren die Besitzer nicht gewillt den Patienten erneut vorzustellen, so erfolgte eine telefonische Befragung.

An den jeweiligen Kontrolltagen wurden alle Tiere nach einer Nahrungskarenz von mindestens zwölf Stunden vorgestellt. Neben einer Anamnese und klinischer

Untersuchung erfolgte eine sonographische Untersuchung des Abdomens mit Doppler-sonographischer Beurteilung der Pfortader, der Vena cava caudalis sowie des Shuntverschlusses. Es wurde eine Blutuntersuchung (Hämatologie, Blutchemie), eine Urinuntersuchung sowie ein Gallensäurenstimulationstest durchgeführt.

Der Gallensäurenstimulationstest erfolgte nach einer etablierten Methode (Center 1996; Bridger et al. 2008). Hierbei wurde die basale Serum-Gallensäurenkonzentration (GS-0) gemessen^{ccc}. Im Anschluss erfolgte eine orale Stimulation mittels kommerzieller Leberdiät^{ddd}. Hunde unter 10 kg bekamen einen Teelöffel, Hunde mit einem Körpergewicht über 10 kg bekamen einen Esslöffel voll Futter. Zwei Stunden nach oraler Stimulation wurde erneut die Serum-Gallensäurenkonzentration (GS-120) bestimmt. Als cut-off Werte für eine abnorme Leberfunktion wurde galt eine basale Gallensäurenkonzentration von 20 µmol/l und ein stimulierter Wert von 35 µmol/l (Bridger et al. 2008).

Der Ammoniumchlorid-Toleranztest wurde wie oben beschrieben (s. Kapitel 3.3.3) durchgeführt. Lag der 30-Minutenwert bei ≤ 100 µmol/l, so wurde zusätzlich ein 45-Minutenwert gemessen. Beim Vorliegen eines physiologischen basalen Ammoniakgehaltes (< 60 µmol/l) und eines negativen Ammoniumchlorid-Toleranztests (≤ 100 µmol/l) wurde den Besitzern geraten, eine angiographische Darstellung der Pfortader in Narkose durchführen zu lassen. Wenn noch nicht geschehen, wurden den Besitzern geraten, die Patienten im Anschluss von der Diät und den Medikamenten über einen Zeitraum von 4 Wochen zu entwöhnen.

Beim Vorliegen normaler basaler Ammoniakwerte (< 60 µmol/l), aber abnormer Toleranzwerte (≥ 100 µmol/l), wurde auf eine angiographische Darstellung verzichtet, und dem Besitzer eine schrittweise Reduktion des Diätfuttermittelanteils an der Tagesration, unter Berücksichtigung der Symptombefreiheit, angeraten.

Patienten, die einen erhöhten basalen Ammoniakwert (≥ 60 µmol/l) hatten, erhielten weiterhin die Leberdiät sowie die Medikamente Omeprazol und Lactulose in der üblichen Dosierung bis zur nächsten Kontrolluntersuchung.

In Fällen, in denen die Besitzer aufgrund der weiten Anreise nicht in unserer Klinik vorstellig werden wollten, wurde das von uns verwendete Point-of-care

^{ccc} Autoanalyser Cobas Mira Plus Hoffmann-LaRoche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland

^{ddd} l/d, Hills Pet Nutrition GmbH, Hamburg, Deutschland

Analysegerät^{eee} für die Durchführung des ATT an eine Tierklinik vor Ort versandt. Die Analyse der Gallensäuren erfolgte nach Übersendung im Studien-Labor.

3.7 Angiographie der Pfortader

3.7.1 Vorbereitungen zur Angiographie

Die Vorbereitung entspricht zum Großteil der des Ersteingriffs (s. 3.4). Zu diesem Zeitpunkt wurde allerdings nur ein kleines Fenster im Bereich der linken Vena jugularis geschoren.

Die Narkoseeinleitung erfolgte mittels intravenöser Injektion von 0,5 mg/kg Levomethadon sowie 0,05 mg/kg Acepromazin^{fff}. Zur antibiotischen Abdeckung erhielten alle Patienten Amoxicillin/Clavulansäure in der Dosierung von 20 mg/kg intravenös. Die Narkoseerhaltung und das Temperaturmanagement erfolgten wie bei der initialen Intervention beschrieben. Alle Tiere wurden auf dem Rücken der biplanen Durchleuchtungsanlage fixiert. Die intraoperative Narkoseüberwachung entsprach ebenfalls der bei der ersten Intervention. Alle Angiographien wurden sowohl in der dorso-ventralen als auch in der latero-lateralen Ebene aufgezeichnet.

3.7.2 Perkutane Punktion der Milzvene

Mittels Ultraschall^{ggg} wurde zunächst eine Milzvene dargestellt. Die anschließende ultraschallgestützte perkutane Punktion erfolgte mit einem speziellen Venenkatheter^{hhh}. Der Venenkatheter wurde unter sonographischer Kontrolle durch die Bauchdecke in das Milzgewebe eingeführt und bis in eine Milzvene vorgeschoben. Durch die Aspiration von Blut konnte die Lage des Venenkatheters in der Vene bestätigt werden. Im Anschluss erfolgte das Einbringen einer 4 F Schleuseⁱⁱⁱ über einen 0,035 Inch Draht. Durch die Schleuse konnte nun ein 0,018 Inch Draht^{jij}

^{eee} Ammoniak Checker II / Pocketchem BA 4140, ARKRAY Inc., Kyoto 604-8153, Japan

^{fff} Vetranquil 1%, SANOFI-CEVA, Düsseldorf, Deutschland

^{ggg} Nemio 30 oder Powervision 7000, Toshiba Medical Systems GmbH Deutschland, Neuss, Deutschland

^{hhh} Surflash Intravenous Catheter, 18 G, 51 mm, SR*FF1851, Terumo Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland

ⁱⁱⁱ Terumo Radiofocus Introducer II, 4 Fr., REF: RS*B40K10SQ, Terumo Europe N.V. Leuven, Belgien

^{jij} 0,018``ST FLEXY, Schneider, Bülach, Schweiz

bis in die Pfortader geschoben werden. Im Anschluss wurde über diesen Draht ein 4 F Angiographie-Katheter^{kkk} in der Pfortader platziert.

3.7.3 Punktion der Jejunalvene nach Laparotomie

Wenn bei einem Patienten ein abdomineller Eingriff (z.B. Kastration) geplant war, so wurde die Angiographie in diesem Zuge durchgeführt.

Nach erfolgter chirurgischer Inzision der Bauchdecke wurde hierfür ein Jejunalvene oder Milzvene mittels 20 G Venenverweilkatheter punktiert und eine 4 F Schleuseⁱⁱⁱ eingelegt. Über diesen Zugang konnte nun ein gerader 4 F Angiokatheter^{kkk} bis in die Pfortader gelegt werden. Nach der Angiographie wurde das entsprechende Gefäß ligiert.

3.7.4 Angiographie

Nachdem der entsprechende Katheter erfolgreich in der Pfortader platziert worden war, erfolgte eine Injektion von jodhaltigem Kontrastmittel mittels Handinjektion in einer Dosierung von 0,5 ml/kg.

Anhand der Angiographie wurde die Aufzweigung der intrahepatischen Pfortader, die Lage des Coils sowie der Grad des Restshunts ausgewertet.

Der Grad des Restshunts wurde, wie bereits in anderen Arbeiten (Stosic 2011) aus der Gießener Arbeitsgruppe beschrieben, wie folgt eingeteilt:

Grad 0 = kompletter Verschluss

Grad 1 = Lebervene hinter dem Shunt färbt sich geringer als die intrahepatischen Pfortaderäste

Grad 2 = Lebervene hinter dem Shunt färbt sich gleich wie die intrahepatischen Pfortaderäste

Grad 3 = Lebervene hinter dem Shunt färbt sich stärker als die intrahepatischen Pfortaderäste

^{kkk} AngiOptic Straight Flush Non-Braided, 4F, 65 cm, 6 Seitenlöcher, AngioDynamics Inc. Queensbury, USA

Zudem erfolgte eine Druckmessung in der Pfortader und parallel an der Vena jugularis. Zu diesem Zweck wurde zuvor in die linke Vena jugularis ein 18 G Venenverweilkatheter lege artis eingelegt.

Des Weiteren wurde auf eine Protrusion des Coils geachtet. Eine Protrusion wurde als solche gewertet, wenn sie neben dem durch den Shunt betroffenen Ast mindestens einen weiteren Pfortaderast betraf. Zudem wurde die Protrusion als partiell oder komplett bewertet.

3.7.5 Nachsorge

Im Anschluss an die Narkose wurden alle Tiere zum Aufwachen auf die Intensivstation verbracht und dort über Nacht überwacht. Hunde, die zuvor eine Milzvenenpunktion erhalten hatten, erhielten für die nächsten 12 Stunden einen Bauchverband. Neben regelmäßigen klinischen Kontrollen erhielten alle Hunde für die nächsten sechs Stunden 5 ml/kg Infusion^{III}.

Am Folgetag erfolgte vor der Entlassung eine erneute Sonographie des Abdomens, um Aszites oder Hämatome im Bereich der Milz ausschließen zu können.

3.8 Reintervention

Tieren, die nach 12 Monaten weiterhin klinische Symptome zeigten, oder nach 24 Monaten noch einen abnormen ATT ($> 100 \mu\text{mol/l}$) aufwiesen, wurde zu einer Reintervention geraten.

Die Vorbereitung und Anästhesie bei dieser Intervention entsprachen bis auf kleine Abweichungen denen der ersten Intervention.

Nachdem die Tiere in Rückenlage fixiert wurden, erfolgte die perkutane, ultraschallgestützte Punktion der Milzvene, das Einlegen einer 4 F Schleuse sowie eine Handangiographie (s. Kapitel 3.7.2).

Ein 4F Katheter^{mmm} wurde nun mit Hilfe eines Führungsdrahts (0,025 Inch) mit J-förmiger Spitzeⁿⁿⁿ im oder vor dem Shunt platziert. Im Anschluss erfolgte die

^{III} Sterofundin BG-5, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

^{mmm} Tempo 4, MP A1 (I) Angiographic Katheter 4F, 65cm, REF 451-406PO, Cordis Corporation, Bridgewater, USA

Implantation kommerzieller Tornado Coils^{ooo}. Diese normalerweise freien Coils wurden modifiziert und mit einem Führungssystem^{ppp} als ablösbare Coils über den 4 F Katheter implantiert. Zu Beginn des Eingriffs und nach jeweils zwei bis drei Coils erfolgte eine Druckmessung in der VCCr und PA sowie eine Handangiographie. Der Eingriff wurde beendet, wenn in der Angiographie kein oder maximal ein geringer Restshunt bestand oder der PA-Druck auf über 15 mmHg angestiegen war.

3.8.1 Postoperative Maßnahmen und Kontrolluntersuchungen

Die postoperativen Überwachungen und Kontrollen entsprachen denen der ersten Intervention. Abweichend davon erfolgte keine Enrofloxacin- und Heparintherapie. Alle Hunde erhielten für 12 Stunden einen Bauchverband.

Die Kontrolluntersuchungen nach Reintervention waren nach 3, 12 und 24 Monaten vorgesehen.

3.9 Begriffsbestimmungen

In Anlehnung an andere Arbeiten (Stosic 2011; Scheid 2012) aus der Gießener Arbeitsgruppe wurden für die Auswertung folgende Begriffsbestimmungen (Tabelle 5) benutzt:

ⁿⁿⁿ Radiofocus Guide Wire M, RF-PA25153M, TerumoEurope N.V., Leuven, Belgien

^{ooo} Tornado Embolization Coil 10/3mm, REF MWCE-35-10/3-Tornado, COOK Medical Inc., Bloomington, USA

^{ppp} PDA Closure Detachable Coil Delivery System, REF: TDS-110-PDA, Flipper 35, COOK medical Inc., Bloomington, USA

Tabelle 5: Begriffbestimmungen

Begriff	Definition
Major-Komplikationen	Tödliche oder lebensbedrohliche Ereignisse: - klinisch manifeste portale Hypertension - Magen-Darm-Blutungen - starke systemische Blutungen - Coil-Dislokationen nach dem Eingriff - Infektion des Coils - generalisierte Krampfanfälle
Minor-Komplikationen	Nicht lebensbedrohliche Ereignisse: - hochgradig Aszites ohne klinische Anzeichen einer portalen Hypertension - lokale Blutungen - Coil-Dislokationen während des Eingriffs - Coil-Protrusion - Infektionen bedingt durch den zentralen Venenkatheter
akuter Erfolg des Eingriffs	Durch den Coil induzierte Einengung des Shunts und das Überleben des Patienten bis mindestens einen Monat nach dem Eingriff
klinischer Erfolg	Ausbleiben von Anzeichen für ein hepatoencephales Syndrom bei normaler Fütterung und ohne Medikamente
funktioneller Verschluss	Vorliegen eines physiologischen basalen Ammoniakwertes ($< 60 \mu\text{mol/l}$) und eines Ammoniumchlorid-Toleranztests mit Werten $\leq 100 \mu\text{mol/l}$
Effektivitätsindex	Akut-Erfolgsrate (%) x funktionelle Verschlussrate (%) / 10000
Reopening	Vorliegen eines abnormalen Ammoniumchlorid-Toleranztests, nachdem bei einer vorhergehenden Untersuchung ein funktioneller Verschluss vorlag
Kompletter Verschluss	In einer Portographie bestätigter vollständiger Verschluss

3.10 Datenauswertung

Patienten, bei denen es zur vollständigen Coildislokation kam wurden die Daten von der zweiten Intervention ausgewertet.

Für die Analyse der Gefäßentwicklung der Pfortaderäste wurde die Summe aus den verschiedenen Entwicklungsgraden gebildet. So ergaben sich Werte zwischen 3 (3x Grad 1/4 = > 1+1+1) und 12 (3x Grad 4/4 = > 4+4+4). War die Gefäßentwicklung im geblockten Zustand aufgrund des Ballonkatheters in einem Ast nicht beurteilbar, so wurde der Pfortadergrad aus der ungeblockten Angiographie für den entsprechenden Ast herangezogen.

3.11 Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit einem speziellen Softwareprogramm^{qqq}. Mittels D'Agostino & Pearson omnibus Test wurden die stetigen Merkmale auf Normalverteilung überprüft, zudem erfolgte eine graphische Beurteilung in Form von Punktdiagrammen.

Die deskriptive Statistik umfasste die Häufigkeiten bei kategorischen Merkmalen oder den Median und dem Wertebereich bzw. den Mittelwert und die Standardabweichung bei den stetigen Daten. Weitere statistische Tests wurden unter Berücksichtigung der Normalverteilung durchgeführt. Bei einem Vergleich von zwei unverbundenen Gruppen wurde bei fehlender Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Für den Vergleich zwischen zwei unabhängigen und unverbundenen Gruppen wurde auf den Fischer's exact Test zurückgegriffen.

Die Korrelation zweier Merkmale erfolgte mittels Rangkorrelation nach *Pearson*.

Ein p-Wert $\leq 0,05$ galt als statistisch signifikant.

^{qqq} GraphPad Prism 5, GraphPad Software, Inc., San Diego, USA

4 Ergebnisse

Dieses Kapitel stellt die Ergebnisse der Studie nach dem Zeitpunkt ihrer Erhebung dar. Bei zwei Patienten kam es zur kompletten Coil-Dislokation (s. Kapitel 4.4.3.2) mit anschließender Coil-Entfernung und der Eingriff wurde mit zeitlichem Abstand erneut durchgeführt. Bei diesen sind die Daten von Erst- und Zweit-Intervention in den Tabellen angegeben, für die statistischen Berechnungen wurden die Daten der Zweit-Intervention genutzt.

4.1 Patientendaten

Das Alter der 47 Hunde bei Intervention lag zwischen 5 und 28 Monaten (Median: 9 Monate), das Körpergewicht lag zwischen 4,1 und 47,0 kg (MW $\pm$ SD: 20,81 $\pm$ 9,03 kg).

Am häufigsten war mit zehn Hunden der Golden Retriever (n = 10) vertreten, gefolgt vom Mischling (n = 9), Labrador Retriever (n = 5), dem Berner Sennenhund (n = 4) und dem Hoverwart (n = 4). Jeweils zwei Hunde gehörten der Rasse Australian Shepherd (n = 2) und Beagle (n = 2) an. Jeweils ein Hund gehörte der Rasse Barsoi (n = 1), Bearded Collie (n = 1), Berger de Pyrénées (n = 1), Bouvier de Flanders (n = 1), Cavalier King Charles Spaniel (n = 1), Dobermann (n = 1), Englischer Cockerspaniel (n = 1), Englischer Springerspaniel (n = 1), Irischer Wolfshund (n = 1), Irish Setter (n = 1) sowie Polski Owczarek Nizinny (n = 1) an.

Von den 47 Patienten waren zum Zeitpunkt der Intervention 23 Hunde unkastrierte Rüden, 22 unkastrierte Hündinnen und 2 kastrierte Hündinnen.

Nachfolgend eine detaillierte Auflistung der einzelnen Patientendaten (Tabelle 6).

Ergebnisse

Tabelle 6: Patientendaten

Nummer	Rasse	Geschlecht	Alter (Monaten)	Körpergewicht (kg)
1	Bouvier de Flanders	m	10	28,7
2	Mischling	w	7	14,3
3	Bearded Collie	w	7	13,9
4	Englischer Cockerspaniel	w	25	11,5
5	Mischling	m	11	31,2
6	Mischling	w	23	17
7	Berner Sennenhund	w	7	15,3
8	Hovawart	w	(21)* 26	(35)* 37,2
9	Mischling	w	13	26
10	Dobermann	m	14	26,4
11	Mischling	m	13	16
12	Golden Retriever	m	13	27
13	Beagle	m	10	8,9
14	Mischling	w	11	14,5
15	Australian Shepherd	m	7	12,4
16	Golden Retriever	m	7	18,3
17	Hovawart	m	16	35
18	Polski Owczarek Nizinny	m	8	11,8
19	Golden Retriever	m	13	33,2
20	Labrador Retriever	w	9	15,8
21	Hovawart	w	6	14,5
22	Golden Retriever	m	7	25,5
23	Golden Retriever	m	9	22,8
24	Barsoi	m	13	31,8
25	Golden Retriever	m	6	20,9
26	Berner Sennenhund	wk	23	33,8
27	Golden Retriever	m	6	26
28	Labrador Retriever	m	(13)* 18	(15)* 20,5
29	Hovawart	wk	28	33,7
30	Irischer Wolfshund	w	10	47
31	Berger de Pyrénées	w	9	8,5
32	Golden Retriever	m	5	15,8
33	Mischling	m	6	18,5
34	Beagle	w	6	6,4
35	Golden Retriever	w	8	22,4
36	Mischling	m	6	17,7
37	Australian Shepherd	m	11	24,7
38	Mischling	w	8	13,7
39	Labrador Retriever	w	10	15,7
40	Golden Retriever	w	18	27,7
41	Berner Sennenhund	m	13	26
42	Cavalier King Charles Spaniel	w	8	4,1
43	Berner Sennenhund	w	6	22,1
44	Labrador Retriever	w	6	13,2
45	Irish Setter	w	6	13

Ergebnisse

Nummer	Rasse	Geschlecht	Alter (Monaten)	Körpergewicht (kg)
46	Englischer Springespaniel	m	6	14,6
47	Labrador Retriever	w	7	23
Bereich			5 - 28	4,1 – 47
Median			9	18,5
MW ± SD				20,81 ± 9,03

* = Daten von der Erst-Intervention

4.2 Voruntersuchung

4.2.1 Anamnese

Die anamnestisch genannten klinischen Symptome wurden gruppiert und nach Organsystemen und Anzahl geordnet (Tabelle 7).

Tabelle 7: Klinische Symptome nach Vorbericht

Zentrales Nervensystem		Gastrointestinaltrakt		Urogenitaltrakt		Unspezifische Symptome	
Orientierungslosigkeit	17	Vomitus	21	Polydipsie/ Polyurie	25	Apathie	28
Drangwandern	15	Diarrhoe	15	Urinabsatzstörungen (Blasensteine/ Zystitis)	8	retardierter Entwicklungszustand	14
Krampfanfälle	12	Inappetenz	15			lange Nachschlafphase nach Narkose	6
Somnolenz	7	Salivation	10			Schwanken	6
Kreiswandern	6					rezidivierendes Fieber	5
Tremor	2					Unruhe	4
Koma	0					Aszites	1

Gemäß der Einteilung der Hepatoenzephalopathie (Rothuizen 1993) wurden 11 Tiere als Grad 1, 19 als Grad 2 und 17 als Grad 3 eingestuft.

Durch die diätetische und medikamentöse Stabilisierung trat bei allen Hunden eine klinische Besserung der Symptome ein. Zum Zeitpunkt der Intervention waren alle Hunde für die Besitzer frei von neurologischen Symptomen. Gastrointestinale Symptome verbesserten sich bei allen betroffenen Patienten, hingegen bestand die Polyurie/Polydipsie bei 17/25 (68 %) der Hunde weiterhin.

4.2.2 Blutuntersuchung

In Tabelle 8 und Tabelle 9 sind einige hämatologische und blutchemische Parameter aufgelistet, die vor dem interventionellen Verschluss des portosystemischen Shunts erhoben wurden.

In der Hämatologie konnte bei 9/47 Hunden eine erniedrigte Anzahl an Erythrozyten gefunden werden. Bei 5/47 Hunden war die Anzahl erhöht. Der berechnete Hämoglobingehalt der Erythrozyten war bei 37/47 Hunden erniedrigt. Der Hämatokrit lag bei 29/47 Hunden ebenfalls unter dem Referenzbereich. Das mittlere Erythrozytenvolumen lag bei 45/47 Hunden unterhalb des Referenzbereiches, ebenso war die mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration bei 44/47 erniedrigt. Die Thrombozytenzahl war bei 5/47 Hunden erniedrigt.

In der blutchemischen Untersuchung konnte bei 40/47 Hunden ein erniedrigtes Gesamtprotein gefunden werden. Bei 44/47 Hunden war zudem das Albumin erniedrigt. Alle Tiere, die ein erniedrigtes Gesamteiweiß aufwiesen, hatten zugleich auch eine Hypoalbuminämie. Der Harnstoff war bei 44/47 Hunden erniedrigt. Der Antithrombin III Wert lag lediglich bei 39/47 Patienten vor. Bei einem Hund war der AT III Wert erhöht, 16 Hunde wiesen einen erniedrigten Wert auf.

Der basale Ammoniakwert war bei allen 47 Hunden erhöht, die basalen Gallensäuren hingegen nur bei 46/47 Patienten.

Tabelle 8: Zelluläres Blutbild vor dem Verschluss des portosystemischen Shunts

Parameter Einheit Referenz Patient	RBC [T/l] 5,64 – 8,30	Hb [mmol/l] 8,06 – 12,21	HKT [l/l] 0,39 – 0,56	MCV [fl] 62,61 – 73,50	MCHC [mmol/l] 20,82 – 23,53	PLT [G/l] 150 - 500
1	7,53	5,9	0,35	46,6	17,22	315
2	9,39	8,5	0,45	48,3	18,95	171
3	5,34	5,5	0,29	53,7	19,29	111
4	8,27	7,8	0,42	50,3	19,1	156
5	7,19	7,1	0,38	53,4	18,8	256
6	7,59	8,9	0,45	59	20,07	254
7	7,01	6,7	0,4	56,6	17,04	298
8*	10,08	8,9	0,47	46,6	19,22	184
9	9,53	8,9	0,49	50,9	18,77	177
10	11,4	9,6	0,53	46,4	18,39	197
11	5,89	5,9	0,32	53,4	19,22	217
12	6,93	5,6	0,32	46	17,9	218
13	6,34	7,3	0,36	56,1	20,85	130
14	6,45	7,3	0,38	59,1	19,35	193

Ergebnisse

Parameter Einheit Referenz Patient	RBC [T/l] 5,64 – 8,30	Hb [mmol/l] 8,06 – 12,21	HKT [l/l] 0,39 – 0,56	MCV [fl] 62,61 – 73,50	MCHC [mmol/l] 20,82 – 23,53	PLT [G/l] 150 - 500
15	6,42	7,2	0,39	60,6	18,86	170
16	5,47	3,1	0,23	42,6	13,59	341
17	8,75	8,9	0,46	52,4	19,58	140
18	6,63	7,7	0,38	57	20,69	218
19	7,11	7,5	0,39	55,2	19,42	178
20	7,3	6,7	0,37	50	18,73	174
21	6,49	7,3	0,38	58,1	19,68	112
22	5,92	6	0,33	55,3	18,56	306
23	7,28	6,7	0,37	50,5	18,69	231
24	7,63	7,3	0,39	50,5	19,26	175
25	6,3	5,9	0,33	52,3	18,36	354
26	6,44	8,6	0,41	63,2	21,42	213
27	4,99	6,1	0,31	62,2	20,09	251
28*	7,32	7,2	0,41	55,4	18	364
29	7,01	7,9	0,4	56,9	20,1	198
30	6,9	4,8	0,28	40,6	17,48	242
31	6,52	7,4	0,37	56,4	20,65	218
32	4,74	5,2	0,28	58,9	19,01	370
33	4,49	4,6	0,25	54,5	18,89	337
34	6,79	6,3	0,35	51,5	18,14	277
35	5,66	7	0,36	64,3	19,4	205
36	5,6	6,2	0,33	58,9	18,95	173
37	7,09	7,4	0,39	55,1	19,41	202
38	7,05	7,1	0,38	53,4	19,26	191
39	5,63	4,7	0,26	46,8	18,1	371
40	7,59	8,5	0,44	57,4	19,74	207
41	7,15	8,9	0,44	60,8	20,98	196
42	5,14	5,9	0,3	58,4	20,16	145
43	5,45	5,2	0,29	53,2	18,36	314
44	6	5,5	0,31	51,2	18,23	336
45	6,08	6,3	0,34	56,2	18,6	234
46	6,25	6,7	0,36	57,9	18,79	225
47	8,58	8,7	0,45	51,8	19,87	223
Bereich	4,49 - 11,4	3,1 - 9,6	0,23 - 0,53	40,6 - 64,3	13,59 - 21,42	111 - 371
Median	6,79	7,1	0,37	54,5	19,01	217,0
MW ± SD		6,90 ± 1,40	0,369 ± 0,065	53,96 ± 5,26		229,1 ± 70,5

Hb = Hämoglobin; HKT = Hämatokrit; MCHC = mittlere Hämoglobinkonzentration; MCV = mittleres Erythrozyten Volumen; PLT = Thrombozyten; RBC = Erythrozyten; * = Blutwerte vor der Zweit-Intervention

Ergebnisse

Tabelle 9: Blutchemische Untersuchung und Antithrombin III vor dem Verschluss des portosystemischen Shunts

Parameter Einheit Referenz Patient	GP [g/l] 55,3 – 69,8	Alb [g/l] 29,6 – 37,0	HN [mmol/l] 3,30 – 9,82	NH ₃ -0 [μmol/l] < 60	GS-0 [μmol/l] < 20	AT III [%] 82 - 116
1	51,8	24,6	2,15	122	21	fehlt
2	48,4	21,8	1,04	147	54	fehlt
3	41,4	18,8	5,42	172	51	53
4	54	27,5	2,15	103	72	76
5	48,9	23,6	1,82	125	42	42
6	55,1	26,3	1,81	286	153	fehlt
7	45,7	22,1	2,41	286	198	41
8*	61,5	25,1	1,07	100	69	68
9	50,5	27	1,84	114	82	fehlt
10	50,5	24,6	2,43	146	210	99
11	47	16,4	1,85	245	72	59
12	60,5	23,5	1,38	93	153	86
13	50,3	26,8	2,05	112	37	109
14	57,8	26,5	1,82	237	32	fehlt
15	44	25,2	4,51	164	54	fehlt
16	53,7	23,3	1,87	74	10	63
17	53,9	25,6	1,93	60	119	61
18	54,9	26,4	2,67	182	57	106
19	59,7	28,1	1,02	79	200	79
20	45,7	21,7	2,46	105	35	71
21	51,5	24,5	2,07	107	36	72
22	49	24,1	1,66	66	110	88
23	53,6	27,4	2,71	87	101	96
24	47,6	21,5	2,3	174	157	91
25	49,7	22,7	1,45	115	27	83
26	59,9	29,8	2,34	107	177	100
27	42,2	21,7	2,07	102	112	75
28*	48,9	25,2	3,81	81	118	105
29	47,6	28,1	2	104	223	95
30	59,1	25,1	1,85	114	29	93
31	44,8	24,8	1,54	174	102	114
32	52,9	25,2	2,26	286	82	102
33	47,7	23,9	1,87	287 ^w	35	fehlt
34	44,1	21,5	1,4	131	111	53
35	47,8	26,9	3,01	287 ^w	47	98
36	44,1	23,4	1,22	178	91	106
37	44,9	25,5	2,28	106	75	83
38	53,6	26,1	1,46	120	150	74
39	46,6	25,2	1,94	160	53	90
40	54,8	26,8	1,35	187	74	fehlt
41	57,1	30,5	2,39	167	83	118
42	48,5	25,8	1,8	200	57	115
43	51,7	30,6	1,09	191	37	76

Ergebnisse

Parameter Einheit Referenz Patient	GP [g/l] 55,3 – 69,8	Alb [g/l] 29,6 – 37,0	HN [mmol/l] 3,30 – 9,82	NH ₃ -0 [μmol/l] < 60	GS-0 [μmol/l] < 20	AT III [%] 82 - 116
44	44,4	19,8	1,31	156	126	57
45	46,3	23,7	1,19	242	24	92
46	50,8	27,5	2,38	109	206	92
47	52,2	29,2	2,21	103	54	104
Bereich	41,4 - 61,5	16,4 - 30,6	1,02 - 5,42	60 - 287	10 - 223	41 - 118
Median	50,3	25,2	1,93	125	74	88
MW ± SD	50,57 ± 5,12	24,92 ± 2,90		150,9 ± 65,0	89,7 ± 57,8	84,2 ± 20,4

AT III = Antithrombin III; GP = Gesamtprotein; GS-0 = basale Gallensäuren; HN = Harnstoff; NH₃-0= basaler Ammoniak; ^w = Wert wurde angenommen, da oberhalb des Messbereiches; * = Blutwerte vor der zweiten Intervention

4.2.3 Sonographie

Ultrasonographisch wurde bei 100 % der Patienten ein intrahepatischer Lebershunt diagnostiziert. Diese Diagnose konnte im weiteren Verlauf mittels Angiographie bei allen Patienten bestätigt werden.

4.3 Katheterintervention

4.3.1 Angiographische Auswertung

Die Tabelle 10 zeigt die Rohdaten der angiographischen Auswertung.

Alle 47 Hunde hatten einen porto-hepatovenösen Shunt. Der Ursprung war der rechst-laterale (n = 6), der rechts-mediale (n = 18), der links-mediale (n = 16) bzw. der links-laterale (n = 7) Pfortaderast.

Als morphologische Besonderheit fiel bei 4 rechts-lateralen, 1 rechts-medialen, 2 links-medialen und 2 links-lateralen Shunts ein Verlauf mit einer 360° Schlaufe auf. Venovenöse Kollaterale waren bei einem links-medialen und 2 links-lateralen Shunts zu finden.

Ergebnisse

Tabelle 10: Angiographische Shuntmorphologie der einzelnen Patienten

Patient	PC/ PHV	Abgang Portalvenenast	Einmündung in die VCCA	Shuntverlauf	Shunt- Grad	Shunt ug (mm)	Shunt gb (mm)	Coil- Größe
1	PHV	rechts-lateral	rechts	rechts-lateraler Shunt mit 360° Schlaufe	3	13,0	16,6	19
2	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer Shunt (grade)	3	5,3	11,5	13
3	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer Shunt (mit Bogen)	3	7,6	11,3	13
4	PHV	rechts-lateral	rechts	rechts-lateraler Shunt mit 180° Schlaufe	3	8,0	9,1	13
5	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer Shunt mit kleiner Schlaufe und kurzer Lebervene	3	11,9	16,0	19
6	PHV	links-lateral	links	linksseitiger Shunt mit 180° Schlaufe und venovenösen Kollateralen aufgrund von Lebervenenstenose	3	8,1	11,3	13
7	PHV	links-medial	links	linksseitiger Shunt mit 360° Schlaufe	3	8,2	16,5	19
8	PHV	links-medial	links	linksseitiger, gerader Shunt	3	(8,0*) 9,2	(13,9*) 15,8	19
9	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer, gerader Shunt	3	9,9	14,9	16
10	PHV	links-medial	links	linksseitiger Shunt mit 360° Schlaufe	3	8,3	13,8	16
11	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer, gerader Shunt	3	9,1	15,2	19
12	PHV	links-medial	links	linksseitiger, medialer Shunt mit 180° Schlaufe	3	9,7	15,0	16
13	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer Shunt mit 90° Knick und Beule	3	4,0	6,6	10
14	PHV	rechts-lateral	rechts	rechts-lateraler Shunt mit 360° Schlaufe	3	5,7	13,2	16
15	PHV	links-medial	links	links-medialer Shunt mit 180° Bogen	3	4,5	11,5	13
16	PHV	rechts-lateral	rechts	rechtsseitiger Shunt mit 90° Schlaufe	3	7,4	12,5	16
17	PHV	links-medial	links	linksseitiger, kurzer Shunt mit Aussackung	3	10,9	15,9	19
18	PHV	links-medial	links	linksseitiger, medialer, kurzer Shunt	3	8,4	10,5	13
19	PHV	links-medial	links	linksseitiger, medialer Shunt	3	10,0	16,8	19
20	PHV	rechts-medial	rechts	rechtsseitiger, medialer, gerader Shunt	3	8,6	15,3	16
21	PHV	links-medial	links	linksseitig, kurzer, medialer Shunt	3	7,6	12,8	16
22	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer, gerader, kurzer Shunt	3	6,3	13,5	16
23	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer, gerader, kurzer Shunt	3	7,7	12,5	16
24	PHV	links-lateral	links	links-lateraler Shunt	3	10,8	15,5	19
25	PHV	links-medial	links	links-medialer Shunt	3	9,8	11,6	13
26	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer Shunt (Einnündung in deutlich dilatierte Lebervene)	3	10,2	12,8	16

Ergebnisse

Patient	PC/ PHV	Abgang Portalvenenast	Einmündung in die VCCa	Shuntverlauf	Shunt- Grad	Shunt ug (mm)	Shunt gb (mm)	Coil- Größe
27	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer, kurzer Shunt mit deutlicher Ausbeulung der Portalvene vor dem Shunt	3	7,4	11,2	13
28	PHV	links-medial	links	kurzer, gerader, linksseitiger Shunt	3	(8,3*) 8,5	(10,2*) 11,2	13
29	PHV	links-lateral	links	linksseitiger Shunt mit 360° Schlaufe zur dilatierten Lebervene mit Stenose vor Mündung in die Cava (zusätzlich venösen Kollateralen ausgehend von der Lebervene)	3	6,1	13,5	16
30	PHV	links-lateral	links	linksseitiger, gerader, lateraler Shunt	3	9,6	12,9	16
31	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer, gerader, kurzer Shunt	3	3,2	8,5	10
32	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer Shunt mit 90° Winkel zur Lebervene	3	9,0	11,7	13
33	PHV	rechts-lateral	rechts	rechts-lateraler Shunt mit 360° Schlaufe	3	8,3	12,5	16
34	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer, gerader, kurzer Shunt	3	6,9	9,9	13
35	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer, gerader, kurzer Shunt	3	7,6	13,2	16
36	PHV	rechts-lateral	rechts	rechts-lateraler Shunt mit 360° Schlaufe zur dilatierten Lebervene mit Stenose vor der Mündung in die Cava	3	11,8	13,9	16
37	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer Shunt mit 360° Schlaufe	3	10,5	14,5	16
38	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer, gerader, kurzer Shunt mit extrem kurzer Lebervene	3	5,3	14,1	16
39	PHV	links-medial	links	links-medialer Shunt mit dilatierter Lebervene und venösen Kollateralen	3	6,4	9,9	13
40	PHV	links-medial	links	links-medialer Shunt	3	6,9	11,6	13
41	PHV	links-lateral	links	links-lateraler Shunt	3	12,6	16,4	19
42	PHV	links-medial	links	links-medialer Shunt	3	3,8	7,5	10
43	PHV	links-lateral	links	links-lateraler Shunt mit 180° Schlaufe	3	6,6	11,7	13
44	PHV	rechts-medial	rechts	rechts-medialer Shunt mit kurzer Lebervene	3	5,9	11,8	13
45	PHV	links-lateral	links	linksseitiger Shunt mit 360° Schlaufe	3	10,1	12,4	16
46	PHV	links-medial	links	links-medialer Shunt	3	8,3	11,9	13
47	PHV	links-medial	links	links-medialer Shunt	3	5,7	11,2	13
Median (Bereich)						8,2 (3,2 – 13,0)	12,5 (6,6 – 16,8)	16 (10 – 19)
MW ± SD						8,1 ± 2,29	12,8 ± 2,41	

PC = porto-caval Shunt; PHV = porto-hepatovenöser Shunt; VCCa = Vena Cava caudalis; ug = ungeblockt; gb = geblockt; * = Daten von der Erst-Intervention

Ergebnisse

Tabelle 11: Pfortaderentwicklung und Shuntgrad der einzelnen Patienten

Patient	Grad der Pfortaderäste ungeblockt				Grad der Pfortaderäste geblockt				PA Hypoplasie
	RL-PA	RM-PA	L-PA	Summe	RL-PA	RM-PA	L-PA	Summe	
1	1	1	1	3	1	1	1	3	ja
2	2	1	1	4	4	4	4	12	partiell
3	1	2	2	5	3	3	4	10	ja
4	1	1	2	4	4	4	4	12	partiell
5	1	1	1	3	4	1	4	9	ja
6	3	2	1	6	4	4	3	11	partiell
7	1	1	1	3	4	4	1	9	ja
8	2	2	1	5	4	2	1	7	ja
9	1	1	1	3	3	1	1	5	Ja
10	3	2	1	6	4	4	3	11	ja
11	1	1	1	3	4	1	4	9	ja
12	1	2	1	4	2	3	1	6	ja
13	3	1	1	5	4	1	4	9	partiell
14	1	1	1	3	1	4	4	9	ja
15	2	2	1	5	4	4	1	9	ja
16	1	1	1	3	1	1	4	6	ja
17	3	2	1	6	4	4	1	9	ja
18	3	3	1	7	4	4	1	9	ja
19	3	1	1	5	4	3	1	8	ja
20	2	1	1	4	3	3	1	7	ja
21	1	1	1	3	1	1	1	3	ja
22	2	1	1	4	4	1	1	6	ja
23	1	1	1	3	4	1	4	9	ja
24	2	1	1	4	4	3	3	10	ja
25	2	1	1	4	4	4	1	9	ja
26	1	1	1	3	1	1	4	6	ja
27	1	1	1	3	4	1	4	9	ja

Ergebnisse

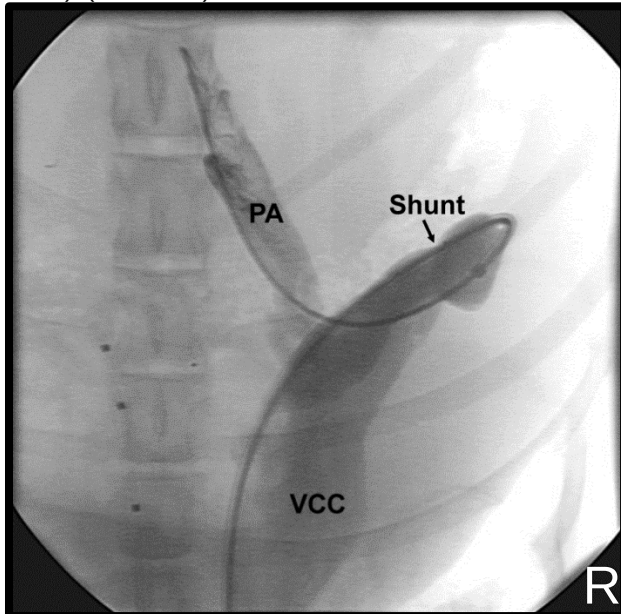
Patient	Grad der Pfortaderäste ungeblockt				Grad der Pfortaderäste geblockt				PA Hypoplasie
	RL-PA	RM-PA	L-PA	Summe	RL-PA	RM-PA	L-PA	Summe	
28	1	1	1	3	1	1	1	3	ja
29	1	1	1	3	4	4	1	9	ja
30	3	1	1	5	4	1	1	6	ja
31	1	1	2	4	1	1	4	6	partiell
32	1	1	1	3	3	1	3	7	ja
33	1	1	1	3	1	3	3	7	ja
34	1	1	1	3	1	1	4	6	ja
35	1	1	1	3	1	1	4	6	ja
36	1	2	3	6	1	2	4	7	ja
37	1	1	2	4	1	1	4	6	ja
38	1	1	1	3	3	1	1	5	ja
39	3	3	2	8	4	4	4	12	partiell
40	2	2	1	5	4	4	1	9	ja
41	1	1	1	3	2	1	1	4	ja
42	3	3	3	9	4	4	4	12	partiell
43	3	3	1	7	4	4	4	12	partiell
44	1	1	1	3	4	4	4	12	partiell
45	1	1	1	3	4	4	4	12	ja
46	1	3	3	7	4	4	4	12	ja
47	3	1	1	5	4	4	1	9	partiell
Bereich	1 - 3	1 - 3	1 - 3	3 - 9	1 - 4	1 - 4	1 - 4	3 - 12	
Median	1	1	1	4	4	3	3	9	

RL-PA = rechts-lateraler Ast; RM-PA = rechts-medialer Ast; L-PA = linker Ast; PA = Pfortader; gb = geblockt; * = Wert aus ungeblockter Angiographie übernommen

Ergebnisse

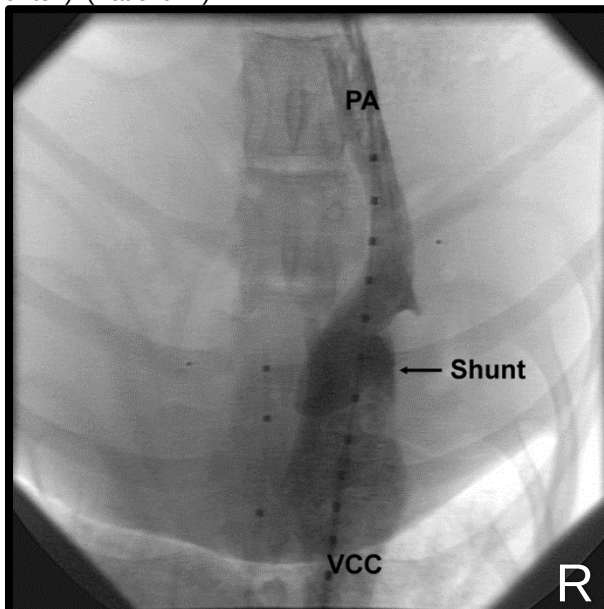
Die Abbildung 2 bis Abbildung 7 zeigen typische angiographische Bilder der Patienten.

Abbildung 2: Native Angiographie eines rechts-lateralen Shunts mit 360° Schlaufe. Ventrodorsale Projektion (Kopf unten). (Patient 33)



R = rechts; PA = Pfortader; VCC = Vena cava caudalis

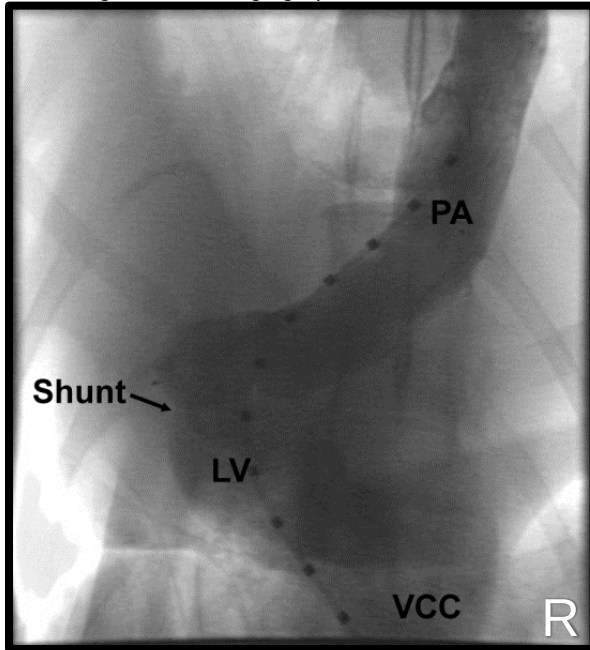
Abbildung 3: Native Angiographie eines geraden, kurzen rechts-medialen Shunts. Ventrodorsale Projektion (Kopf unten). (Patient 22)



R = rechts; PA = Pfortader; VCC = Vena cava caudalis

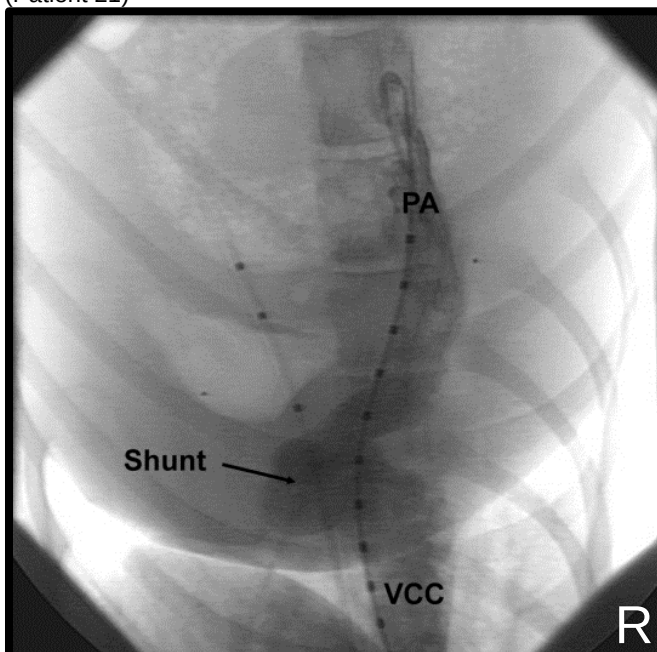
Ergebnisse

Abbildung 4: Native Angiographie eines links-lateralen Shunts. Ventrodorsale Projektion (Kopf unten). (Patient 24)



R = rechts; PA = Pfortader; VCC = Vena cava caudalis; LV = Lebervene

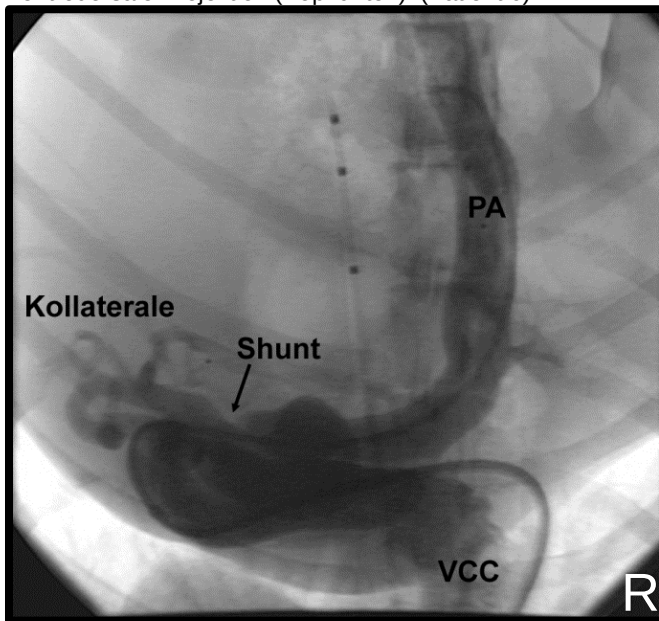
Abbildung 5: Native Angiographie eines links-medialen Shunts. Ventrodorsale Projektion (Kopf unten). (Patient 21)



Kopf unten; R = rechts; PA = Pfortader; VCC = Vena cava caudalis

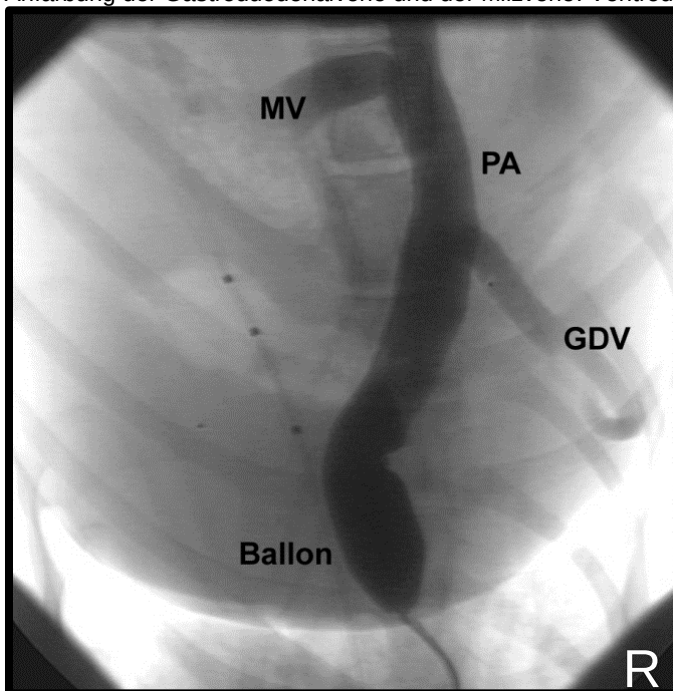
Ergebnisse

Abbildung 6: Native Angiographie eines links-lateralen Shunts mit 180° Schlaufe und venovenösen Kollateralen. Ventrodorsale Projektion (Kopf unten). (Patient 6)



R = rechts; PA = Pfortader; VCC = Vena cava caudalis

Abbildung 7: Geblockte Angiographie eines links-medialen Shunts mit 1/4 in allen PA Ästen und retrograder Anfärbung der Gastroduodenalvene und der Milzvene. Ventrodorsale Projektion (Kopf unten). (Patient 21)



R = rechts; PA = Pfortader; VCC = Vena cava caudalis;
GDV = Gastroduodenalvene; MV = Milzvene

Alle 47 Hunde wiesen mit einem Shuntgrad 3 den höchstmöglichen Shuntgrad auf.

Der Durchmesser des ungeblockten Shunts lag im Mittelwert bei $8,10 \pm 2,29$ mm (Bereich 3,2 – 13,0 mm). Für den geblockten Shunt Durchmesser lag der Mittelwert bei $12,8 \pm 2,41$ mm (Bereich 6,6 – 16,8 mm). Das Verhältnis von geblocktem zu ungeblocktem Durchmesser betrug im Median 1,55 (Bereich 1,14 – 2,66).

In der nativen Angiographie wurde der Grad der drei intrahepatischen Pfortaderäste bestimmt. Im Median lag dieser in allen drei Ästen bei Grad 1 (Bereich 1 – 3). Für die Summe der Pfortaderäste im ungeblockten Zustand ergab sich ein errechneter Median von 4 (Bereich: 3 – 9) (Tabelle 11).

In der geblockten Angiographie lag der Median aus der Summe der Pfortaderäste bei 9 (Bereich 3 – 12). Der rechts-laterale Pfortaderast lag im Median bei Grad 4 (Bereich 1 – 4), der rechts-mediale Ast im Median bei Grad 3 (Bereich 1 – 4) und der linke im Median bei Grad 3 (Bereich: 1 – 4).

37/47 Hunde hatten eine Hypoplasie der Pfortader, bei 10/47 Hunden wurde eine partielle Hypoplasie gefunden.

4.3.2 Druck- und hämodynamische Messwerte

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die einzelnen Messwerte des jeweiligen Patienten und deren statistische Kennzahlen.

Bei 46/47 Hunden wurde ein geblockter Pfortaderdruck von ≥ 16 mmHg und ein Druckanstieg von ≥ 8 mmHg gemessen. Lediglich 1/47 Hunden lag mit einem absoluten Pfortaderdruck von 13 mmHg knapp unterhalb der angegebenen Grenze. Allerdings zeigte dieser Hund, wie auch alle anderen Patienten, bei Blockade des Shunts einen Anstieg des geblockten Pfortaderdrucks im Vergleich zum ungeblockten Zustand von ≥ 8 mmHg, und erfüllte somit das Kriterium eines direkten Anzeichens einer portalen Hypertension.

Insgesamt wiesen 44/47 Hunde neben den Anzeichen einer direkten portalen Hypertension mindestens ein weiteres indirektes Anzeichen für eine portale Hypertension auf.

Ergebnisse

Als indirektes Anzeichen für eine portale Hypertension hatten 35/47 Hunde einen Druckabfall in der Vena cava cranialis von > 1 mmHg; 33/47 Hunde wiesen einen Anstieg der Herzfrequenz > 10 Schläge/Minute und 36/47 einen Blutdruckabfall von > 10 mmHg bei Blockade des Shunts auf.

Ergebnisse

Tabelle 12: Druck- und hämodynamische Messwerte der einzelnen Patienten

Patient	Druck PA [mmHg]			Druck VCC [mmHg]			Herzfrequenz [/min]			systolischer Blutdruck [mmHg]		
	ug	gb	gb – ug	ug	gb	gb – ug	ug	gb	gb – ug	ug	gb	gb - ug
1	2	44	42	2	-1	-3	100	128	28	97	71	-26
2	2	16	14	2	2	0	103	97	-6	112	108	-4
3	4	32	28	2	0	-2	142	158	16	97	84	-13
4	3	19	16	2	2	0	90	82	-8	83	85	2
5	4	44	40	2	0	-2	117	148	31	113	82	-31
6	2	20	18	2	0	-2	91	110	19	85	77	-8
7	6	30	24	2	-1	-3	118	140	22	85	83	-2
8	2	29	27	2	-2	-4	96	114	18	95	62	-33
9	2	38	36	2	0	-2	83	103	20	87	50	-37
10	2	27	25	2	0	-2	101	111	10	80	51	-29
11	2	31	29	2	1	-1	92	120	28	79	68	-11
12	6	32	26	2	0	-2	105	127	22	82	43	-39
13	2	17	15	2	-2	-4	92	113	21	79	35	-44
14	3	45	42	2	-1	-3	118	168	50	88	61	-27
15	4	28	24	2	0	-2	109	120	11	94	65	-29
16	3	44	41	2	0	-2	106	130	24	90	76	-14
17	3	21	18	2	0	-2	107	130	23	82	53	-29
18	3	28	25	2	0	-2	106	130	24	89	78	-11
19	2	31	29	2	1	-1	113	119	6	96	81	-15
20	4	34	30	2	0	-2	95	113	18	81	52	-29
21	3	31	28	2	-1	-3	98	180	82	92	53	-39
22	3	42	39	2	-1	-3	139	166	27	95	77	-18
23	2	27	25	2	0	-2	109	128	19	76	50	-26
24	3	18	15	2	1	-1	106	119	13	95	68	-27
25	3	32	29	2	1	-1	105	131	26	97	74	-23
26	3	32	29	2	-1	-3	97	93	-4	123	84	-39

Ergebnisse

Patient	Druck PA [mmHg]			Druck VCC [mmHg]			Herzfrequenz [min]			systolischer Blutdruck [mmHg]			
	ug	gb	gb – ug	ug	gb	gb – ug	ug	gb	gb – ug	ug	gb	gb – ug	gb - ug
27	4	31	27	2	1	-1	99	111	12	100	91	-9	-9
28	4	25	21	2	0	-2	125	125	0	82	38	-44	-44
29	7	25	18	2	0	-2	111	107	-4	109	100	-9	-9
30	4	31	27	2	1	-1	91	106	15	89	78	-11	-11
31	3	34	31	2	-1	-3	67	107	40	96	86	-10	-10
32	3	39	36	2	0	-2	97	144	47	92	60	-32	-32
33	3	42	39	2	-2	-4	104	106	2	88	74	-14	-14
34	2	23	21	2	-1	-3	114	146	32	132	76	-56	-56
35	2	40	38	2	0	-2	111	128	17	98	62	-36	-36
36	2	34	32	2	-1	-3	107	131	24	97	83	-14	-14
37	2	42	40	2	1	-1	103	102	-1	89	76	-13	-13
38	6	41	35	2	-1	-3	129	150	21	118	93	-25	-25
39	6	19	13	2	2	0	112	120	8	88	83	-5	-5
40	2	31	29	2	0	-2	96	127	31	82	49	-33	-33
41	4	25	21	2	0	-2	101	118	17	118	81	-37	-37
42	5	18	13	2	0	-2	103	101	-2	80	69	-11	-11
43	3	21	18	2	0	-2	107	128	21	90	95	5	5
44	3	13	10	2	2	0	110	106	-4	72	74	2	2
45	3	39	36	2	0	-2	110	115	5	91	77	-14	-14
46	8	27	19	2	1	-1	125	159	34	75	59	-16	-16
47	6	18	12	2	0	-2	123	129	6	77	78	1	1
Bereich	2 - 8	13 - 45	10 - 42	2 - 2	-2 - 2	-4 - 0	67 – 142	82 - 180	-8 - 82	72 - 132	35 - 108	-56 - 5	-56 - 5
Median	3	31	27	2	0	-2	106	120	19	90	76	-18	-18
MW ±		30,0 ± 8,7	26,6 ± 9,1		0 ± 1	-2 ± 1	106,0 ± 13,6	124,3 ± 20,6			71,3 ± 16,2	-20,9 ± 14,3	-20,9 ± 14,3
SD													

ug = ungeblockt; gb = geblockt; PA = Pfortader; VCC = Vena cava caudalis

Ergebnisse

Vergleicht man den absoluten geblockten Pfortaderdruck und die Ausbildung der Pfortader (Abbildung 8), so fällt auf, dass Patienten mit einer Pfortaderhypoplasie signifikant (Median 31 mmHg; Bereich 18 – 45 mmHg; $P < 0,0001$; Mann-Whitney-U Test) höhere absolute Werte des Pfortaderdrucks aufwiesen als Patienten mit einer partiellen Hypoplasie (Median 18,5 mmHg; Bereich 13 – 34 mmHg).

Des Weiteren korreliert der geblockte Pfortaderdruck signifikant mit der Summe der Pfortadergrade ($P = 0.0001$; $R = -0,5291$; Pearson-Korrelation; Abbildung 9).

Abbildung 8: Pfortaderdruck und Pfortaderhypoplasie

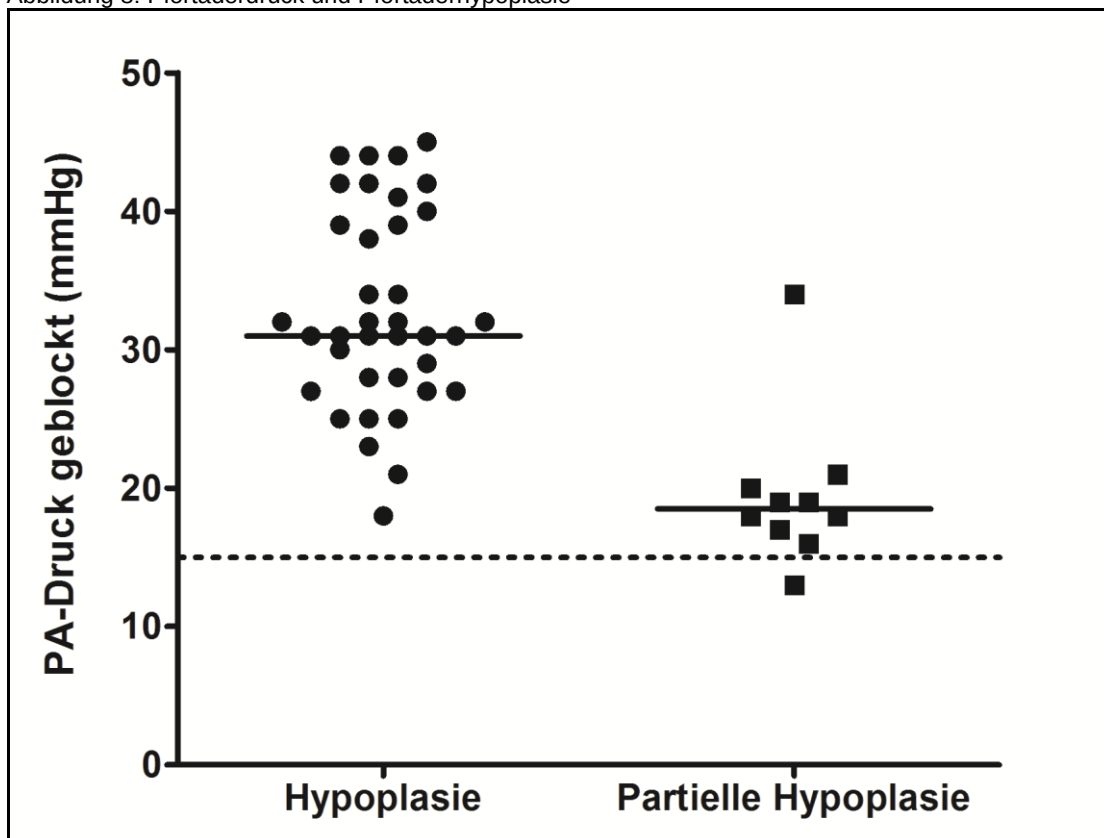
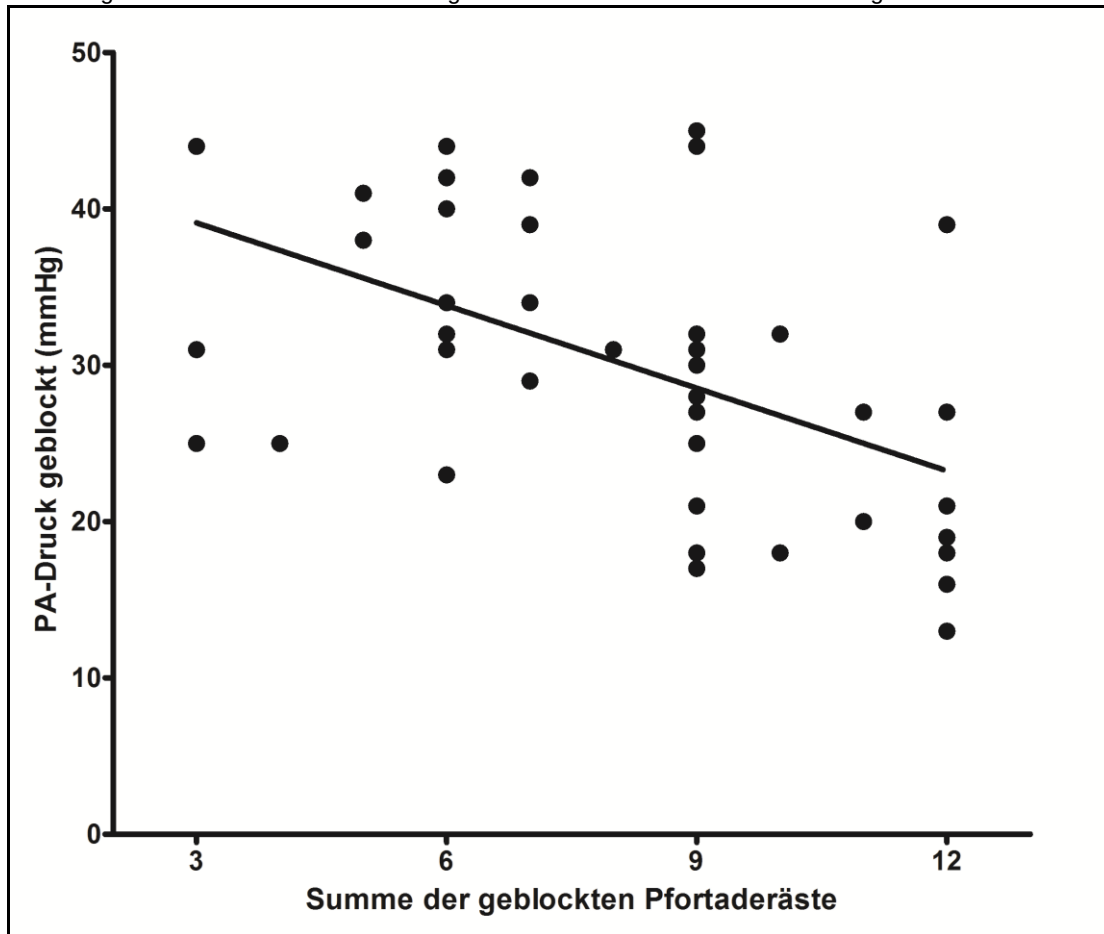


Abbildung 9: Summation des Grades der geblockten PA-Äste in Relation zu dem geblockten Pfortaderdruck



4.3.3 Coil-Auswahl

Bei Patient 20 konnte der anhand der Messwerte angedachte 19er Coil aufgrund der Menge des Materials und der Morphologie des Shunts nicht platziert werden, daher wurde auf einen 16er Coil gewechselt.

Patient 8 erhielt zum Zeitpunkt der ersten Intervention einen 16er Coil. In der zweiten Intervention wurde ein 19er Coil implantiert.

Hieraus ergab sich, dass final dreimal ein 10er Coil implantiert wurde, siebzehnmal ein 13er Coil, achtzehnmal ein 16er Coil und neunmal ein 19er Coil.

4.3.4 Lebervenen-Wedge-Druck

Zum Abschluss der Intervention wurde nach erfolgreicher Implantation des Coils bei 39/47 Patienten der Lebervenen-Wedge-Druck gemessen. Dieser lag im Mittelwert bei $8,5 \pm 2,7$ mmHg (Bereich 3 - 13 mmHg). Außerdem wurde parallel der Druck in

Ergebnisse

der Vena cava cranialis aufgezeichnet. So konnte der Druckgradient zwischen der Pfortader und der Vena cava berechnet werden. Dieser lag nach der Intervention im Median bei $6,9 \pm 2,9$ mmHg (Bereich 2 - 14 mmHg).

4.3.5 Heparintherapie

Der Ausgangswert der gemessenen ACT-Zeit lag im Bereich zwischen 101 und 147 Sekunden (Median 121).

Tabelle 13: Überblick über Heparintherapie

	ACT-Ausgangswert (sek)	Anzahl der Heparin Boli (100 IE/kg) bis zur Coilimplantation	ACT-Zeit zum Zeitpunkt der Coil-implantation (sek)	Maximale Infusionsrate Heparin IE/kg/h	Dauer der Heparintherapie (Tage)
Median	121	2	462	37,5	5
Bereich	101 - 147	1 - 3	305 - 999	25- 82,5	3 - 12

Die Anzahl der benötigten Heparininjektionen bis zur Coilimplantation mit je 100 IE/kg KGW lag zwischen 1 und 3 Injektionen (Median 2), um in den Zielbereich der ACT (> 300 sek) zu gelangen.

Zum Zeitpunkt der Coilimplantation lag die ACT im Median bei 462 Sekunden (Bereich 305 – 999).

Um die ACT in dem gewünschten Bereich von 180 – 200 Sekunden zu halten, waren zwischen 25 bis 82,5 IE/kg KGW und Stunde nötig. Der Median lag bei 37,5 IE Heparin pro kg Körpergewicht und Stunde.

Bei 20/47 Hunden konnte der ACT-Sollwert bereits nach 24 Stunden auf einen Richtwert von 150 - 180 Sekunden reduziert werden. Bei weiteren 8/27 der verbleibenden Patienten wurde der Richtwert am Tag 2 nach der Operation gesenkt. Bei den restlichen 19 Patienten konnte eine Absenkung des Richtwertes des ACT-Sollwertes zwischen dem Tag 3 und Tag 9 nach der Operation erfolgen.

Die Minimaldauer bei dem in unserer Studie angewandten Heparinmanagement lag bei 3 Tagen. Dieser Zeitraum konnte bei 6/47 Patienten eingehalten werden. Im Median erhielten die Patienten über eine Dauer von 5 Tagen (Bereich 3 – 12 Tage) Heparin.

4.4 Komplikationen

Im folgenden Kapitel werden die Komplikationen nach Zeitpunkt des Auftretens in intraoperative und postoperative Komplikationen unterteilt. Zudem erfolgt eine Unterteilung anhand des Schweregrades in Major- und Minor-Komplikationen.

4.4.1 Überblick über die Komplikationen

Bei 20/47 Patienten (43 %) verliefen der Eingriff und die postoperative Phase vollkommen komplikationsfrei.

16/47 Patienten (34 %) entwickelten potentiell lebensbedrohliche, sogenannte Major-Komplikationen. Bei 15/47 (32 %) konnte ein Zusammenhang mit der Intervention hergestellt werden; all diese Patienten konnten erfolgreich therapiert werden, keiner dieser Hunde verstarb oder erlitt Spätfolgen. Ein Patient (2 %) verstarb an einer Ursache, die nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Intervention stand (s. unten).

Zehn Patienten mit einer Major-Komplikation wiesen zusätzlich auch Minor-Komplikationen auf. Insgesamt konnte bei 21/47 Patienten (45 %) eine nicht lebensbedrohliche, sogenannte Minor-Komplikation, festgestellt werden. Vier dieser Patienten wiesen dabei mehr als eine Minor-Komplikation auf.

Tabelle 14: Überblick über die Komplikationen

Major-Komplikationen		Minor-Komplikationen	
Todesfälle	n = 1	Coil Protrusion in die Vena cava	n = 1
Coil-Dislokation nach dem Eingriff	n = 3	Coil Protrusion in die Pfortader	n = 1
Magen-Darm-Blutungen	n = 5	hochgradig Aszites	n = 8
starke Blutung (Abdomen, Thorax, Nase)	n = 4	leichte Blutung (ZVK, subkutan, Nase)	n = 8
Krampfanfälle	n = 3	Keimbesiedlung am ZVK	n = 12

4.4.2 Intraoperative Komplikationen

4.4.2.1 Protrusion des Coils

Bei Patient 23 ragte ein Teil des Coils in die VCC und führte zur Flussbehinderung, daher wurde ein selbstexpandierender Stent^{rrr} unterhalb der Lebervene in die Vena cava caudalis implantiert.

Bei Patient 20 war der Pfortaderast oberhalb des Shunts sehr klein, so dass der anhand der Shunt-Dimension angedachte 19er Coil auf einen 16er Coil gewechselt wurde, und selbst dieser zeigte eine leichte Protrusion der großen Windungen in den Pfortaderstamm.

4.4.3 Postoperative Komplikationen

4.4.3.1 Todesfälle (n = 1)

Bis zur Wochenkontrolle verlief der stationäre Aufenthalt von Patient 23 komplikationslos. In der Nacht vom 7. auf den 8. Tag nach der Intervention entwickelte der Hund blutiges Erbrechen und eine Hypothermie. Unter einer initialen Stabilisierung verbesserte sich sein Zustand kurzfristig. Drei Stunden später entwickelte der Patient plötzlich eine Bradykardie und letztlich einen Herzkreislaufstilland. Die sofort eingeleiteten Reanimationsmaßnahmen verliefen erfolglos. Die anschließende Sektion und pathohistologische Untersuchung ergab den Verdacht auf eine partielle Magendrehung mit Schock als Todesursache. Der Coil war nur partiell mit Thrombusmaterial versehen und weiterhin durchgängig. Das Thrombusmaterial am Stent befand sich lediglich an den Stentmaschen. Als weiterer Befund fiel ein Hydrocephalus internus auf.

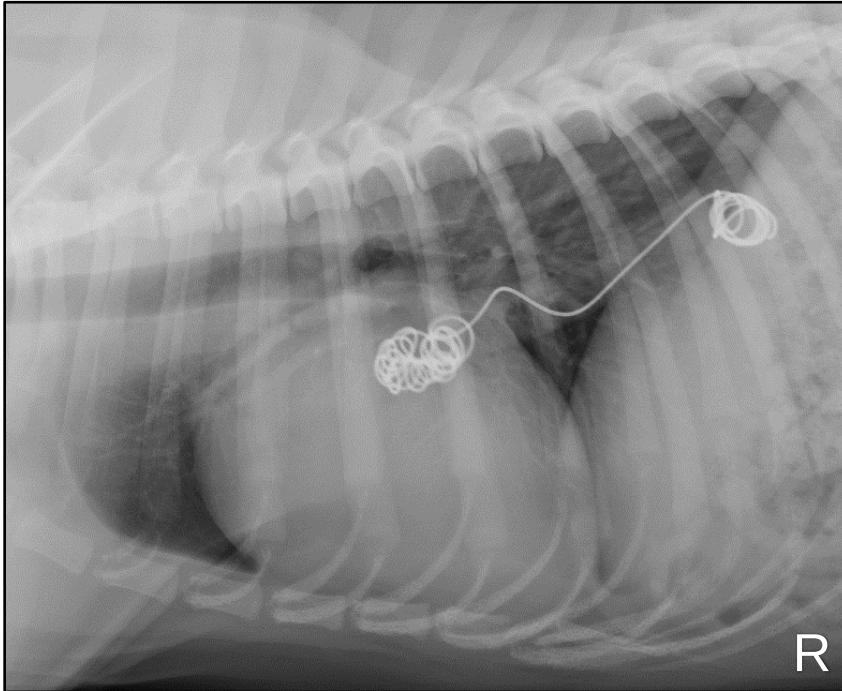
4.4.3.2 Coildislokation (n = 3)

Postoperativ zeigte ein Patient eine partielle und 2 Patienten eine komplette Coil-Dislokation; alle drei wurden erfolgreich interventionell behandelt.

^{rrr} Boston Scientific Wallstent 20x40 UPN H965404300, Boston Scientific Medizintechnik GmbH

Patient 5 zeigte bei der Wochenkontrolle im Röntgenbild (Abbildung 10) eine teilweise Dislozierung des Coils bis in den rechten Vorhof. Die größten Windungen lagen weiterhin oberhalb des Shunts.

Abbildung 10: Latero-laterale Röntgenaufnahme mit partieller Dislokation des Coils über die Vena cava caudalis in den rechten Vorhof (Patient 5)



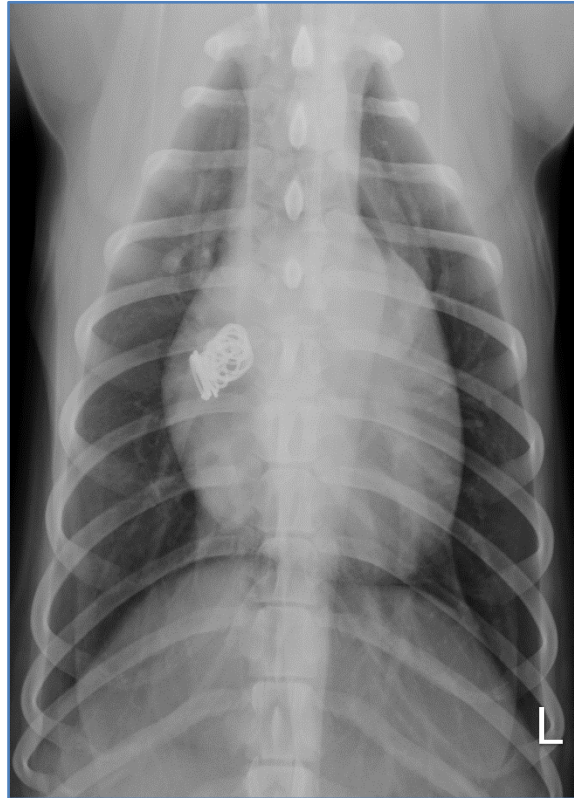
R = rechts anliegende Aufnahme

Es wurde eine Replatzierung der dislozierten Coilwindungen durchgeführt, indem das Schraubende im Bereich des rechten Vorhofs mit einer 7 F Biopsiezange gegriffen und in ein 11 F Mullins zurückgezogen wurde. Da die großen Windungen oberhalb des Shunts fixiert waren, wurden die kleinen Windungen über das Mullins eng zusammen und tief in der Lebervene implantiert. Der Eingriff verlief komplikationslos.

Ursächlich für die partielle Dislokation beim Erst-Eingriff war die lose Coil-Konfiguration in einer extrem weiten Lebervene.

Der Patient 8 fiel 24 h nach der Intervention mit einer Tachypnoe auf. Im Röntgenbild des Thorax zeigte sich eine Dislokation des Coils in die rechte Pulmonalarterie (Abbildung 11).

Abbildung 11: Dorso-ventrale Röntgenaufnahme mit disloziertem Coil in der rechten Pulmonalarterie (Patient 8)



L = links

Über einen perkutanen Zugang zur rechten Femoralvene wurde eine 11 F Mullinsschleuse in der Pulmonalarterie positioniert und der Coil mittels Snare^{SSS} gefangen und komplett entfernt. Der Hund erholte sich gut ohne weitere Komplikationen.

Eine zweite Intervention erfolgte fünf Monate später. Bei dieser Intervention wurde statt des zuvor verwendeten 16er ein 19er Coil implantiert, da der Shuntdurchmesser im geblockten Zustand größer gemessen wurde als zuvor. Im weiteren Verlauf traten keine Komplikationen auf.

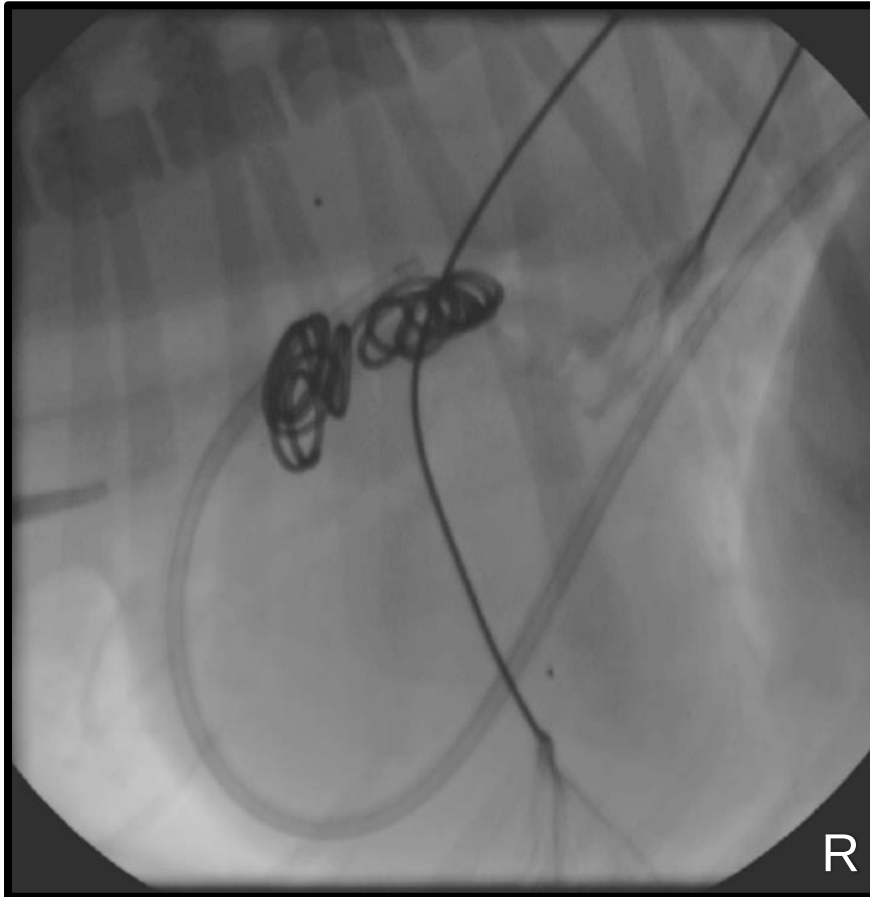
Bei der retrospektiven Auswertung des Bildmaterials wurde festgestellt, dass beim Ersteingriff nicht der Shunt selbst sondern eine Engstelle im linken Pfortaderast gemessen wurde.

Patient 28 entwickelte 12 Stunden nach der Intervention eine Tachypnoe in Folge einer Coil-Dislokation. Die großen Windungen lagen im Bereich der linken

^{SSS} ONESnare 10 mm Catalog Number ONE1000, Merit Medical GmbH Eschborn

Pulmonalarterie, die kleinen Windungen im Bereich der rechten Pulmonalarterie (Abbildung 12).

Abbildung 12: Latero-laterale Aufnahme des dislozierten Coils in der Pulmonalarterie während der Durchleuchtung (Kopf links) (Patient 28)



R = rechts anliegende Aufnahme

In die Vena femoralis wurde eine 11 F Mullins-Schleuse gelegt. Mit einer Fangschlinge gelang es den Coil zu fassen und zurückzuziehen. Dabei hängte sich der Coil im Seitenast der linken Pulmonalarterie fest. Beim Entfernen des Coils wurde die Wand des Seitenastes in der Lunge perforiert. Die Perforation wurde mit zwei Tornado Coils^{†††} verschlossen. Die Blutung konnte dadurch zum Stillstand gebracht werden. Aufgrund des Blutverlustes erhielt der Patient noch während des Eingriffs ein Erythrozytenkonzentrat und eine Vollbluttransfusion.

Eine erneute Intervention erfolgte fünf Monate später. Bei diesem Eingriff wurde die gleiche Coilgröße verwendet, lediglich die Position des Coils wurde verändert. Die

^{†††} Tornado Embolization Coil 10/3mm, REF MWCE-35-10/3-Tornado, COOK Medical Inc., Bloomington, USA

Intervention verlief komplikationslos, in der postoperativen Phase entwickelte der Patient lediglich Aszites.

Die erneute Analyse des Bildmaterials des Erst-Eingriffs zeigte, dass nur eine Windung des Coils oberhalb der Shunts gelegen hatte.

4.4.3.3 Blutungen in den Magen-Darm-Trakt

Blutungen in den Magen-Darm-Trakt fanden sich bei 5 Hunden.

Je 2 Hunde zeigten blutigen Durchfall (Patient 3 an Tag 2 und Patient 21 an Tag 5) oder Meläna (Patient 15 an Tag 2 und Patient 11 an Tag 7); bei allen bestand hgr. Aszites am Tag der Symptomatik (n = 3) oder in den Tagen zuvor (n = 1). Die ACT Zeiten befanden sich bei allen 4 Patienten in dem jeweiligen Sollwert. Alle 4 Patienten benötigten eine Bluttransfusion.

Ein Hund (Patient 12) zeigte am Tag 3 einmalig Meläna, in den Tagen zuvor bestand maximal ggr. Aszites und kein sonstiger Hinweis auf einen portalen Hochdruck. Die ACT Zeiten befanden sich im Sollbereich (160 - 180 Sekunden). Eine Bluttransfusion war nicht notwendig.

4.4.3.4 Starke Blutungen

Insgesamt 4 Patienten zeigten eine starke Blutung, welche jeweils mit einer Transfusion behandelt werden mussten. Zweimal handelte es sich um spontanes Nasenbluten und je einmal um eine vermutlich traumatisch induzierte abdominale bzw. thorakale Blutung.

Patient 20 entwickelte 15 Stunden nach der Intervention spontan starkes Nasenbluten rechtsseitig. Die aktuelle ACT-Zeit lag zu diesem Zeitpunkt erstmalig mit 200 Sekunden knapp in der angestrebten Sollzeit von 180 – 200 Sekunden, beide Messungen zuvor lagen oberhalb (216 und 208 sek) der Sollzeit. Die Thrombozyten waren zu diesem Zeitpunkt mit 82.000 G/L leicht erniedrigt. Die Heparintherapie wurde für 30 Minuten gestoppt, und danach mit einer um 20 % reduzierten Dosis fortgeführt. Die Blutung kam selbstständig zum Stehen, die nächste ACT-Zeit lag bei 188 Sekunden und die Heparintherapie konnte nach Plan fortgeführt werden. Aufgrund eines intranasalen Koagels entwickelte der Patient einen Stridor und wurde

inhalativ abschwellend behandelt. Zudem erhielt der Hund aufgrund seines Blutverlustes und der Thrombopenie eine Vollbluttransfusion.

Der Patient 29 entwickelte 3 Stunden nach dem Eingriff spontan starke Epistaxis linksseitig. Zu diesem Zeitpunkt lag die gemessene ACT-Zeit bei 452 Sekunden. Der Heparin-Dauertropf wurde daraufhin für 2 Stunden gestoppt, bis die ACT-Zeit bei 200 Sekunden angelangt war. Die starke Blutung kam darunter zum Stehen. Am Abend erhielt der Patient aufgrund eines Abfalls des Gesamteiweißes eine Plasmatransfusion, am Folgetag benötigte er ein Erythrozytenkonzentrat. Über den folgenden Tag traten mehrfach kleinere spontane Blutungen aus dem linken Nasenloch auf, meist ausgelöst durch vermehrtes Rückwärtsniesen, ohne dass die Heparintherapie angepasst werden musste. Bereits 24 h nach Eingriff konnte die ACT-Sollzeit auf 150 - 180 Sekunden reduziert werden, danach trat kein Nasenbluten mehr auf.

Patient 39 zeigte bereits 24 Stunden nach Eingriff eine Tachykardie (170/min) und einen deutlichen Hämatokritabfall bei gleichzeitigem mgr. Aszites, so dass ein Erythrozytenkonzentrat verabreicht wurde. Die ACT-Zeit lag zu diesem Zeitpunkt bei 171 Sekunden und die Thrombozytenzahl bei 77.000 G/L. Nach weiteren 24 h war der Patient erneut transfusionsbedürftig, offensichtliche Blutungen lagen nicht vor. Die Menge des Aszites war unverändert. Am 3. Tag nach Eingriff war der Patient klinisch stabil, der Aszites war unverändert mittelgradig vorhanden. Am Tag 4 zeigte der Patient blasse Schleimhäute und eine Tachykardie, der Aszites war weiterhin mittelgradig. Die letzte Messung der ACT-Zeit war mit 182 Sekunden am unteren Sollwert, die aktuelle bei gleicher Heparindosis mit 232 Sekunden leicht verlängert. Die Thrombozytenzahl lag bei 17.000 G/L. Nach Vollbluttransfusion kam die ACT bei unveränderter Heparindosis erneut in die Nähe des Sollbereiches (178 sek). Da sich die Herzfrequenz nicht normalisierte, wurde nach Stoppen der Heparintherapie und Gabe von 1 ml Protamin ein Abdominalkatheter gelegt. Die Ergussanalyse sprach für eine akute Einblutung. Etwa 4 Liter Abdominalerguss wurden mittels Cell Savers aufgearbeitet, und die gewaschenen Erythrozyten retransfundiert. Der Patient erhielt außerdem 4 Flaschen Humanalbumin. Es bildete sich über die nächsten 8 Stunden kein erneuter Aszites, daher wurde nach insgesamt 9 h der Heparin-Dauertropf erneut gestartet. Die neue ACT-Sollzeit lag bei 150 – 180 Sekunden. Im weiteren Verlauf traten keine weiteren Komplikationen mehr auf.

Der Patient 45 fiel an Tag 4 nach Eingriff mit einer Tachypnoe auf. Weitere Untersuchungen zeigten einen mittelgradigen Thoraxerguss, der sich nach Punktion als subakute Blutung herausstellte, wohingegen der gleichzeitig bestehende mittelgradige Aszites auf einem Transsudat beruhte. Die vorherige ACT betrug 185 Sekunden und die aktuelle 162 Sekunden. Die angefertigte Hämatologie zeigte einen Hämatokrit von 19 % und 67.000 G/L Thrombozyten. Eine Angiographie über den ZVK erbrachte, dass die Spitze des ZVKs in der Sternalvene lag und eine feine Blutung aus einem Seitenast vorlag. Der ZVK wurde repositioniert, das Heparin gestoppt und ein Erythrozytenkonzentrat verabreicht.

Im weiteren Verlauf traten keine weiteren Komplikationen mehr auf. Der Aszites verschwand nach 2 Tagen auch ohne den erneuten Einsatz von Heparin.

4.4.3.5 Krampfanfälle

Bei 3/47 Patienten (1, 46, 22) traten tonisch-klonische Krampfanfälle am Tag 1, 2 und 4 postoperativ auf.

Alle Patienten zeigten lediglich einen einzelnen Krampfanfall, der nach Applikation von 4 - 5 mg/kg Phenobarbital intravenös stagnierte. Alle Patienten erhielten im Anschluss über 6 Wochen Phenobarbital oral. Es traten keine weiteren Krampfanfälle mehr auf.

4.4.3.6 Aszites während der Heparintherapie

Hochgradigen Aszites unter der Heparintherapie zeigten zusätzlich zu den oben genannten 4 Hunden mit Magen-Darm-Blutungen 3 weitere Hunde (5, 28, 31). Dieser bestand bei letzteren nur für 1 - 2 Tage ohne jegliches klinisches Anzeichen einer portalen Hypertension, und wurde daher als Minor-Komplikation gewertet.

11 bzw. 22 Patienten entwickelten im Anschluss an den Eingriff maximal mittelgradigen bzw. geringgradigen Aszites, wohingegen 7 Patienten gar keinen Aszites aufwiesen.

Die Dauer des Aszites betrug im Median 3 Tage (Bereich 0 – 10 Tage).

4.4.3.7 Aszites nach Absetzen der Heparintherapie

2 Hunde (Patient 12 und 21) entwickelten 4 bzw. 7 Tage nach Absetzen der Heparintherapie eine klinisch detektierbare Umfangsvermehrung des Abdomens. Die Ultraschalluntersuchung bestätigte in beiden Fällen hochgradigen Aszites und schloss einen Thrombus in der Pfortader aus. In einem Fall (Patient 12) sprach die Untersuchung für ein reines Transsudat, im anderen Fall (Patient 21) lag ein modifiziertes Transsudat vor. Die Umfangsvermehrung des Abdomens verschwand innerhalb von 10 bzw. 20 Tagen.

4.4.3.8 Schwache Blutungen

Insgesamt kam es bei 5 Patienten zu kleineren Blutungen.

2 Patienten zeigten am 2. – 3. Tag nach Intervention ein kleines Hämatom am Hals, unterhalb des ZVKs (19, 25).

Ein Patient (13) wies am Tag 2 nach dem Eingriff eine subkutane Blutung am Bauch auf. Bei 2 Patienten (5, 3) zeigte sich am Tag 7 bzw. 8 nach dem Eingriff eine subkutane Blutung am Hinterbein.

Die Heparintherapie wurde durch die kleineren Blutungen nicht beeinflusst.

4.4.3.9 ZVK-assoziierte Infektionen

Bei 12 Patienten (26 %) trat zwischen dem 3. und 6. Tag (Median 5 Tage) nach dem Eingriff Fieber auf. Bei all diesen Patienten konnte eine bakterielle Besiedlung des ZVK's nachgewiesen werden. Nach Antibiogramm erfolgte eine Umstellung der Antibiose. Über die folgenden Tage verschwand das Fieber und trat auch im weiteren Verlauf nicht mehr auf.

35 Patienten hatten kein Fieber im Verlauf, bei 33 davon wurde eine bakteriologische Untersuchung des ZVK durchgeführt, diese war bei 22 Tieren positiv.

Die Anteile an positiven bakteriologischen Kulturen zwischen der Gruppe mit Fieber (12/12, 100%) bzw. ohne Fieber (22/33, 66%) war signifikant unterschiedlich ($P = 0,0225$; Fisher's exact Test).

Auffällig erscheint zudem, dass in der ersten Hälfte (Patient 1 bis 23) insgesamt 9 Hunde (39 %) Fieber entwickelten. Lediglich drei (13 %) der eingeleiteten bakteriologischen Untersuchungen waren negativ. In der zweiten Hälfte (Patient 24 bis 47) wiesen hingegen nur 3 Hunde (13 %) Fieber auf, und die Anzahl der negativen bakteriologischen Untersuchungsergebnisse war mit 35 % deutlich höher.

4.4.3.10 Begleitende Therapiemaßnahmen

Im Rahmen der Minor- und Major-Komplikationen erhielten insgesamt 18/47 Patienten eine oder mehrere Transfusionen. Bei sieben dieser Patienten war dabei keine sichtbare Blutung oder Meläna feststellbar. 14/47 Patienten benötigten eine oder mehrere Erythrozytenkonzentrate. 8/14 Patienten erhielten zusätzlich ein Plasma oder eine Vollbluttransfusion. 10/47 Patienten erhielten Plasmatransfusionen. Zwei dieser Patienten erhielten dabei ausschließlich eine Plasmatransfusion. Beide wiesen ein Gesamtprotein unter 30 g/l auf.

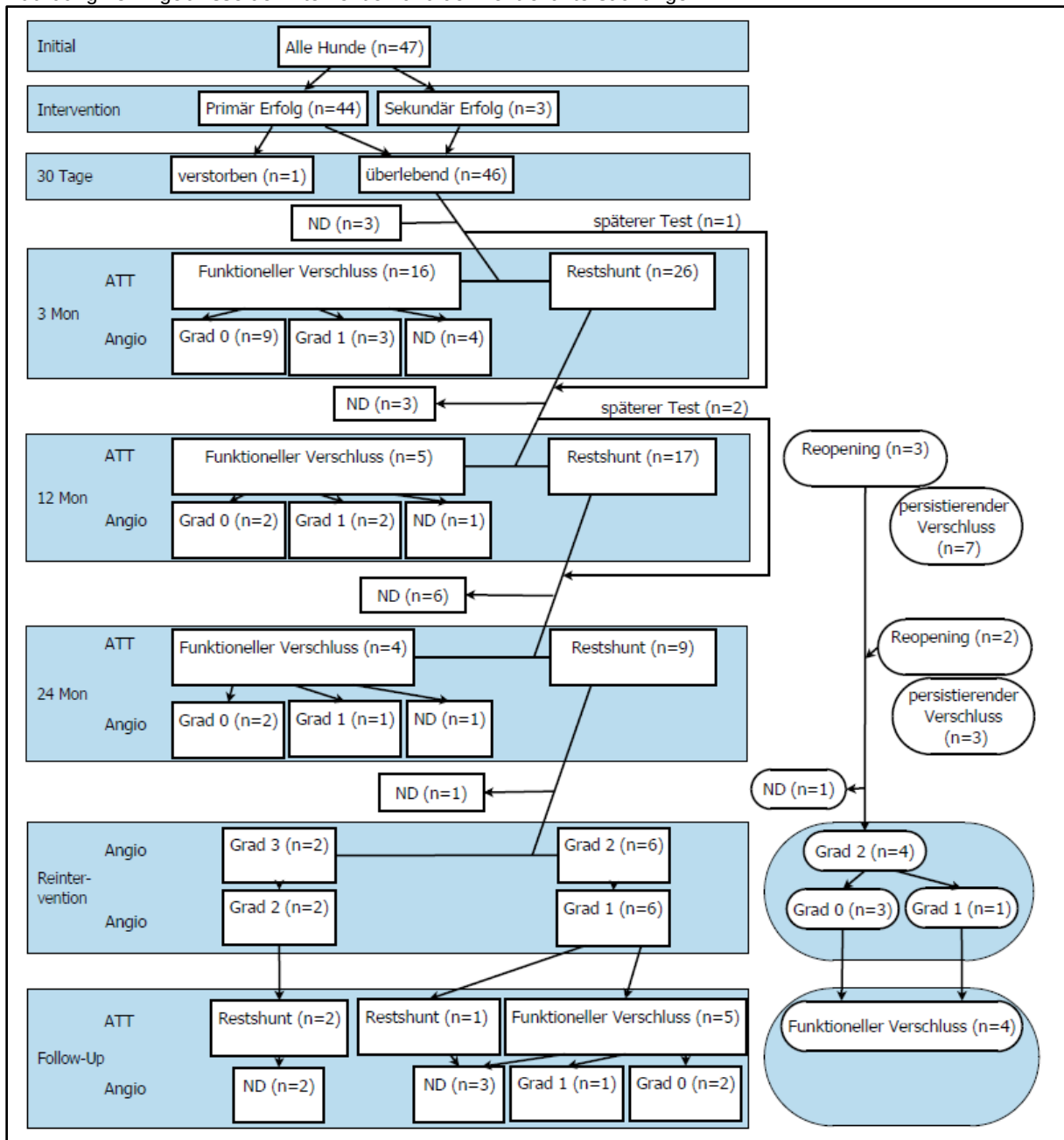
5/47 Patienten erhielten eine Vollbluttransfusion. Lediglich einer dieser Patienten erhielt ausschließlich die Vollbluttransfusion, alle anderen Patienten erhielten zusätzlich Erythrozytenkonzentrate oder Plasmatransfusionen.

Bei 6/47 Patienten war die Urinproduktion in den ersten Stunden nach der Intervention sehr gering. Dies wurde erfolgreich mittels einmaliger Furosemid-Gabe (0,125 mg/kg i.v.) behandelt.

4.5 Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen

Das folgende Diagramm (Abbildung 13) gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der Intervention und der Kontrolluntersuchungen.

Abbildung 13: Ergebnisse der Intervention und der Kontrolluntersuchungen



Akuter Erfolg des Eingriffs

Insgesamt 47 Hunde gingen in die Studie ein. Bei 44 Hunden war der Eingriff primär erfolgreich, bei 3 Hunden musste der Coil nach kompletter (n = 2) oder partieller (n = 1) Dislokation in einer Zweit-Intervention erneut positioniert werden.

Ein Hund verstarb, wie oben bereits beschrieben, innerhalb der 30 Tage Periode. Drei Hunde wurden nicht zur Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten vorgestellt. Ein weiterer Hund wurde erst verspätet vorgestellt.

3-Monatskontrolle

Insgesamt 42 Hunde hatten eine 3-Monatskontrolle. 16 Hunde zeigten einen funktionellen Verschluss im ATT und 9 auch einen angiographisch dokumentierten Kompletverschluss. Drei Hunde wiesen angiographisch noch einen geringgradigen Restshunt auf. Bei weiteren 4 Hunden wünschten die Besitzer keine Angiographie.

26 Hunde hatten zu diesem Zeitpunkt einen funktionellen Restshunt. Drei dieser Hunde wurden nicht erneut und zwei erst verspätet zur erneuten Kontrolle vorgestellt. Ein Hund wurde erstmalig nach 12 Monaten zur Kontrolle vorgestellt.

12-Monatskontrolle

Insgesamt 22 Hunde hatten eine 12-Monatsuntersuchung bei zuvor noch nicht dokumentiertem funktionellem Verschluss.

Bei 5 Hunden konnte der Verschluss zu diesem Zeitpunkt funktionell belegt und in 2 Fällen auch angiographisch bestätigt werden. Zweimal bestand ein geringer Restshunt, einmal wurde keine Angiographie durchgeführt. 17 Hunde wiesen zu diesem Zeitpunkt weiterhin einen persistierenden funktionellen Restshunt auf.

Insgesamt wurden 6 dieser Hunde zu keiner weiteren Kontrolluntersuchung vorgestellt. 2 Hunde hatten keine 12-Monats-, aber eine 24-Monatskontrolle.

24-Monatskontrolle

Insgesamt 13 Hunde hatten eine 24-Monatsuntersuchung bei zuvor noch nicht dokumentiertem funktionellem Verschluss. Bei vier Hunden konnte ein funktioneller Verschluss festgestellt werden. Zweimal wurde der Verschluss in der Angiographie bestätigt, einmal bestand ein geringgradiger Restshunt. Ein weiteres Mal wurde keine

Angiographie durchgeführt. 9 Hunde wiesen zu diesem Zeitpunkt einen funktionellen Restshunt auf.

Einer der Hunde wurde nicht weiter vorgestellt, die 8 verbleibenden Hunde dagegen gingen in die Reintervention.

Reintervention bei persistierendem Restshunt (n = 8)

Bei zwei Hunden mit Symptomen trotz Diät zeigte sich angiographisch noch ein hochgradiger Restshunt, welcher aufgrund portaler Hypertensionsanzeichen nur zu einem mittelgradigen Restshunt reduziert werden konnte. Beide Hunde zeigten auch im Follow-up weiterhin einen funktionellen Restshunt.

Bei 6 Hunden (2 wiesen einen klinischen Erfolg auf, 3 waren unter Therapie symptomfrei und 1 Hund zeigte trotz medikamentöser Therapie persistierende Symptome) zeigte sich initial ein mittelgradiger Restshunt, welcher mittels Reintervention auf einen geringgradigen Restshunt reduziert werden konnte, ohne dass Anzeichen einer portalen Hypertension auftraten. 5 dieser Hunde wiesen bei einer Kontrolluntersuchung 3 Monate nach der Reintervention einen funktionellen Verschluss auf. Dieser konnte in zwei Fällen angiographisch bestätigt werden. Bei einem weiteren Hund bestand angiographisch noch ein geringer Restshunt. Bei zwei Hunden mit funktionellem Verschluss erfolgte auf Besitzerwunsch keine Angiographie; gleiches galt für einen Hund ohne funktionellen Verschluss.

Reopening

Zusätzlich wurden 10 weitere Hunde zur Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten vorgestellt, bei denen zum Zeitpunkt der 3-Monatsuntersuchung ein funktioneller Verschluss vorlag. Drei dieser Hunde zeigten ein funktionelles Reopening. Bei zwei Hunden konnte in der vorangegangenen Kontrolle ein Restshunt in der Angiographie nachgewiesen werden, ein weiterer Hund erhielt keine Angiographie. Bei 7 weiteren Hunden konnte ein persistierender funktioneller Verschluss dokumentiert werden. 6 Hunde zeigten zuvor einen angiographischen Kompletverschluss, einer erhielt keine Angiographie.

Zusätzlich wurden weitere 5 Hunde zu Kontrolluntersuchung nach 24 Monaten vorgestellt, bei denen in der vorangegangenen Untersuchung ein funktioneller Verschluss vorlag. Drei Hunde wiesen einen persistierenden funktionellen Verschluss

auf, dieser konnte bereits angiographisch bewiesen werden. Zwei weitere Hunde zeigten ein funktionelles Reopening. Einer dieser Hunde wies zuvor sowohl zum Zeitpunkt der 12-Monatskontrolle, als auch zum Zeitpunkt der 3-Monatskontrolle einen funktionellen Verschluss auf. Keiner der beiden Hunde erhielt jedoch eine Angiographie.

Reintervention bei Reopening (n = 4)

5 Hunde zeigten trotz klinischem Erfolg ein funktionelles Reopening, bei vier wurde eine Reintervention durchgeführt. Dabei konnte bei 3 Hunden ein vollständiger Verschluss erzielt werden, ein Hund wies weiterhin einen minimalen Restshunt auf.

In der Folgeuntersuchung nach 3 Monaten konnte bei allen Patienten ein funktioneller Verschluss dokumentiert werden.

Eine ausführliche Auflistung der Rohdaten der unterschiedlichen Kontrollzeitpunkte und der Reintervention befinden sich im Anhang (s. Tabelle 18 bis Tabelle 30). Zusätzlich befindet sich dort eine Version des oben abgebildeten Diagramms mit Auflistung der einzelnen Patienten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt (Abbildung 27).

4.5.1 Akut-Erfolgsrate

Anhand der oben aufgeführten Ergebnisse ergibt sich auf Grund des einen Todesfalls und der drei dislozierten Coils eine Akut-Erfolgsrate nach dem Ersteingriff von 92 % (43/47 Patienten).

Für die Akut-Erfolgsrate nach erster und zweiter Intervention ergibt sich ein Wert von 98 % (46/47 Patienten).

Zusätzlich ist die genaue Betrachtung der Komplikationen unabdingbar. So verstarb Patient 23 sieben Tage nach der Intervention an einer Ursache, die in keinem Zusammenhang mit der Operation oder der Erkrankung stand. Daher ergibt sich für die korrigierte Akut-Erfolgsrate nach erster und zweiter Intervention ein Wert von 100 % (47/47 Patienten).

4.5.2 Funktionelle Verschlussrate

Für die Beurteilung des funktionellen Verschlusses aus den oben genannten Daten wurde der erstmalige Nachweis eines physiologischen Ammoniumchlorid-Toleranztests zugrunde gelegt.

Betrachtet man die funktionelle Verschlussrate nach 3 Monaten, so ergibt sich ein Wert von 38 % (16/42 Patienten). Mit Hilfe weiterer Kontrolluntersuchungen konnte nach 24 Monaten und vor einem Recoil eine funktionelle Verschlussrate von 58 % (25/43 Patienten) erzielt werden. Nach dem Recoil stieg die funktionelle Verschlussrate auf 70 % (30/43 Patienten) an.

4.5.3 Effektivitätsindex

Eine Möglichkeit, die Akut-Erfolgsrate und die funktionelle Verschlussrate miteinander zu kombinieren, stellt der Effektivitätsindex dar. Für die Berechnung wurde auf die Akut-Erfolgsrate und die kumulative funktionelle Verschlussrate zurückgegriffen.

Verwendet man für die Berechnung die Akut-Erfolgsrate nach erster und zweiter Intervention sowie die korrigierte Akut-Erfolgsrate nach erster und zweiter Intervention und für die Multiplikation die kumulative funktionelle Verschlussrate zum jeweiligen Zeitpunkt, so kommt man zu folgenden Ergebnissen:

Effektivitätsindex unter Verwendung der Akut-Erfolgsrate nach erster und zweiter Intervention:

Effektivitätsindex nach 3 Monaten: 0,37

Effektivitätsindex nach 2 Jahren bis vor dem Recoil: 0,57

Effektivitätsindex nach dem Recoil: 0,69

Effektivitätsindex unter Verwendung der korrigierten Akut-Erfolgsrate nach erster und zweiter Intervention:

Effektivitätsindex nach 3 Monaten: 0,38

Effektivitätsindex nach 2 Jahren bis vor den Recoil: 0,58

Effektivitätsindex nach dem Recoil: 0,70

4.6 Besonderheiten angiographischer Kontrolluntersuchungen

Insgesamt erhielten 30/47 Patienten nach dem Ersteingriff eine angiographische Kontrolluntersuchung.

Hierbei zeigte sich bei fünf Patienten eine partielle Obstruktion von mindestens einem gesunden Pfortaderast durch das implantierte Coilmaterial. All diese Patienten wiesen rechts-mediale oder links-mediale Shunts auf.

Drei Patienten (9, 20, 35) mit einem rechts-medialen Shunt wiesen eine partielle Obstruktion des links-medialen und links-lateralen Pfortaderastes auf.

Zwei Patienten (21, 28) mit einem links-medialen Shunt wiesen eine partielle Obstruktion des links-lateralen Pfortaderastes auf.

Durch eine Reintervention kam es in zwei Fällen zur vollständigen Verlegung von Pfortaderästen. Ein Patient (9) mit einem rechts-medialen Shunt zeigte vor der Implantation weiterer Coils bereits eine partielle Obstruktion des links-medialen und links-lateralen Pfortaderastes. Im Anschluss lag eine vollständige Verlegung beider Äste vor.

Ein weiterer Patient (25) mit links-medialem Shunt wies vor der Reintervention keine partielle Obstruktion anderer Pfortaderäste auf. Durch die Implantation weiterer Coils wurde der komplette linke Pfortaderstamm (links-medialer und links-lateraler Ast) vollständig embolisiert.

Eine Übersicht der angiographischen Befunde findet sich im Anhang (s. Tabelle 20, Tabelle 23, Tabelle 26, Tabelle 27, Tabelle 28 und Tabelle 30).

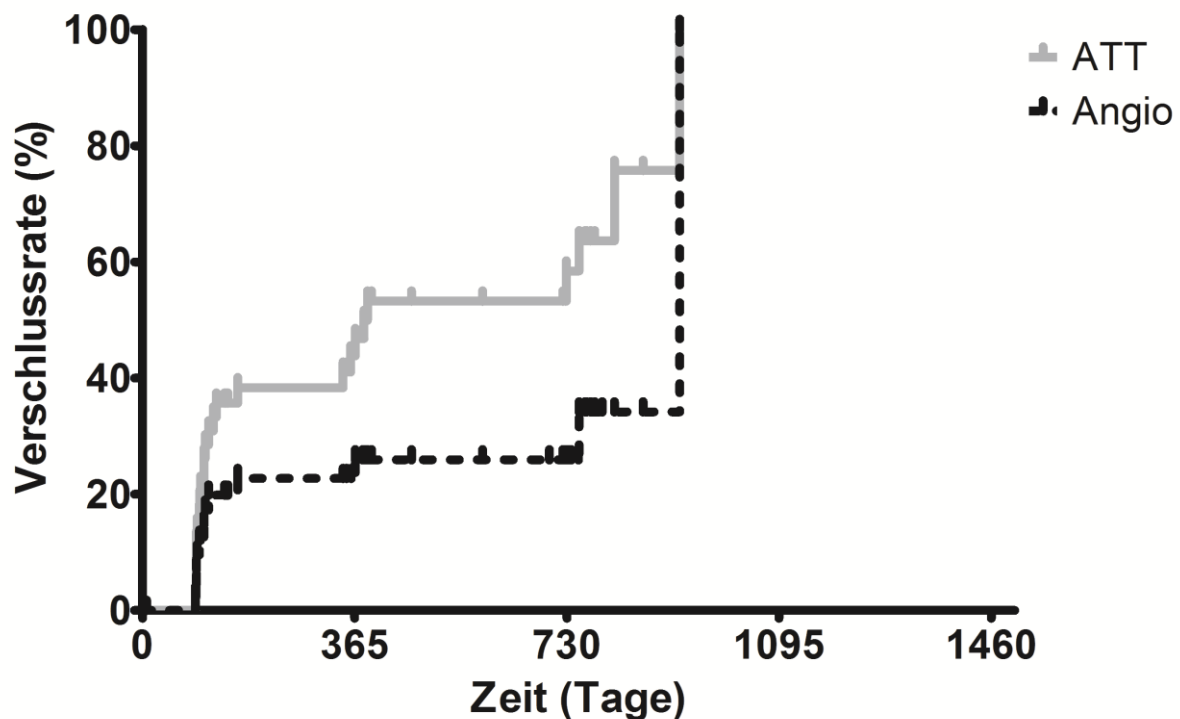
4.7 Kaplan-Meier-Analyse der Verschlussraten

Die Verschlussraten zu unterschiedlichen Zeitpunkten und bei unterschiedlichen Szenarien wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen berechnet.

4.7.1 Verschlussraten nach Intervention (Erst- und Zweiteingriff)

Abbildung 14 gibt die funktionellen und angiographischen Verschlussraten nach der Intervention an. Bei Patienten mit einer vollständigen ($n = 2$) oder einer partiellen Dislokation ($n = 1$) wurden die Daten ab dem Zweiteingriff erfasst.

Abbildung 14: Verschlussrate nach Intervention im Ammoniumchlorid-Toleranztest und in der Angiographie



ATT = Ammoniumchloridtoleranztest, Angio = Angiographie

Die 3-Monatskontrolluntersuchung fand in einem Zeitintervall von 91 und 164 Tagen (Median 107) nach der Intervention statt. Am Ende dieses Zeitraums konnte eine funktionelle Verschlussrate von 38 % und eine angiographische Verschlussrate von 23 % verzeichnet werden.

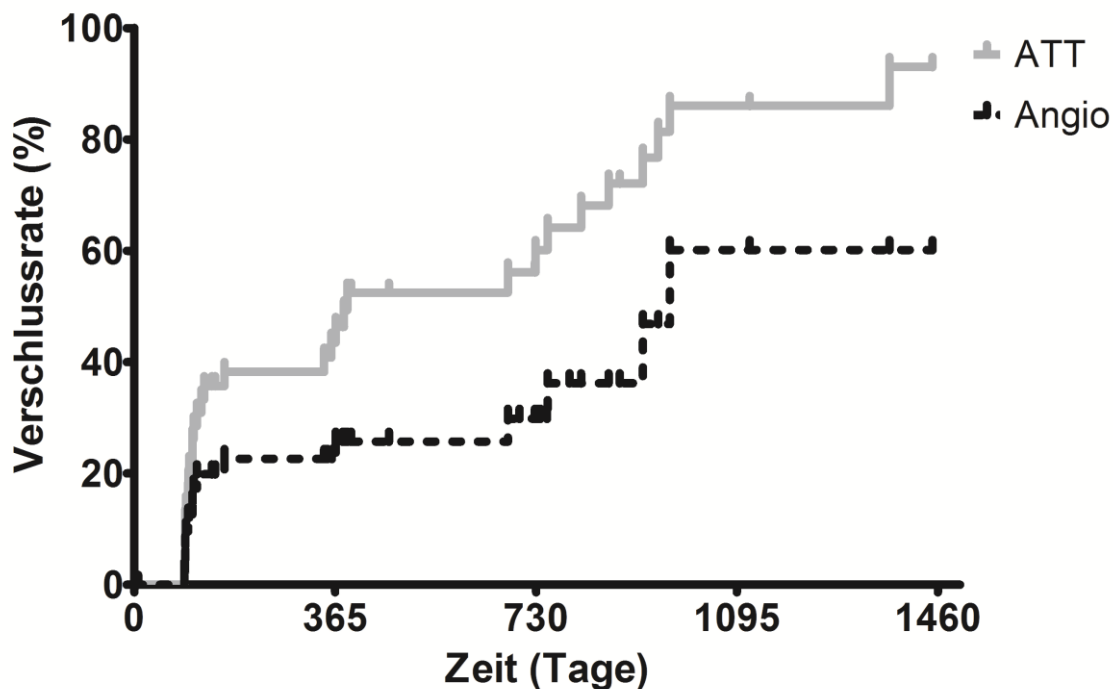
Für die Kontrolluntersuchung ein Jahr nach der Intervention, welche in einem Zeitraum von 345 bis 463 Tagen (Median 379) stattfand, konnte am Ende eine funktionelle Verschlussrate von 53 % und eine angiographische Verschlussrate von 26 % aus den Daten ermittelt werden.

Für die Untersuchung zwei Jahre (585 - 861 Tagen; Median 751) nach der Intervention lässt sich in dem Kaplan-Meier-Diagramm eine funktionelle Verschlussrate von 76 % und eine angiographische Verschlussrate von 34 % erkennen.

4.7.2 Verschlussraten nach Intervention und Reintervention ohne Berücksichtigung eines Reopening

Abbildung 15 stellt die Verschlussrate aller Patienten bei Kombination von Erst- und Reintervention dar. Für Patienten mit einem funktionellen Reopening wurden die Daten des initialen funktionellen Verschlusses gewertet.

Abbildung 15: Verschlussrate nach Erst- und Reintervention im Ammoniumchlorid-Toleranztest und in der Angiographie



ATT = Ammoniumchloridtoleranztest, Angio = Angiographie

Die Ergebnisse für die 3-Monats- und 1-Jahrkontrolluntersuchung sind deckungsgleich mit den Ergebnissen in Abbildung 14.

Die Verschlussrate zum Zeitpunkt der 2-Jahreskontrolle deckt sich zu einem Großteil der Fälle mit den Zeitpunkten der Reintervention. Das Zeitintervall hierfür beginnt 679 Tage nach dem ersten Eingriff und geht fließend in die Kontrolluntersuchungen 3 Monate nach der Reintervention über. Abgeschlossen sind die 2-Jahreskontrollen

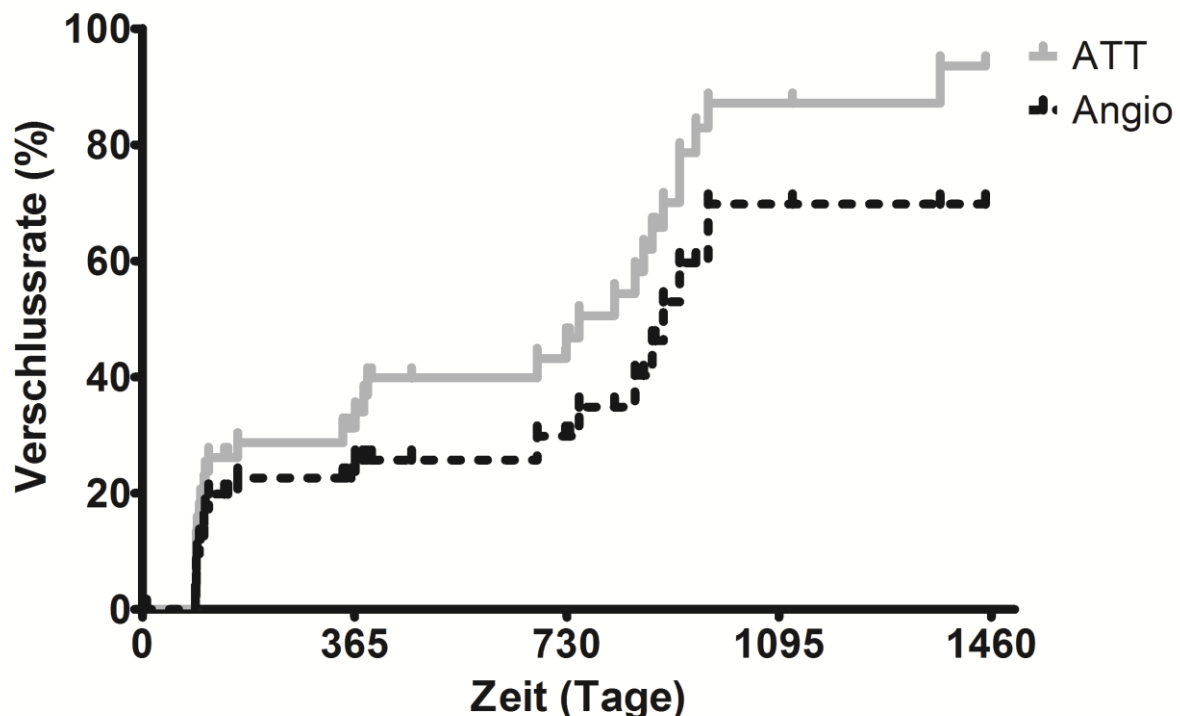
924 Tage nach dem ersten Eingriff. Die funktionelle Verschlussrate liegt bei 77 %, die angiographische bei 47 %.

Durch weitere Kontrolluntersuchungen konnte bei Patienten, bei denen ein Recoil durchgeführt wurde, bis 1450 Tage nach der ersten Intervention eine funktionelle Verschlussrate von 93 % und eine angiographische Verschlussrate von 60 % erzielt werden.

4.7.3 Verschlussraten nach Intervention und Reintervention mit Berücksichtigung eines Reopening

Abbildung 16 stellt die Verschlussrate aller Patienten nach Erst- und Reintervention dar. In diesem Diagramm wurden für Patienten mit einem funktionellen Reopening die Daten nach Reintervention ausgewertet. Ein funktioneller Verschluss mit Reopening wurde als nicht verschlossen gewertet.

Abbildung 16: Verschlussrate nach Erst- und Reintervention im Ammoniumchlorid-Toleranztest inklusive Reintervention für Patienten mit funktionellem Reopening



ATT = Ammoniumchloridtoleranztest, Angio = Angiographie

Die 3-Monatskontrolluntersuchung fand in einem Zeitintervall von 91 und 164 Tagen (Median 107) nach der Intervention statt. Am Ende dieses Zeitraums konnte eine funktionelle Verschlussrate von 29 % und eine angiographische Verschlussrate von 23 % verzeichnet werden.

Zum Abschluss der 1-Jahreskontrolle, die zwischen dem Tag 345 und 463 (Median 380) nach der Intervention durchgeführt wurde, konnte eine funktionelle Verschlussrate von 40 % und eine angiographische Verschlussrate von 26 % mittels Kaplan-Meier-Analyse ermittelt werden.

Auch in diesem Diagramm kommt es zum Zeitpunkt der 2-Jahreskontrolle zur Überlagerung mit dem Recoil und dessen 3-Monatskontrolluntersuchung. Das Zeitfenster startet am 679. Tag und endet am 924. Tag (Median 829) nach dem Ersteingriff. In dieser Zeit konnte eine funktionelle Verschlussrate von 79 % und eine angiographische Verschlussrate von 60 % erzielt werden.

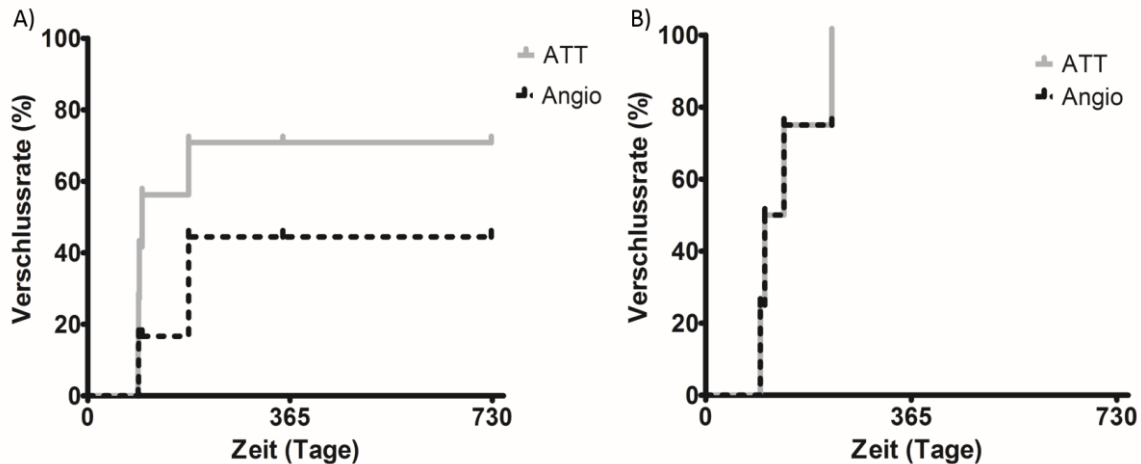
Bei weiteren Kontrolluntersuchungen von Patienten mit Recoil, konnten bis 1450 Tage nach der ersten Intervention eine funktionelle Verschlussrate von 94 % und eine angiographische Verschlussrate von 70 % erzielt werden.

4.7.4 Verschlussraten nach Reintervention in Abhängigkeit von persistierendem Restshunt oder Reopening

Die folgenden zwei Diagramme (Abbildung 17 A, B) zeigen die Entwicklung von Patienten nach einer Reintervention. Das linke Diagramm (A) stellt dabei die Verschlussrate von Patienten mit persistierendem funktionellem Restshunt zu allen Untersuchungszeitpunkten dar; das rechte Diagramm (B) die Verschlussrate von Patienten, die im Vorfeld der Reintervention ein Reopening nach vorübergehendem funktionellem Verschluss entwickelten.

Ergebnisse

Abbildung 17: Verschlussrate nach Reintervention im Ammoniumchlorid-Toleranztest und in der Angiographie für Patienten mit persistierendem funktionellem Restshunt (A) und Patienten mit Reopening nach vorübergehendem funktionellem Verschluss (B).



ATT = Ammoniumchloridtoleranztest, Angio = Angiographie

Für Patienten mit persistierendem funktionellem Restshunt konnte für die Untersuchung 3 Monate nach der Reintervention, in einem Zeitraum von 91 bis 98 Tagen (Median 93) nach dem Eingriff, bei bis zu 56 % ein normaler ATT und damit ein funktioneller Verschluss vorgefunden werden. Die angiographische Verschlussrate lag bei 17 %.

Aus dem Diagramm lässt sich erkennen, dass in weiteren Untersuchungen 182 bis 728 Tage (Median 352) nach der Intervention eine funktionelle Verschlussrate von 71 % und für einen kompletten Verschluss eine Rate von 44 % erzielt werden konnte.

Bei Patienten mit einem Reopening im Vorfeld vor der Reintervention konnte in einem Zeitfenster von 97 bis 139 Tage (Median 105) nach der Intervention eine funktionelle und vollständige Verschlussrate von 75 % erzielt werden. Nach 224 Tagen stieg diese für den funktionellen Verschluss sogar auf 100 %, wohingegen die angiographische Verschlussrate bei 75 % blieb.

4.8 Klinischer Erfolg

Das Ausbleiben von Anzeichen für ein hepatoencephales Syndrom bei normaler Fütterung und ohne medikamentöse Therapie galt als klinischer Erfolg. Da alle Patienten bis zur 3-Monatskontrolluntersuchung nach dem Studiendesign unter diätetischer Therapie standen, war die 3-Monatskontrolluntersuchung der frühestmögliche angestrebte Zeitpunkt für den klinischen Erfolg. Dennoch wurde ein

Hund (Patient 10) bereits zu diesem Zeitpunkt nach Besitzerentscheid ohne Therapie vorgestellt.

Nach der 3-Monatskontrolle wurde beim Vorliegen eines funktionellen Verschlusses den Besitzern geraten, die Hunde von der Diät und den Medikamenten vollständig zu entwöhnen. Beim Vorliegen eines physiologischen basalen Ammoniakgehaltes ($< 60 \mu\text{mol/l}$), aber erhöhten Werten im ATT, wurde eine schrittweise Reduktion der Diät und der medikamentösen Therapie vorgeschlagen.

In vier Fällen (8, 15, 18, 30) erfolgte auf Besitzerentscheidung ein vorzeitiges Absetzen der Diät und der medikamentösen Therapie. Alle Hunde blieben symptomfrei.

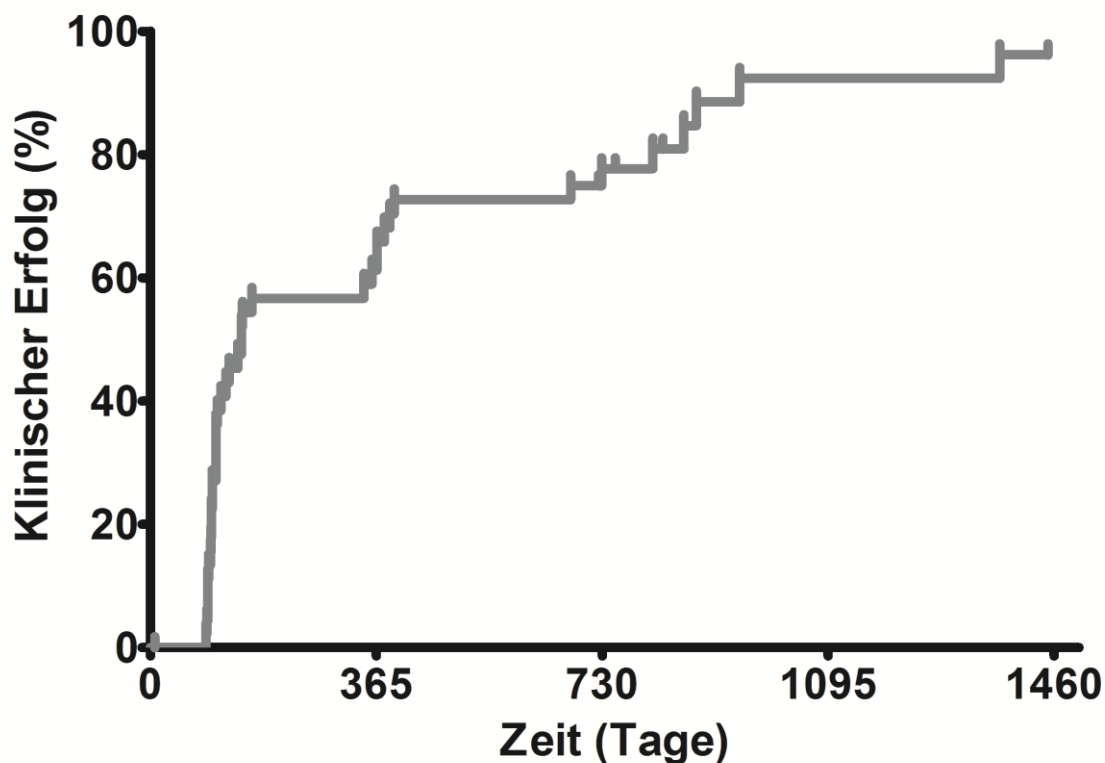
In einem Fall (40) erhielt der Hund auf Wunsch des Besitzers bis zur nächsten Kontrolluntersuchung weiterhin Leberdiät, Lactulose und Omeprazol, obwohl ein funktioneller Verschluss diagnostiziert und eine Entwöhnung von der Therapie angeraten wurde.

Bei zwei Patienten (4, 11) brach der Kontakt zu den Besitzern ab. Einer dieser Patienten (4) wies bei der Kontrolluntersuchung nach 3-Monaten einen funktionellen Verschluss auf und war zu diesem Zeitpunkt unter Therapie symptomfrei, von dem zweiten Patienten (11) lagen nach der Entlassung keine weiteren Daten vor. In beiden Fällen wurde für die Berechnung angenommen, dass kein klinischer Erfolg vorlag. Ein Patient verstarb bereits wenige Tage nach dem Eingriff an einer Magendrehung (23).

Insgesamt konnte bei 39/44 Patienten (89 %) nachweislich ein klinischer Erfolg erzielt werden, dies war bei 31 Hunden nach Ersteingriff, bei 3 Hunden nach Zweiteingriff und bei 5 nach Reintervention gegeben. Darunter waren alle Patienten mit angiographisch bewiesenem Kompletverschluss ($n = 18$) und 11 mit einem funktionellen Verschluss ($n = 11$). 10/15 Hunden mit funktionellem Restshunt waren ebenfalls ohne Diät klinisch symptomfrei.

Von den übrigen 5 Hunden mit funktionellem Restshunt waren 3 Patienten (1, 26, 41) unter Therapie mit Leberdiät, Lactulose und Omeprazol symptomfrei, und zwei Patienten (33, 34; 4 %) wiesen unter dieser Therapie noch eine Polyurie und Polydipsie auf. Den Besitzern wurde in beiden Fällen zur Reintervention geraten.

Abbildung 18: Klinische Erfolgsrate nach Erst-, Zweit- und Reintervention mittels Kaplan-Meier-Analyse berechnet



Für die mittels Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 18) geschätzte klinische Erfolgsrate ergibt sich zum Zeitpunkt der 3-Monatskontrolluntersuchung, die zwischen 90 – 164 Tage (Median 106) nach der Erst-Intervention stattfand, ein Wert von 57 %.

Dieser Wert steigt zum Ende der 1-Jahreskontrolle, 345 bis 394 Tage (Median 372) nach der Erst-Intervention, auf 73 % an.

Auch in diesem Diagramm kommt es zum Zeitpunkt der 2-Jahreskontrolle zur Überlagerung mit der Reintervention und deren 3-Monatskontrolluntersuchungen. Das Zeitfenster beginnt am 679. Tag und endet am 828. Tag nach dem Ersteingriff. Zum Ende dieses Zeitraums liegt die klinische Erfolgsrate bei 81 %.

Durch weitere Kontrolluntersuchungen von Patienten, die eine Reintervention erhielten, kann am 1450. Tag nach dem Ersteingriff eine klinische Erfolgsrate von 96 % aus dem Diagramm abgeleitet werden.

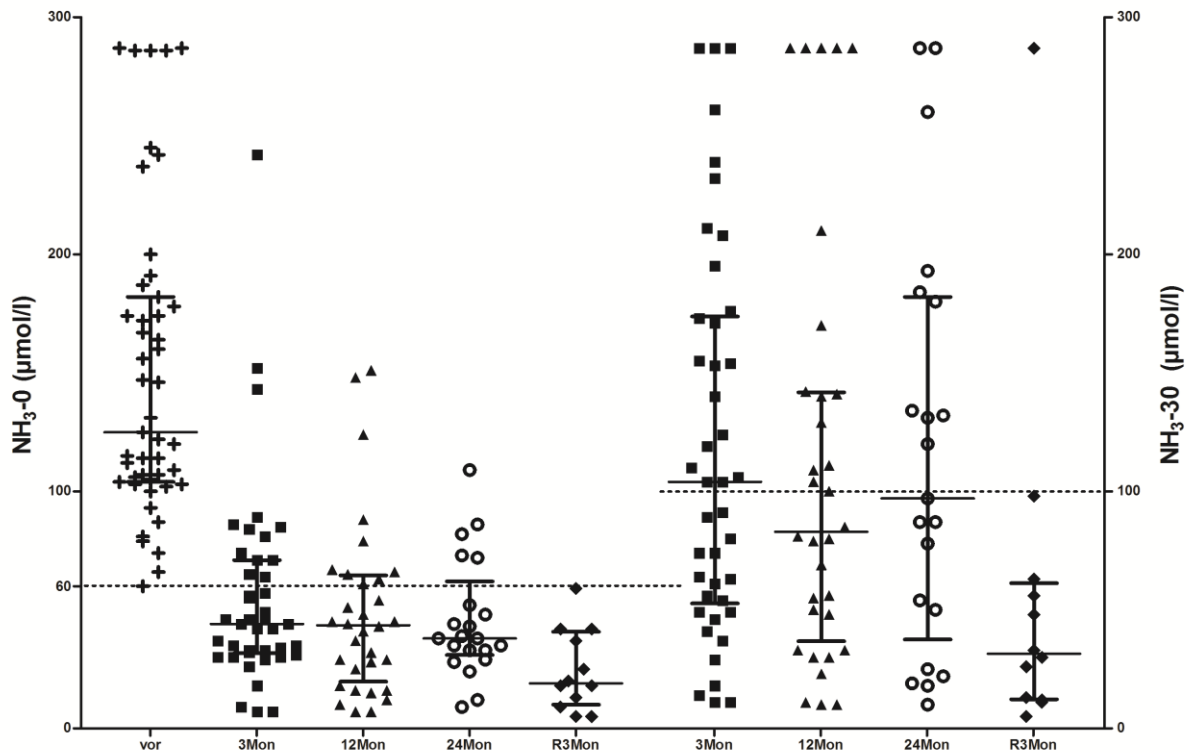
4.9 Leberfunktionstests im Zeitverlauf nach dem Eingriff

Abbildung 19 und Abbildung 20 geben den zeitlichen Verlauf der beiden Labortests Ammoniak und Gallensäuren basal und nach Belastung bzw. Stimulation wieder. Zu

Ergebnisse

beachten ist, dass vor dem Eingriff keine Belastungswerte bzw. Stimulationswerte erhoben wurden.

Abbildung 19: Zeitliche Entwicklung der basalen und stimulierten NH_3 -Konzentrationen

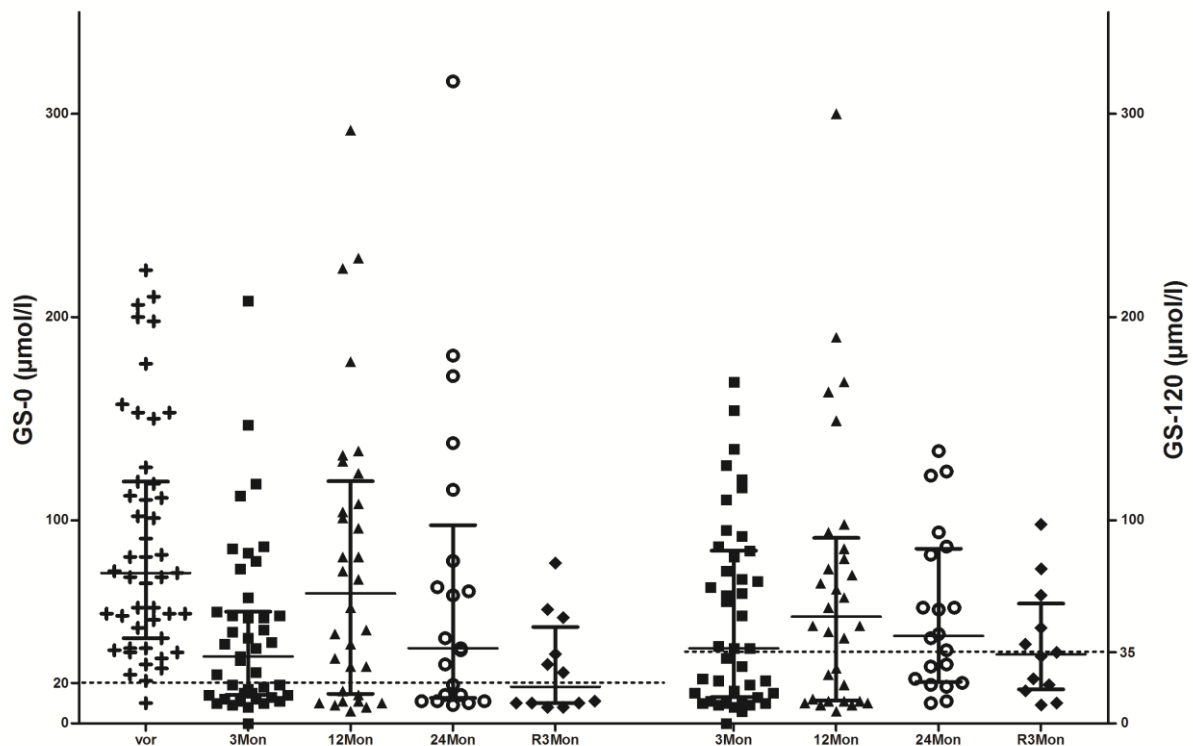


NH_3 -0 = basale Ammoniak-Plasmakonzentration; NH_3 -30 = Ammoniak-Plasmakonzentration 30 Minuten nach Stimulation; vor = Werte vor der Intervention; 3Mon = Werte zur 3-Monatskontrolle; 12Mon = Werte zur 1-Jahreskontrolle; 24Mon = Werte zur 2-Jahreskontrolle; R3Mon = Werte zur Kontrolle 3 Monate nach Reintervention

Bei der Betrachtung der basalen Ammoniakwerte fällt eine deutliche Abnahme der Konzentration im Laufe der Zeit auf. Vor der Intervention wiesen alle Patienten ausnahmslos erhöhte Basalwerte auf, der Anteil an Patienten mit erhöhten Basalwerten nahm über die Zeit kontinuierlich ab und lag im Median bei allen Kontrolluntersuchungen innerhalb des Referenzbereichs. Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung 3 Monate nach Reintervention wiesen alle Patienten basale Konzentrationen im physiologischen Bereich auf.

Auch für die stimulierten Werte kann eine Abnahme der Konzentrationen über die Zeit nachvollzogen werden. Der Median aller Gruppen lag ebenfalls innerhalb des Referenzbereichs. Dennoch lagen in allen Gruppen weiterhin Ausreißer mit extrem hohen Werten vor. Zu beachten ist zudem, dass einige Patienten mit normalen NH_3 -30-Konzentrationen zum Zeitpunkt 45 Minuten nach der Stimulation deutlich erhöhte Werte aufwiesen. Dies ist in der oben genannten Grafik nicht dargestellt.

Abbildung 20: Zeitliche Entwicklung der basalen und stimulierten Gallensäurenkonzentrationen



GS-0 = basale Serum-Gallensäurenkonzentration; GS-120 = stimulierte Serum-Gallensäurenkonzentration; vor = Werte vor der Intervention; 3Mon = Werte zur 3-Monatskontrolle; 12Mon = Werte zur 1-Jahreskontrolle; 24Mon = Werte zur 2-Jahreskontrolle; R3Mon = Werte zur Kontrolle 3 Monate nach Reintervention

Für die basalen Gallensäurenkonzentrationen kann im Median eine leichte Verbesserung verzeichnet werden. Allerdings war sowohl für die basalen als auch für die stimulierten Gallensäurenkonzentrationen kein deutlicher Abfall über die Zeit nachvollziehbar. Lediglich zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach der Reintervention lag der Median für die basalen und stimulierten Werte innerhalb des Normalbereiches.

4.10 Leberfunktionstests in Abhängigkeit vom Verschlussgrad

Die Patienten wurden nach dem Ammoniahtoleranztest und der Angiographie zu jedem Untersuchungszeitpunkt in drei Gruppen eingeteilt:

- funktioneller Restshunt
(Ammoniak basal $\geq 60 \mu\text{mol/l}$ bzw. 30 oder 45 Minuten Stimulationswert $> 100 \mu\text{mol/l}$)

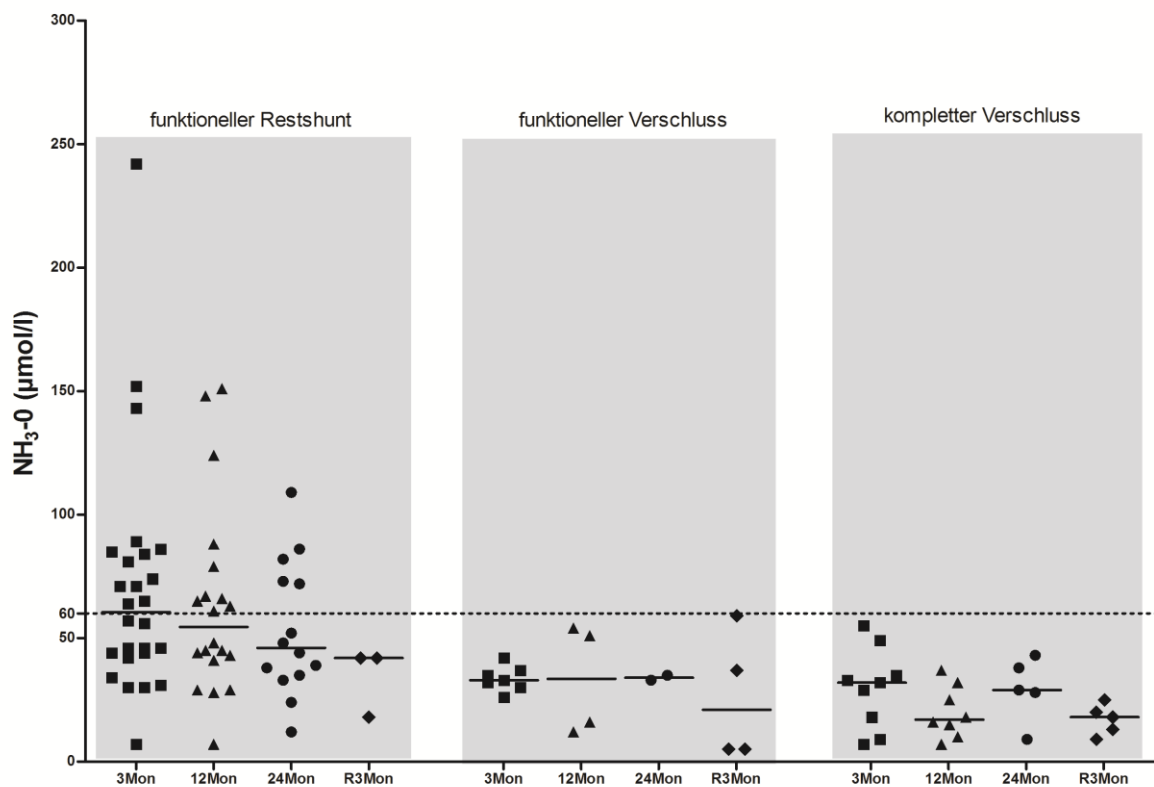
- funktioneller Verschluss
(Ammoniak basal < 60 $\mu\text{mol/l}$ und Stimulation bei 30 und 45 Minuten ≤ 100 $\mu\text{mol/l}$, angiographischer Restshunt oder Angiographie nicht durchgeführt)
- kompletter Verschluss
(Ammoniak basal < 60 $\mu\text{mol/l}$ und Stimulation bei 30 und 45 Minuten ≤ 100 $\mu\text{mol/l}$, angiographisch dokumentierter Kompletverschluss)

4.10.1 Entwicklung des Ammoniaks

Obwohl bereits die Einteilung der einzelnen Gruppen auf der basalen und stimulieren Ammoniakkonzentration beruht, erfolgte eine graphische Darstellung zur besseren Vergleichbarkeit mit den Gallensäure und den anderen Studien in Abbildung 21 bzw. Abbildung 22.

Vor dem Eingriff war bei allen Hunden die basale Ammoniak-Plasmakonzentration erhöht.

Abbildung 21: Basale Ammoniak-Plasmakonzentration abhängig vom jeweiligen Verschlussgrad



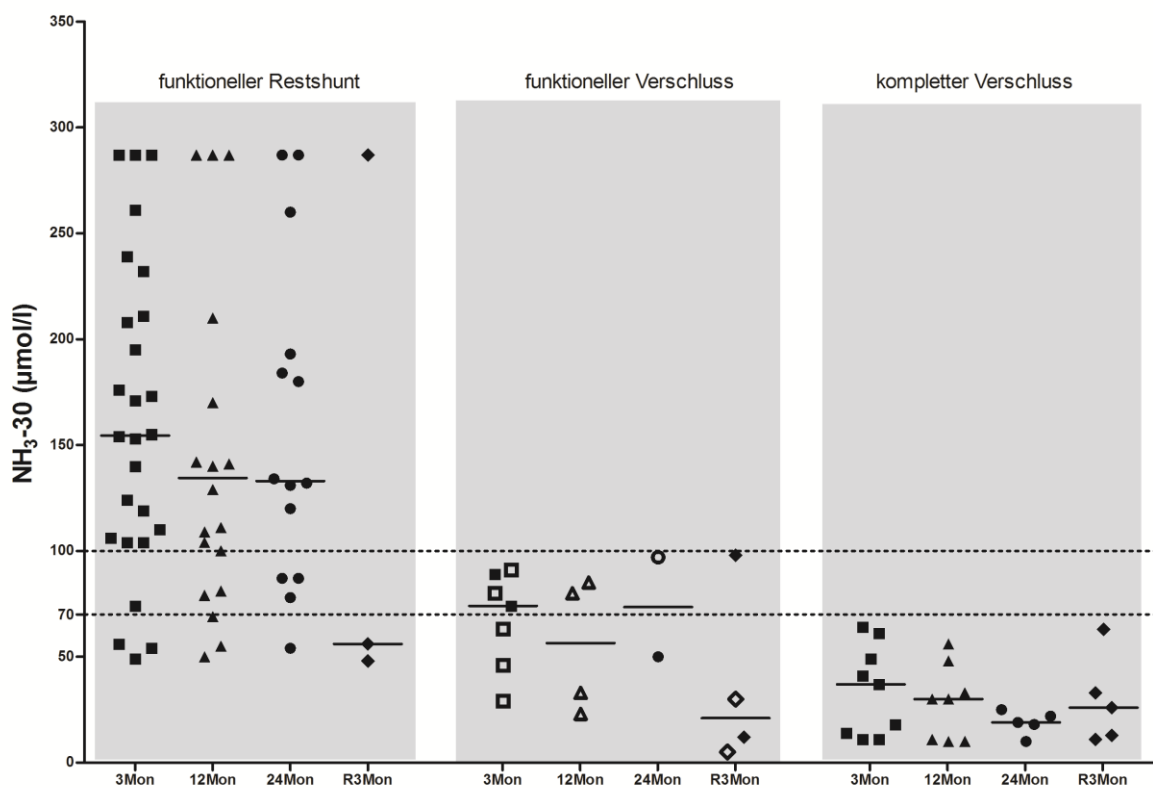
NH₃-0 = basale Ammoniak-Plasmakonzentration; 3Mon = Werte zur 3-Monatskontrolle; 12Mon = Werte zur 1-Jahreskontrolle; 24Mon = Werte zur 2-Jahreskontrolle; R3Mon = Werte zur Kontrolle 3 Monate nach Reintervention

Ergebnisse

Auffällig ist, dass in der Gruppe mit funktionellem Restshunt der Median der basalen Ammoniak-Werte über die Zeit abnimmt und am Ende unterhalb des Referenzwertes ($< 60 \mu\text{mol/l}$) liegt.

Alle Messzeitpunkte mit funktionellem und kompletten Verschluss hatten definitionsgemäß Werte unterhalb der Grenze ($< 60 \mu\text{mol/l}$). Ein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen lässt sich nicht erkennen.

Abbildung 22: Ammoniak-Plasmakonzentration 30 Minuten nach oraler Stimulation abhängig vom jeweiligen Verschlussgrad



NH₃-30 = Ammoniak-Plasmakonzentration 30 Minuten nach Stimulation; 3Mon = Werte zur 3-Monatskontrolle; 12Mon = Werte zur 1-Jahreskontrolle; 24Mon = Werte zur 2-Jahreskontrolle; R3Mon = Werte zur Kontrolle 3 Monate nach Reintervention; unausgefüllte Symbole markieren Patienten mit angiographisch bewiesenem Restshunt

In der Gruppe mit einem funktionellem Restshunt wiesen zu den vier Kontrollzeitpunkten nach 3 Monaten 15 %; nach 12 Monaten 40 %; nach 24 Monaten 29 % und 3 Monate nach Reintervention 100 % der Patienten 30 Minuten nach der Stimulation Ammoniak-Werte unterhalb der Grenze von $100 \mu\text{mol/l}$ auf. Bei weiteren Messungen zu einem späteren Zeitpunkt (45 min) wurde dieser Grenzwert jedoch

überschritten (hier nicht graphisch dargestellt [s. Tabelle 19, Tabelle 22, Tabelle 25 und Tabelle 29]).

Da ein funktioneller Verschluss einen Stimulationswert $< 100 \mu\text{mol/l}$ nach 30 und 45 Minuten voraussetzte, ergibt sich, dass alle Werte von rein funktionell oder vollständig verschlossenen Shunts unter dieser Grenze waren (Abbildung 22). Die Medianwerte lagen bei vollständigem Verschluss zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen 3, 12 und 24 Monate unter denen eines rein funktionellen Verschlusses. Lediglich bei der Kontrolluntersuchung 3 Monate nach der Reintervention lag der Median in der Gruppe der funktionell verschlossenen Shunts etwas niedriger als in der Gruppe der Patienten mit einem Kompletverschluss.

So wies kein Stimulationswert bei einem angiographisch dokumentierten kompletten Verschluss jemals einen Wert $\geq 70 \mu\text{mol/l}$ auf. Hingegen lagen 8/17 (47 %) Messwerte in der Gruppe des rein funktionellen Verschlusses zwischen $70 - \leq 100 \mu\text{mol/l}$. Interessanterweise zeigten 4/5 Patienten die im späteren Verlauf ein funktionelles Reopening entwickelten zum Zeitpunkt ihres funktionellen Verschlusses ebenfalls stimulierte Ammoniakkonzentrationen $\geq 70 \mu\text{mol/l}$.

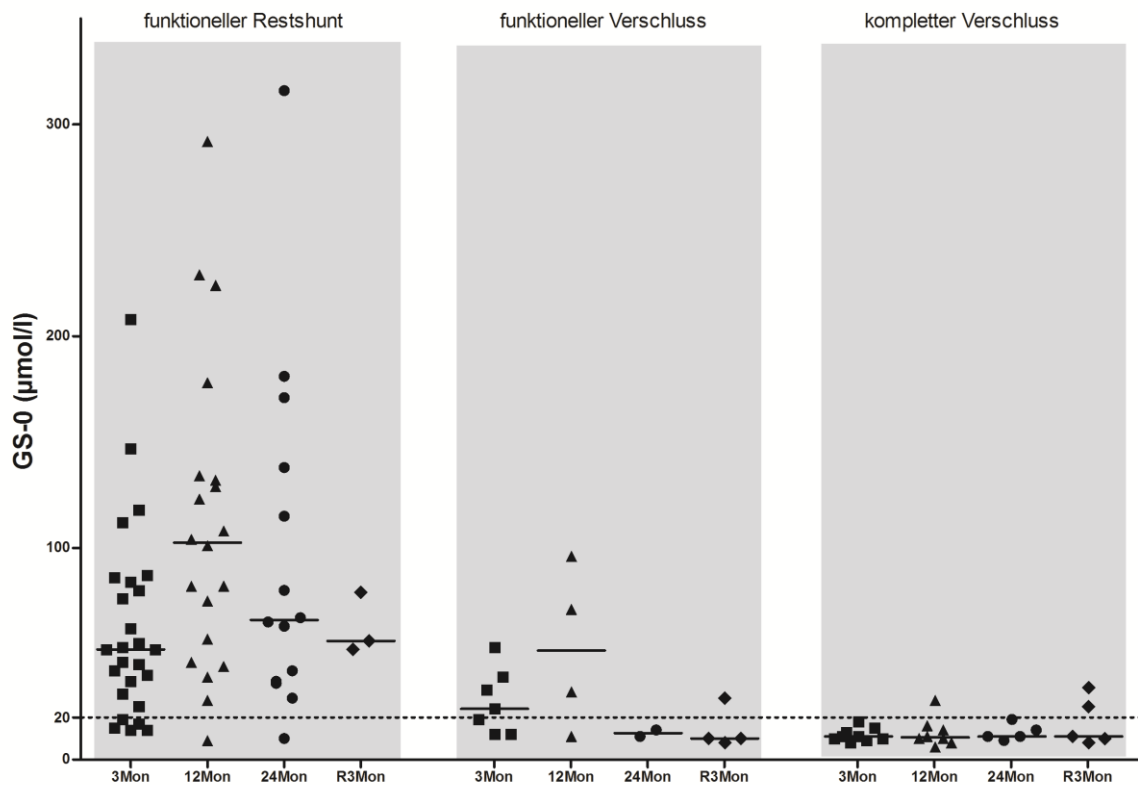
4.10.2 Gallensäuren

Abbildung 23 und Abbildung 24 zeigen die basalen (GS-0) und die stimulierten (GS-120) Gallensäurenkonzentrationen im Serum.

Vor dem Eingriff wies lediglich ein Patient physiologische basale Gallensäurenkonzentrationen auf.

In der Gruppe der Hunde mit funktionellem Restshunt fiel der Medianwert zur 3-Monatskontrolluntersuchung ab und 19 % der Hunde wiesen normale basale Gallensäuren auf. Bei der 12-Monatskontrolle stieg der Median im Vergleich zum Zeitpunkt vor dem Eingriff leicht an, bei der 24-Monatskontrolle und 3 Monate nach der Reintervention lagen die Medianwerte knapp unterhalb der Ausgangswerte. Jeweils 1 Hund von 20 (5 %) bzw. 14 (7 %) hatte zum Zeitpunkt der 12- oder 24-Monatskontrolle physiologische basale GS.

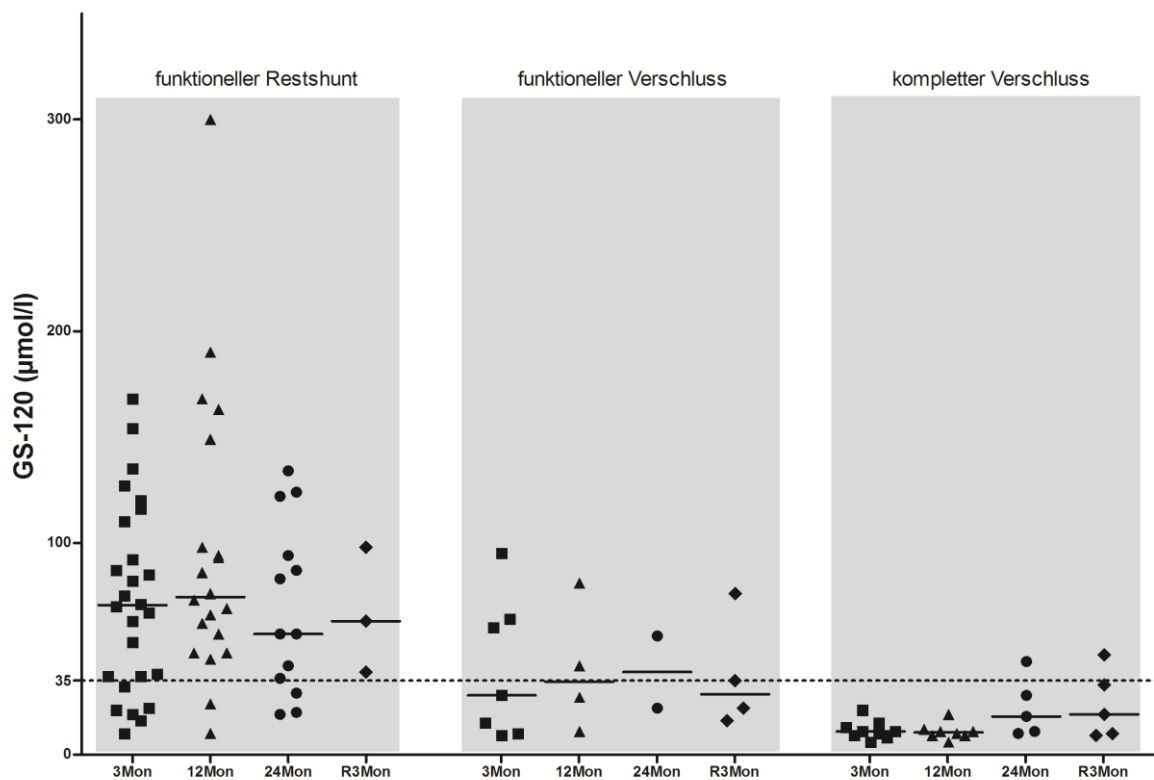
Abbildung 23: Basale Gallensäurenkonzentration abhängig vom jeweiligen Verschlussgrad



GS-0 = basale Serumgallensäurenkonzentration; 3Mon = Werte zur 3-Monatskontrolle; 12Mon = Werte zur 1-Jahreskontrolle; 24Mon = Werte zur 2-Jahreskontrolle; R3Mon = Werte zur Kontrolle 3 Monate nach Reintervention

In der Gruppe der Patienten mit rein funktionellem Verschluss hatte mehr als die Hälfte der Tiere bei der 3- bzw. 12-Monatskontrolle noch erhöhte GS. Für Hunde mit einem angiographisch bewiesenen Kompletverschluss lag die basale Gallensäurenkonzentration bereits 3 Monate nach dem Eingriff im Referenzbereich, nur ein Hund zeigte bei der 12-Monatsuntersuchung und zwei weitere bei der Kontrolluntersuchung 3 Monate nach Reintervention eine leichte Erhöhung der basalen Gallensäurenkonzentration. Bei der 24-Monatskontrolle waren alle gemessenen Werte im Referenzbereich.

Abbildung 24: Stimulierte Gallensäurenkonzentration abhängig vom jeweiligen Verschlussgrad



GS-120 = Stimulierte Serumgallensäurenkonzentration; 3Mon = Werte zur 3-Monatskontrolle; 12Mon = Werte zur 1-Jahreskontrolle; 24Mon = Werte zur 2-Jahreskontrolle; R3Mon = Werte zur Kontrolle 3 Monate nach Reintervention

In der Gruppe mit funktionellem Restshunt hatten zu den vier Zeitpunkten 23 %, 11 %, 23 % bzw. 0 % der Patienten normale stimulierte Gallensäurenkonzentrationen. Bei einem rein funktionellen Verschluss waren es zu allen Zeitpunkten 50 % oder mehr. Bei bewiesenem Kompletverschluss lag der Median der stimulierten GS deutlich niedriger, und bis auf zwei Ausnahmen waren alle Werte im physiologischen Bereich.

Betrachtet man die Gruppe der 26 Patienten mit einem funktionellen Restshunt zum Zeitpunkt der 3-Monatskontrolle genauer, so zeigten 5 von diesen Patienten sowohl basal als auch stimuliert physiologische Gallensäurenkonzentrationen (Abbildung 23 und Abbildung 24; s. Tabelle 19).

Bei den Kontrolluntersuchungen nach 1 und nach 2 Jahren gab es ebenfalls jeweils einen Patienten mit einem physiologischen GST aber einem abnormalen ATT (s. Tabelle 22, Tabelle 25). All diese Hunde zeigten im Ultraschall einen eindeutigen Restshunt (s. Tabelle 20, Tabelle 23, Tabelle 26).

5 Diskussion

5.1 Patientenauswahl

Die vorliegende Studie stellt nach Kenntnisstand des Autors die erste Arbeit dar, in die bewusst nur Tiere mit Anzeichen einer portalen Hypertension bei Blockade des intrahepatischen Shunts aufgenommen wurden. Diese besondere Auswahl von schwer erkrankten Patienten gilt es bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Insgesamt wurden 62 Hunde zum Verschluss eines intrahepatischen Lebershunts vorgestellt, 47 dieser Hunde wurden letztlich in die Studie aufgenommen. Da bereits gezeigt werden konnte, dass Tiere ohne Anzeichen für eine portale Hypertension bei temporärer Blockade des Shunts mit der singulären Coilembolisation eine exzellente Verschlussrate von 100 % erreichen können (Schneider et al. 2016), wurden diese Patienten (n = 3) in der vorliegenden Studie bewusst ausgeschlossen. Bei weiteren drei Patienten war die Messung des geblockten Pfortaderdrucks nicht möglich, alle drei wurden daher ebenfalls ausgeschlossen. Zudem wurden lediglich Hunde mit einem singulären intrahepatischen Shunt in die Studie aufgenommen. Hunde mit multiplen intrahepatischen Lebershunts haben häufig einen erhöhten Druckgradient zwischen der Pfortader und der Vena cava caudalis und infolgedessen gut ausgebildete intrahepatische Pfortaderäste (Weisse et al. 2014). Aufgrund der Morphologie des Shunts sind eine Katheterisierung bis in die Pfortader und daher ein präsinusoidaler Verschluss nach Punktion der Jugularvene extrem schwierig, weshalb fünf Patienten mit multiplen intrahepatischen Shunts in der vorliegenden Studie ebenfalls ausgeschlossen wurden. Einige Autoren beschreiben in diesen Fällen einen postsinuoidalen Verschluss mit Stent und Coils in den abfließenden Lebervenen (Weisse et al. 2014) oder einen partiellen chirurgischen Verschluss (Hunt et al. 1998).

5.2 Patientendaten

Zum Zeitpunkt der Intervention lag das Alter der Tiere zwischen 5 und 28 Monaten (Median 9 Monate). Dies deckt sich weitestgehend mit den in der Literatur

angegebenen Altersangaben zum Zeitpunkt des interventionellen Verschlusses (Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Schneider et al. 2016; Culp et al. 2017). Ein chirurgischer Verschluss wurde hingegen häufiger auch schon bei jüngeren Hunden (Mittelwert 4 - 7,4 Monate) durchgeführt (White et al. 1998; Komtebedde et al. 1991; Kyles et al. 2001; Mehl et al. 2007). Ursächlich kann eine längere diätetische Vorbehandlung (in dieser Studie mindestens 8 Wochen) oder eine Mindestgröße der Patienten für die Katheterintervention sein.

Da der intrahepatische Lebershunt gehäuft bei großen Hunderassen zu finden ist (Bostwick und Twedt 1995), wundert es nicht, dass über 90 % der betroffenen Hunde im ausgewachsenen Zustand mehr als 25 kg Körpergewicht aufweisen (Center und Magne 1990). In der vorliegenden Studie lag das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Intervention im Mittelwert bei 20,8 kg (Bereich: 4,1 – 47,0 Kg), wobei aufgrund des jungen Alters bei allen Patienten noch von einem Wachstum und damit einer Gewichtszunahme nach Intervention ausgegangen werden muss. Auch in anderen Arbeiten lag das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Intervention in einem ähnlichen Bereich (Kyles et al. 2001; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Culp et al. 2017). Studien, in denen ein chirurgischer Verschluss bei jüngeren Tieren durchgeführt wurde, gaben folglich häufiger ein niedrigeres Körpergewicht der operierten Hunde an (White et al. 1998; Mehl et al. 2007).

Das Verhältnis von männlichen und weiblichen Tieren in der vorliegenden Studie war ausgeglichen. Auch in anderen Arbeitsgruppen konnte keine Geschlechtsprädisposition gefunden werden (Tisdall et al. 1994; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014), andere Autoren hingegen beschreiben ein gehäuftes Vorkommen bei männlichen Tieren (White et al. 1998).

Besonders häufig (32 %) waren Retriever-Rassen (Golden Retriever n = 10; Labrador Retriever n = 5) in der Studie vertreten. Dies deckt sich mit den Angaben aus der Literatur, wo diese Rassen ebenfalls überdurchschnittlich häufig vertreten sind (Komtebedde et al. 1991; Partington et al. 1993; Watson und Herrtage 1998; Wolschrijn et al. 2000; d'Anjou et al. 2004; Knapp et al. 2015; Cook et al. 2015). In vier Studien mit einer größeren Patientenzahl stellten Retriever-Rassen jeweils 31 %, 39 %, 42 % und 52 % des Patientengutes dar (White et al. 1998; Mehl et al. 2007; Weisse et al. 2014; Culp et al. 2017). Ursache hierfür kann eine besondere Popularität und weite Verbreitung dieser Rassen in den letzten Jahren sein

(Horisberger et al. 2004), aber auch eine genetische Komponente wird diskutiert (Komtebedde et al. 1991). Eine groß angelegte Studie mit 2400 Hunden zeigte für den Golden Retriever und den Labrador Retriever ein erhöhtes Risiko (Odds Ratio 2,7; 1,9) (Tobias und Rohrbach 2003). Unterschieden wurde jedoch in dieser Studie nicht zwischen einem intrahepatischen und einem extrahepatischen Shunt. Als Angehöriger einer großen Hunderasse wies besonders der Berner Sennenhund ein erhöhtes Risiko auf (Odds Ratio 15,1) (Tobias und Rohrbach 2003). In unserer Studie waren der Berner Sennenhund (n = 4) und der Hoverwart (n = 4) ebenfalls häufig vertreten, wie auch in anderen Arbeiten (Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Schneider et al. 2016).

5.3 Vorbereitungsphase

Um die Patienten in einen operationsfähigen Zustand zu bringen, wird in der Literatur eine proteinarme Diät und eine medikamentöse Therapie vorgeschlagen (Grevel et al. 1987b; Taboada 1990; Watson und Herrtage 1998). Auch in unserer Studie wurden alle Patienten im Vorfeld mit spezieller Leberdiät und einer medikamentösen Therapie über mindestens acht Wochen anbehandelt. Bereits unter dieser Therapie besserte sich das Allgemeinbefinden der Patienten deutlich. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur (Strombeck et al. 1977; Rothuizen et al. 1982; Scavelli 1989; Taboada 1990; Culp et al. 2017). Da diese Erfolge jedoch meist nur vorübergehend sind, sollte, wenn möglich, stets eine operative Versorgung erfolgen (Greenhalgh et al. 2014). Eine Besonderheit in der aktuellen Studie war die 8-wöchige Vorbehandlung mit Protonenpumpenhemmern zur Reduktion der Magensäure und Prophylaxe gastro-intestinaler Ulzerationen, da es andernfalls durch eine gerinnungshemmende Therapie im Zuge der Intervention zu dramatischen Blutungskomplikationen hätte kommen können.

Gastro-intestinale Ulzerationen sind kürzlich präoperativ bei Hunden mit portosystemischen Shunts in 17% der Fälle beschrieben worden (Weisse et al. 2014). Daher ist bei einer hepatischen Dysfunktion der Einsatz von Säureblockern, wie den H₂-Rezeptor-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmern, und bei bestehenden Blutungen, der Einsatz von Sucralfat sinnvoll (Taboada 1990; Weisse et al. 2014); der präoperative Einsatz aber wird bisher selten beschrieben.

5.4 Anamnese und klinische Untersuchung

Tiere mit einem Lebershunt können zahlreiche Symptome aufweisen oder entwickeln. In der Literatur gelten dabei besonders ZNS-Symptome als prognostisch schlecht, da diese Tiere seltener einen Kompletverschluss tolerieren (Harvey und Erb 1998). In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen kein Kompletverschluss durchführbar war. Dennoch wiesen lediglich 34/47 Patienten (72 %) vor der medikamentösen Therapie neurologische Symptome auf. Vergleicht man diesen Wert mit den in der Literatur angegebenen Werten (62 - 88 %) (Ewing et al. 1974; Grevel et al. 1987a; Center und Magne 1990; Lawrence et al. 1992; Lamb 1996; Harvey und Erb 1998; Murphy et al. 2001; Winkler et al. 2003; Mehl et al. 2005; Frankel et al. 2006), so liegt er im mittleren Bereich.

Etwa 79 % (37/47) der Tiere zeigten unspezifische Symptome wie zum Beispiel vorübergehende Apathie oder Unruhe. Diese Prozentzahl deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Werten (Kyles et al. 2001). Rund 74 % (35/47) der Hunde in der vorliegenden Studie wiesen rezidivierende gastrointestinale Symptome in Form von Inappetenz, Erbrechen oder Durchfall auf. Diese Symptome sind in der Literatur weniger häufig beschrieben, sie treten in den meisten Studien nur bei rund der Hälfte der Patienten auf (Lawrence et al. 1992; Murphy et al. 2001; Kyles et al. 2001; Frankel et al. 2006). Nach Beginn der medikamentösen Therapie konnte bei allen Patienten dieser Studie eine deutliche Besserung dieser Symptome oder Symptomatik von den Patientenbesitzern bemerkt werden. Ein signifikanter Rückgang dieser Symptome unter medikamentöser Therapie ist für den intrahepatischen Lebershunt bekannt (Culp et al. 2017).

Ein weiteres Symptom waren Veränderungen des Harnabsatzverhaltens in Form einer Polyurie und Polydipsie oder Harnabsatzstörungen, die durch eine Zystitis oder Harnsteine ausgelöst wurden. In der Literatur wird hierfür eine Häufigkeit von 37,5 – 43,6 % angegeben (Kyles et al. 2001; Frankel et al. 2006; Landon et al. 2008), in der vorliegenden Studie lag der Anteil an Patienten mit einer reinen Polyurie und Polydipsie mit rund 53 % (25/47 Patienten) etwas höher. Eine Besserung dieser Symptome nach Beginn der medikamentösen Therapie konnte lediglich bei einem Drittel der Patienten verzeichnet werden. Ähnliche Angaben hierzu konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Der Anteil an Hunden mit Veränderungen des

Harnabsatzverhaltens lag vor der medikamentösen Therapie bei 17 % (8/47 Patienten) und wurde nach Therapiebeginn von den Besitzern nicht mehr beobachtet.

5.5 Voruntersuchung

5.5.1 Laboruntersuchungen

In der hämatologischen Untersuchung konnte bei 96 % der Patienten (45/47 Hunden) eine Mikrozytose festgestellt werden. Vergleicht man diesen Wert mit den Angaben in der Literatur, so liegt dieser deutlich über den angegebenen Werten von 60 – 65 % (Johnson et al. 1987; Simpson et al. 1997). Die exakte Ursache der Mikrozytose bei Hunden mit einem portosystemischen Shunt ist noch nicht geklärt. Diskutiert werden unter anderem Veränderungen im Eisenstoffwechsel, die mit der Speicherung und dem Transport des Eisens einhergehen (Simpson et al. 1997). Zudem weisen die betroffenen Patienten häufig weitere hämatologische Veränderungen auf, wie einen erniedrigten Hämatokrit (48 %), eine erniedrigte Anzahl an roten Blutkörperchen (16 %) und ein erniedrigtes MCHC (80 %) (Simpson et al. 1997). Auch in der vorliegenden Studie konnte bei 62 % der Patienten (29/47 Hunden) ein erniedrigter Hämatokrit, bei 19 % (9/47 Patienten) eine erniedrigte Anzahl an roten Blutkörperchen und bei 94 % (44/47 Patienten) ein erniedrigter MCHC gemessen werden. Als Ursache hierfür kommen neben den bereits erwähnten Veränderungen im Eisenstoffwechsel auch chronische Blutungen in Folge intestinaler Ulzerationen (Stanton und Bright 1989; Weisse et al. 2014), eine verminderte Produktion von Gerinnungsfaktoren und eine verminderte Anzahl und/oder Funktion der Thrombozyten in Frage (Badylak 1988; Taboada 1990).

Neben hämatologischen Veränderungen treten im Rahmen einer Leberfunktionsstörung, wie sie bei einem PSS auftritt, meist auch blutchemische Veränderungen auf. Hierbei sind vor allem Erniedrigungen von Harnstoff, Albumin und dem Gesamteiweiß zu nennen. In der vorliegenden Studie konnte bei 94 % der Patienten ein erniedrigter Harnstoff, bei ebenfalls 94 % ein erniedrigtes Albumin und bei 85 % ein erniedrigtes Gesamteiweiß festgestellt werden. In der Literatur variieren die Angaben zur Häufigkeit von Hypoalbuminämien bei Hunden mit PSS zwischen 15,5 bis 90 % (Johnson et al. 1987; Center und Magne 1990; Simpson et al. 1997;

Niles et al. 2001; Adam et al. 2012; Caporali et al. 2015). Der Anteil an Hunden mit einem PSS und erniedrigtem Gesamteiweiß variiert hingegen nicht ganz so stark und liegt zwischen 56 und 84,6 % (Grevel et al. 1987a; Simpson et al. 1997; Niles et al. 2001). Auffällig ist, dass der Anteil der Tiere mit erniedrigtem Gesamteiweiß nur minimal oberhalb der in der Literatur angegebenen Werte liegt, sich der Wert des Albumingehaltes allerdings deutlich unterscheidet. Auch für den Harnstoffgehalt konnten in der vorliegenden Studie außergewöhnlich viele Tiere mit erniedrigten Werten festgestellt werden. In der Literatur schwankt die Anzahl der Tiere mit einem PSS und einer erniedrigten Harnstoffkonzentration zwischen 48 und 74 % (Grevel et al. 1987a; Center und Magne 1990; Simpson et al. 1997; Niles et al. 2001).

Als Leberfunktionstest wurde in der aktuellen Studie bei allen Patienten nach zwölfstündiger Nüchternphase die basale Serumgallensäurenkonzentration und der basale Ammoniakwert bestimmt. Für die basale Gallensäurenkonzentration konnten bei 98 % (46/47 Hunden) erhöhte Werte gemessen werden. Auch in der Literatur wird für die basale Gallensäurenkonzentration eine sehr hohe Sensitivität mit Werten von 92,2 bis 100 % angegeben (d'Anjou et al. 2004; Gerritzen-Bruning et al. 2006; Ruland 2009; van Straten et al. 2015).

Aufgrund des anspruchsvollen Probenhandlings erfolgte die Messung des Ammoniakgehaltes mit einem etablierten Point-of-care Analysegerät (Sterczer et al. 1999; Goggs et al. 2008). Als Referenzwert für die basale Ammoniakkonzentration wurde in der vorliegenden Studie der für das verwendete Point-of-care Analysegerät vorgeschlagene Referenzwert von $< 60 \mu\text{mol/l}$ (Goggs et al. 2008) verwendet. So konnte bei 100 % (47/47 Hunden) der Patienten ein erhöhter basaler Ammoniakwert festgestellt werden. In der Literatur wird die Sensitivität für die basale Ammoniakkonzentration für Tiere mit PSS zwischen 81 und 100 % angegeben (Johnson et al. 1987; Tisdall et al. 1994; Walker et al. 2001; Winkler et al. 2003; d'Anjou et al. 2004; Gerritzen-Bruning et al. 2006; Ruland 2009). Bei erhöhten Basalwerten scheint besonders das Vorliegen eines PSS in Betracht zu kommen, da in einer Studie ein positiv prädiktiver Wert von 97 % für Tiere mit PSS und erhöhten basalen Konzentrationen ermittelt werden konnte (van Straten et al. 2015).

Es kann nur vermutet werden, warum in der vorliegenden Studie besonders ausgeprägte Veränderungen der Laborparameter ermittelt wurden. Eine mögliche Erklärung stellt die Tatsache dar, dass lediglich Hunde mit portaler Hypertension bei

Shunt-Blockade und somit nicht direkt verschließbarem Shunt inkludiert waren. Zum anderen muss beachtet werden, dass alle Patienten bereits zum Verschluss eines intrahepatischen Lebershunts überwiesen wurden ($n = 18$) oder bereits im Vorfeld die Diagnose eines intrahepatischen Shunts in unserer Klinik gestellt worden war ($n = 29$). Somit unterlag die zu untersuchende Patientengruppe schon im Vorfeld einer Selektion, was insbesondere die hohe Rate des Leberfunktionstests positiv beeinflusst haben kann. Allerdings wird in der Literatur auch von Fällen berichtet, in denen lange Nüchternphasen oder eine medikamentöse Therapie zu niedrigeren Werten führen können (Center 1990; Watson und Herrtage 1998).

5.5.2 Sonographie

Zur Detektion eines Lebershunts stellt die sonographische Untersuchung ein nicht-invasives und vergleichsweise kostengünstiges Verfahren dar. In der Literatur sind zahlreiche Anschallenen und Untersuchungstechniken beschrieben (Lamb 1996; d'Anjou et al. 2004; Haers et al. 2007). Durch den Einsatz des Farbdopplers lässt sich die Sensitivität gegenüber der reinen 2D-Technik verbessern (Lamb 1996), weshalb dieses Verfahren in der vorliegenden Arbeit standardmäßig durchgeführt wurde. Für die Sensitivität werden in der Literatur Angaben zwischen 47 bis 95 % gemacht, für die Spezifität variieren die Angaben zwischen 67 bis 100 % (Wrigley et al. 1987; Holt et al. 1995; Tiemessen et al. 1995; Lamb 1996; Kyles et al. 2002; Winkler et al. 2003; d'Anjou et al. 2004). In der vorliegenden Studie konnte bei 100 % der Patienten sonographisch die Diagnose eines intrahepatischen Shunts gestellt werden.

Die sonographische Untersuchung eines Lebershuntverdachts stellt immer eine Herausforderung für den Untersucher, das Tier und die Technik dar, und sollte daher möglichst von einem erfahrenen Untersucher in einer ruhigen Atmosphäre, unterstützt von einer guten technischen Ausstattung, durchgeführt werden (Wrigley et al. 1987; Holt et al. 1995; Tiemessen et al. 1995; Lamb 1996; Kyles et al. 2002; Winkler et al. 2003; d'Anjou et al. 2004).

Die hervorragenden Ergebnisse der sonographischen Untersuchung in der vorliegenden Arbeit sind zum einen auf eben diese Voraussetzungen zurückzuführen und zum anderen auf die Tatsache, dass Patienten mit komplexen Shuntformen, wie multiplen intrahepatischen Shunts laut Studiendesign ausgeschlossen waren.

In der Literatur wenden die meisten Arbeitsgruppen Schnittbildverfahren wie die Magnetresonanztomographie (Gonzalo-Orden et al. 2000; Asano et al. 2003; Bussadori et al. 2008; Weisse et al. 2014) oder die Computertomographie (Weisse et al. 2014; Knapp et al. 2015; Cook et al. 2015; Culp et al. 2017) zur Diagnosestellung und operativen Planung an. In der vorliegenden Studie war dies nicht erforderlich, da bereits durch die sonographische Darstellung eine Zuordnung zum Ursprungsast der Pfortader vorgenommen wurde und dadurch auch der Shuntverlauf beurteilt werden konnte. Da eine Ultraschalluntersuchung ohne Sedation oder Narkose durchgeführt werden kann, hat dies den Vorteil, dass die Patienten in der vorliegenden Studie im Vergleich zu anderen Studien keine zusätzliche Narkose benötigten. In einigen Arbeitsgruppen erfolgten die Messungen der Dimensionen des Shunts und des Durchmessers der Vena cava caudalis anhand der Computertomographie (Weisse et al. 2014; Knapp et al. 2015; Culp et al. 2017). In der vorliegenden Arbeit war zum einen aufgrund der Operationstechnik lediglich der Shuntdurchmesser von Interesse, und zum anderen konnte die Messung intraoperativ anhand der angiographisch aufgezeichneten Bilder durchgeführt werden, so dass auf eine aufwendige präoperative Planung verzichtet werden konnte.

5.6 Kathetereingriff

5.6.1 Anästhesie

Die Narkoseeinleitung erfolgte in der vorliegenden Studie durch die Gabe von Levomethadon und Propofol, aufrecht gehalten wurde sie durch eine Inhalation mit Isofluran und Sauerstoff. Morphinderivate und Isofluran werden gerne zur Narkose von Lebershuntpatienten gewählt (Butler et al. 1990; Birchard 1984; Grevel et al. 1987a). Aufgrund der Leberfunktionsstörung kommt es bei Patienten mit einem PSS auch zu einem veränderten Metabolismus der Narkosemittel, was häufig zu hohen Konzentrationen im Blut führt (Butler et al. 1990). Dies ist der Grund, weshalb einige Arbeitsgruppen eine Narkoseinduktion mit Maske bevorzugen (Mathews und Gofton 1988; Butler et al. 1990), andere Autoren verwenden Alphaxalon (Hunt et al. 2004), Propofol (Hunt et al. 2004), Sufentanil (Wolschrijn et al. 2000), Ketamin/Diazepam (Swalec und Smeak 1990) oder Butorphanol/Midazolam (Partington et al. 1993; Asano et al. 2003; Bussadori et al. 2008) zur Narkoseeinleitung.

Der Vorteil der gewählten Narkose war eine relativ lange Ruhigstellung nach dem Kathetereingriff und eine ruhige Aufwachphase. Dies war sinnvoll, um die Gefahr einer postoperativen Blutung durch die Heparintherapie zu reduzieren.

5.6.2 Zugang

In der Literatur sind für den interventionellen Verschluss des intrahepatischen Lebershunts der Zugang über die Jugularvene (Partington et al. 1993; Leveille et al. 2003; Asano et al. 2003; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Cook et al. 2015; Culp et al. 2017) oder die Femoralvene (Leveille et al. 2003; Bussadori et al. 2008; Knapp et al. 2015) beschrieben. In unserer Studie entschieden wir uns für den Zugang über die rechte Jugularvene, in die anschließend mittels Seldinger Technik ein 9 F Gefäßbesteck eingelegt wurde. In der Literatur wird neben dem Einsatz der Seldinger Technik (Leveille et al. 2003; Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Knapp et al. 2015) auch eine Venotomie (Cook et al. 2015) beschrieben. Vorteil der Seldinger Technik ist ein minimalinvasiv gelegter Zugang, der im Anschluss an den Kathetereingriff gegen einen größer lumigen zentralen Venenkatheter (12 F) getauscht wurde. Hierdurch konnte der Patient in der postoperativen Phase gut kontrolliert werden, und zudem reduzierte sich das Blutungsrisiko aus der Jugularvene. Auch andere Arbeitsgruppen wenden dieses Verfahren an (Culp et al. 2017).

5.6.3 Sondierung der Pfortader

Die Sondierung der Pfortader erfolgte retrograd durch das zuvor gelegte Gefäßbesteck in der rechten Jugularvene. Dieser Zugang ist einfach zu legen und deutlich weniger traumatisch als der transhepatische oder umbilicale Venenzugang (Leveille et al. 2000), weshalb die retrograde Shuntsondierung in der Veterinärmedizin überwiegend durchgeführt wird (Partington et al. 1993; Leveille et al. 2003; Asano et al. 2003; Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Cook et al. 2015; Knapp et al. 2015; Culp et al. 2017). In der vorliegenden Arbeit war eine retrograde Sondierung des Shunts und somit ein Zugang in die Pfortader in allen Fällen möglich, was sicherlich auch durch die Erfahrung des Operateurs und die vorherige Ultraschalluntersuchung positiv beeinflusst wurde.

5.6.4 Angiographie

Nachdem ein Katheter in der Pfortader platziert worden war, erfolgte eine angiographische Darstellung. Hierfür wurde 0,5 ml/kg Körpergewicht eines jodhaltigen Kontrastmittels in 4 Sekunden über einen Kontrastmittelinjektor injiziert. In der Literatur finden sich hierfür verschiedenste Angaben über Menge, Dauer und Zusammensetzung des Kontrastmittels, sowie der Injektionstechnik (Leveille et al. 2003; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Cook et al. 2015). Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang besonders, dass eine ausreichend hohe Flussrate und Kontrastmitteldichte erreicht wird, um eine optimale Darstellung der Gefäße zu gewährleisten. Dies konnte mit der in der vorliegenden Studie verwendeten Technik erreicht werden. Eine ansonsten weit verbreitete Technik, die Portographie über eine Mesenterialvene (Grevel et al. 1987a; Gonzalo-Orden et al. 2000; Scrivani et al. 2001), ist bei der retrograden Pfortadersondierung überflüssig, und zudem aufgrund möglicher Blutungskomplikationen in der vorliegenden Studie auch nicht in derselben Narkose durchführbar.

Alle Angiographien wurden simultan in zwei Ebenen ohne Subtraktionstechnik aufgezeichnet. So konnte der Ursprung und die Morphologie des Shunts nachvollzogen und die optimale Stelle zur Implantation des Coils genau analysiert und in Relation zu den Landmarken (z.B. Wirbelkörper und Rippen) dokumentiert werden. Alternativ können zur optimalen räumlichen Darstellung zwei konsekutive orthogonale Angiographien durchgeführt werden, allerdings erhöht das die notwendige Kontrastmenge und Strahlenbelastung. Andere Arbeitsgruppen verwenden gerne die Subtraktionstechnik (Gonzalo-Orden et al. 2000; Leveille et al. 2003; Bussadori et al. 2008; Weisse et al. 2014). Diese Technik stellt die Gefäßstrukturen klarer dar, allerdings verliert man dadurch die Landmarken für die exakte Positionierung des Implantats.

5.6.4.1 Shuntmorphologie

Die genaue Einteilung der Morphologie und die korrekte Benennung erfolgte wie in der Literatur beschrieben nach dem Ursprung, der Lage und der Mündung (Rothuizen et al. 1982; Breznock et al. 1983; Grevel et al. 1987a; Scavelli 1989; Martin und Payne 1990; Center und Magne 1990; Hunt et al. 1996; White et al. 1998;

Lamb und White 1998; Meyer et al. 1999; Burton und White 2001; Szatmári und Rothuizen 2006; d'Anjou 2007).

Alle 47 Hunde der vorliegenden Arbeit hatten einen porto-hepatovenösen Shunt. Bei 6/47 (13 %) stellte sich der rechts-laterale Portalvenenast, bei 18/47 (38 %) der rechts-mediale Ast, bei 16/47 (34 %) der links-mediale Ast und bei weiteren 7/47 Patienten (15 %) der links-laterale Portalvenenast als Ursprung des Shunts dar. Eine separate Unterscheidung zwischen links-medial und links-lateral fehlt in der Literatur fast vollständig. Fasst man den links-medialen und links-lateralen Ast für eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien als linksseitigen Shunt zusammen, so umfasst dies in der vorliegenden Studie 49 % (23/47 Patienten). Da in der Literatur die Bezeichnung „central divisional Shunt“ sowohl für porto-hepatovenöse Shunts als auch für porto-cavale Shunts Verwendung findet (Sleight und Thomford 1970; White et al. 1996a) und zudem in chirurgischen Studien sowohl der rechts-mediale, als auch der links-mediale Ast unter dem Begriff zentraler intrahepatischer Shunt zusammengefasst werden (White et al. 1998; Papazoglou et al. 2002), wurde in der vorliegenden Studie auf die Begrifflichkeit verzichtet. Nach Anlehnung an seinen Ursprung aus dem jeweiligen Portalvenenast wurden diese Shunts stattdessen als rechts-medialer Shunt oder links-medialer Shunt bezeichnet. Dies wurde bereits in früheren Arbeiten ähnlich gehandhabt (Hunt et al. 1996; Schneider et al. 2016).

Ein Großteil aller portosystemischen Shunts, die Angaben in der Literatur hierzu schwanken zwischen 6 bis 50 %, macht der Ductus venosus aus (Grevel et al. 1987a; Payne et al. 1990; Vulgamott 1985; Johnson et al. 1987; White et al. 1998). In der vorliegenden Arbeit war der linke Portalvenenast der häufigste Ursprungsast des Shunts. Eine weitere Unterscheidung in links-medial und links-lateral zeigte jedoch ein häufigeres Vorkommen im links-medialen Ast von 70 % (16/23 Hunden) und nur zu 30 % (7/23 Hunden) im links-lateralen Ast. Das gehäufte Auftreten von linksseitig intrahepatischen Shunts konnte auch in anderen Arbeitsgruppen festgestellt werden (Rothuizen et al. 1982; Breznock et al. 1983; Schneider et al. 2009; Cook et al. 2015; Schneider et al. 2016; Culp et al. 2017). Allerdings gibt es auch Arbeitsgruppen, die von einem gehäuften Auftreten von rechtsseitigen (Hunt et al. 1996; Weisse et al. 2014) oder zentralen Shunts (Kyles et al. 2001) berichten.

Zu erwähnen ist, dass der rechts-mediale Shunt beim chirurgischen Verschluss vermehrt Komplikationen in Form von Gefäßrupturen aufweist (White et al. 1998).

5.6.4.2 Shunt-Dimension

Um den passenden Coil auswählen zu können, war in der vorliegenden Arbeit die Messung des Shuntdurchmessers unerlässlich. Hierbei lag der ungeblockte Shuntdurchmesser im Median bei 8,2 mm (Bereich: 3,2 – 13,0 mm) und der geblockte Shuntdurchmesser im Median bei 12,5 mm (Bereich: 6,6 - 16,8 mm). Die Angaben decken sich weitestgehend mit den Angaben in der Literatur, in denen der Median für den ungeblockten Shuntdurchmesser zwischen 6 – 11,5 mm liegt (Gonzalo-Orden et al. 2000; Asano et al. 2003; Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Schneider et al. 2016). Angaben für den geblockten Shuntdurchmesser beim intrahepatischen Lebershunt sind extrem rar und finden sich lediglich bei einer Arbeit aus der Gießener Arbeitsgruppe (Schneider et al. 2016). Hier liegt der Median bei 13,3 mm (Schneider et al. 2016), und ist damit vergleichbar mit dem Median in der vorliegenden Studie.

Im chirurgischen Verschluss spielt der Shuntdurchmesser eine untergeordnete Rolle und wird daher nur selten (Kummeling et al. 2004) oder häufiger gar nicht angegeben (Kyles et al. 2001; Mehl et al. 2007). Für die interventionelle Therapie hingegen ist der Shuntdurchmesser, je nach Operationstechnik, ein extrem wichtiger Parameter, da hiervon die Auswahl des Implantats abhängt (Partington et al. 1993; Leveille et al. 2003; Hogan et al. 2010; Stosic 2011). Neben dem ungeblockten Shuntdurchmesser wurde in der vorliegenden Studie, wie auch in anderen Arbeiten dieser Arbeitsgruppe (Stosic 2011; Scheid 2012; Schneider et al. 2016), daher ebenfalls der geblockte Shuntdurchmesser angegeben. Dieser wiederum war die Grundlage für die Auswahl des passenden Coils, da nur so simuliert werden konnte, inwieweit sich der Shunt bei Entwicklung einer portalen Hypertension dehnen kann. Es wurde der Coil verwendet, dessen größter Diameter mindestens 1 mm größer war als der geblockte Shuntdurchmesser. Dies sollte eine Dislokation des Coils möglichst verhindern.

Andere Arbeitsgruppen hingegen benötigen für ihre Verschlussmethode eine Messung des Diameters der Vena cava caudalis und verzichten auf die Messung des Shuntdurchmessers. Anhand des gemessenen Diameters erfolgt die Auswahl und die Implantation des Stents in die Vena cava caudalis und im Anschluss die Embolisation der Lebervene und des Shunts mit zahlreichen Coils (Bussadori et al. 2008; Weisse et al. 2014; Knapp et al. 2015; Cook et al. 2015; Culp et al. 2017).

5.6.4.3 Pfortaderentwicklung

Neben dem Ausbildungsgrad der einzelnen Pfortaderäste wurde in der vorliegenden Arbeit auch die Pfortadergröße bei allen Patienten beurteilt. Grundlage für die Auswertung war eine Angiographie im geblockten Zustand, da dies den Zustand nach der Intervention simulierte und damit eher den tatsächlichen Gegebenheiten entsprach (Lee et al. 2006).

In Anlehnung an eine andere Arbeit aus der Gießener Arbeitsgruppe (Stosic 2011) wurde der intrahepatische Pfortaderdurchmesser bestimmt und in Relation zum Rippendurchmesser gesetzt. So ergab sich eine gewichtsunabhängige, semiquantitative Auswertung. In der vorliegenden Studie zeigten 37/47 Hunden (89 %) eine Hypoplasie der Pfortader, 10/47 Hunden (21 %) eine partielle Pfortaderhypoplasie und kein Hund eine normal groß ausgebildete Pfortader. In der Literatur finden sich keine vergleichbaren Angaben zu Hunden mit einem intrahepatischen Lebershunt. Dennoch kann vermutet werden, dass in der vorliegenden Studie der Anteil an Tieren mit einer Hypoplasie auf Grund des Einschlusskriteriums, der nicht sofortigen Verschließbarkeit des Shunts, überrepräsentiert ist.

Da eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl und Schwere der klinischen Beschwerden im Follow-up (Lee et al. 2006) sowie den postoperativen Komplikationen (Swalec und Smeak 1990; Wolschrijn et al. 2000) und der angiographischen Ausbildung der intrahepatischen Pfortaderäste besteht und zudem der Grad der intrahepatischen Pfortaderausbildung Hinweise auf eine unmittelbare Verschließbarkeit des Shunts liefert (White et al. 2003), war eine Beurteilung der Pfortaderastaufzweigung unabdingbar.

Beurteilt wurde die Gefäßausbildung und Gewebeanfärbung, nicht aber der Durchmesser der Gefäße, um eine Überschneidung mit der Klassifizierung der Hypoplasie auszuschließen. Einige Arbeitsgruppen führen eine gemischte Bewertung der Größe und der Aufzweigungsgrade ohne die Gewebeanfärbung durch (Lee et al. 2006), andere Autoren hingegen beziehen die Gewebeanfärbung mit ein (Swalec und Smeak 1990; White et al. 1998; Burton und White 2001; Dertwinkel 2008). In der vorliegenden Arbeit wurde die Pfortaderausbildung in Anlehnung an eine für den

intrahepatischen Lebershunt (White et al. 1998; Dertwinkel 2008) etablierte semiquantitative Einteilung adaptiert.

Betrachtet man den Median der Pfortaderäste im nativen, ungeblockten Zustand, so lag dieser in allen Ästen bei 1 (Bereich: 1 - 3). Im geblockten Zustand lag der Bereich in allen Ästen zwischen Grad 1 – 4, der Median im rechten Ast bei Grad 4 und im rechts-medialen Ast sowie im linken Ast beim Median von 3. Vergleichbare Angaben für den intrahepatischen Lebershunt sind in der Literatur sehr selten. In einer Studie zum interventionellen Verschluss lag der Entwicklungsgrad der Pfortader im ungeblockten Zustand bei 2,5 (Bereich: 1 - 3) (Dertwinkel 2008), in einer chirurgischen Arbeit lag der Median bei 2 (Bereich: 1 - 4) (White et al. 1998). Beide Arbeitsgruppen hatten damit etwas höhere Werte, was vermutlich durch das Einschlusskriterium in der vorliegenden Studie erklärt werden kann.

Die hier gezeigte Zunahme der darstellbaren Pfortaderentwicklung durch die Shuntblockade deckt sich mit einer gemischten Studienpopulation aus intra- und extrahepatischen Shunts (Lee et al. 2006).

Allerdings gab es bisher keine separaten Angaben zum Ausbildungsgrad der einzelnen Pfortaderäste im geblockten Zustand für den intrahepatischen Lebershunt.

Die aktuelle Arbeit beschreibt im Detail, dass die Pfortaderentwicklung zwischen den einzelnen Ästen ungleich verteilt ist. Eine solche ungleiche Verteilung ist bereits in einer früheren Arbeit erwähnt (Lee et al. 2006), allerdings wurde die Auswertung nur subjektiv dem Untersucher überlassen. Die aktuelle Arbeit untersuchte eine Objektivierungsmethode (Summe der drei Hauptäste) und konnte zeigen, dass eine signifikante Korrelation zum geblockten Pfortaderdruck besteht.

5.6.5 Hämodynamik und Druckmessungen

Die in der Literatur aufgeführten Werte für den Druck der Vena cava oder der Pfortader sind teilweise in der Einheit cmH₂O oder der Einheit mmHg angegeben. In der aktuellen Studie findet die Einheit mmHg Verwendung. Dabei entspricht 1 mmHg 1,359 cmH₂O.

Um einen einheitlichen Ausgangspunkt zu haben und Fehler bei der Kalibration zu minimieren, wurde der Nullpunkt in der vorliegenden Studie so kalibriert, dass der

Druck in der Vena cava bei 2 mmHg lag. Ein ähnliches Vorgehen ist bereits in anderen Arbeiten beschrieben (Stosic 2011; Scheid 2012). Für den physiologischen zentralen Venendruck gibt die Literatur Werte von 0 bis 5 cmH₂O (entspricht 0 bis 3,67 mmHg) an (Clayton 1988; Laforcade und Rozanski 2001). Die Lagerung des Patienten in Rücken- oder Seitenlage hat hierbei keinen Einfluss auf die Messungen (Gärtner et al. 1996).

Mittels Pfortaderdruck, Vena cava cranialis Druck, systemischem Blutdruck und der Herzfrequenz wurden die Anzeichen auf eine portale Hypertension beurteilt. Da ein komplett verschließbarer Shunt als Ausschlusskriterium für die vorliegende Studie galt, wiesen alle Patienten direkte Anzeichen für eine portale Hypertension auf. In der Literatur gilt dabei ein Druckanstieg in der Pfortader von ≥ 8 mmHg (Swalec und Smeak 1990; Hunt und Hughes 1999) im Vergleich zum Ausgangswert als direktes Kriterium. Dieses wurde in der vorliegenden Arbeit übernommen. Als weiteres direktes Anzeichen galt in der vorliegenden Studie ein absoluter Pfortaderdruck bei temporärer Shuntblockade von ≥ 16 mmHg (> 20 cmH₂O) (Martin und Freeman 1987; Butler et al. 1990; Youmans und Hunt 1998; Hunt und Hughes 1999). In einer älteren Arbeit werden etwas höhere Werte von bis zu 18 mmHg (Breznock 1979) für den geblockten absoluten Pfortaderdruck angegeben, dieselbe Arbeitsgruppe revidierte die Aussage in einer späteren Arbeit und gab aufgrund von vermehrten Komplikationen bei der Verwendung des höheren Wertes eine erneute Empfehlung mit einem Wert von 13,2 mmHg (18 cmH₂O) an (Breznock et al. 1983).

Als indirekte Anzeichen für eine portale Hypertension galt ein Blutdruckabfall von > 10 mmHg, der Anstieg der Herzfrequenz um > 10 Schläge/Minute sowie der Druckabfall in der Vena cava cranialis von ≥ 1 mmHg (Butler et al. 1990; Komtebedde et al. 1995; Hunt und Hughes 1999). Bei 44/47 Patienten konnte in der vorliegenden Studie neben einem direkten Anzeichen einer portalen Hypertension mindestens ein indirektes Anzeichen festgestellt werden.

In der Literatur zum Verschluss des intrahepatischen Lebershunts liegen bisher keine vergleichbaren Daten zum Zusammenhang zwischen direkten und indirekten Kriterien einer portalen Hypertension vor. Vergleichbare Werte konnten allerdings für den interventionellen Verschluss des extrahepatischen Lebershunts erhoben werden (Swalec und Smeak 1990; Stosic 2011). Aufgrund der Korrelation zwischen direkten und indirekten Kriterien scheinen diese in Kombination mit der Beurteilung der

intestinalen Blässe und Zyanose, der Pankreasstauung, Gefäßdehnung oder Hypermotilität des Darms (Harvey und Erb 1998; Wolschrijn et al. 2000; Hunt et al. 2004; Mehl et al. 2005) durchaus eine gute Aussagekraft zu besitzen. Besonders beim chirurgischen Verschluss des Lebershunts verzichteten daher einige Arbeitsgruppen vollständig auf eine portale Druckmessung (Hunt et al. 2004; Kummeling et al. 2004; White et al. 2003). Da in der vorliegenden Studie ein interventioneller Verschluss des Shunts durchgeführt wurde, aufgrund der Methodik eine Sondierung der Vena cava cranialis und der Pfortader erfolgte, und zudem die Beurteilung der Abdominalorgane unmöglich war, wurde der Druck in beiden Lokalisationen direkt erfasst. Zudem war die Erfüllung eines Kriteriums der direkten portalen Hypertension ein Einschlusskriterium für die Studie.

In der Literatur beträgt der Anteil an direkt verschließbaren intrahepatischen Shunts je nach Studie zwischen 0 und 42 % (Breznock et al. 1983; White et al. 1998; Kyles et al. 2001; Mehl et al. 2007; Weisse et al. 2014; Schneider et al. 2016). Da für den interventionellen Verschluss bei Patienten ohne direkte Anzeichen einer portalen Hypertension und somit direkt verschließbarem Shunt bereits ein hervorragendes Outcome bewiesen werden konnte (Schneider et al. 2016), wurden diese Patienten in der vorliegenden Studie bewusst ausgeschlossen.

Betrachtet man die Pfortaderausbildung und den absoluten Pfortaderdruck, so zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung, dass Patienten mit einer Pfortaderhypoplasie signifikant höhere absolute Werte des Pfortaderdrucks aufwiesen als Patienten mit einer partiellen Hypoplasie. Vergleichbare Ergebnisse konnten auch in einer Studie zu extrahepatischen Shunts gefunden werden (Stosic 2011).

5.6.6 Verschlussystem

Für den interventionellen Verschluss des intrahepatischen Lebershunts kommen verschiedene Verschlussysteme in Frage. Neben Amplatzer Septal Occludern und Amplatzer Vascular Plugs (Weisse et al. 2005; Weisse et al. 2014) werden vor allem Coils verwendet (Partington et al. 1993; Gonzalo-Orden et al. 2000; Asano et al. 2003; Leveille et al. 2003; Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Knapp et al. 2015; Cook et al. 2015; Schneider et al. 2016). Hierfür stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Durch eine konsekutive Implantation von mehreren Coils kann eine Einengung des Shuntdurchmessers von 75 – 80 % erreicht

werden (Leveille et al. 2003; Bussadori et al. 2008; Weisse et al. 2014; Knapp et al. 2015). Diese Technik, auch als Multiple-Coil-Technik bezeichnet, wird häufig in Kombination mit einer Stentimplantation im Bereich der Vena cava caudalis durchgeführt, um eine Dislokation der Coils zu verhindern (Gonzalo-Orden et al. 2000; Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Knapp et al. 2015; Cook et al. 2015). Dennoch kam es in Einzelfällen zur Abschwemmung von Coils in die Lunge (Schneider et al. 2009; Case et al. 2017). Für den persistierenden Ductus arteriosus (PDA) konnte bereits gezeigt werden, dass die Implantation eines einzelnen Coils (Single-Coil-Technik) eine geringere Dislokationsrate aufweist als die Multiple-Coil-Technik (Galal et al. 2001; Schneider et al. 2001; Campbell et al. 2006).

Die erfolgreiche Verwendung eines singulären Prototyp Coils beim intrahepatischen Lebershunt in Kombination mit einer antikoagulatorischen Therapie wurde bereits in unserer Arbeitsgruppe beschrieben (Schneider et al. 2016). Ein großer Vorteil dieses Prototyps eines Coils ist seine Fixierung mit dem Führdraht, wodurch eine Replatzierung bei Fehlpositionierung, instabiler Lage oder mangelhafter Fältelung jederzeit möglich ist. Zudem wird das Risiko spontaner Migrationen minimiert, was ebenfalls einen deutlichen Vorteil gegenüber den freien Coils bedeutet (Youmans und Hunt 1999; Leveille et al. 2003; Bussadori et al. 2008).

In der vorliegenden Studie wurde die Single-Coil-Technik mit dem stufenförmigen Prototyp Coil angewendet, die bereits in einer anderen Arbeit aus unserer Arbeitsgruppe beschrieben wurde (Schneider et al. 2016). Neben der Patientenauswahl (es wurden nur Patienten mit direkten Anzeichen einer portalen Hypertension eingeschlossen), der hohen Patientenanzahl und dem Langzeit-Outcome stellt das antikoagulatorische Management die entscheidende Neuerung dar.

Ob auch andere Verschlusssysteme, wie zum Beispiel ein Vascular Plug, in Kombination mit einer antikoagulatorischen Therapie geeignet wären um einen progredienten Verschluss eines intrahepatischen Lebershunts zu erzielen, müssen weitere Studien zeigen.

5.6.6.1 Coilauswahl

In der Literatur existieren verschiedene Angaben zur Größenauswahl des Implantats beim interventionellen Verschluss des intrahepatischen Lebershunts. Eine Arbeitsgruppe verwendete Coils, deren Durchmesser 3 – 4 mm über den Shuntdurchmessern lagen (Leveille et al. 2003), andere Arbeitsgruppen hingegen arbeiteten mit einem Verhältnis von 1,33:1 von Coilgröße zu Shuntgefäß (Asano et al. 2003). All diese Angaben beziehen sich auf den nativen, also ungeblockten Shuntdurchmesser. Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Studie der geblockte Shuntdurchmesser verwendet. Ein ähnliches Vorgehen wurde bereits in früheren Arbeiten zum extrahepatischen Lebershunt (Stosic 2011; Scheid 2012) und in einer Arbeit auch für den intrahepatischen Lebershunt beschrieben (Schneider et al. 2016). Hintergrund der Verwendung des geblockten Shuntdurchmessers war die Vermutung, dass Shunts bei Erhöhung des Pfortaderdrucks stark dilatieren und so eine Coildislokation begünstigen können (Leveille et al. 2003). Der Faktor der Zunahme des Shuntdurchmessers bei Blockierung betrug in der vorliegenden Studie im Median 1,55 (Bereich 1,14 – 2,66).

Dies bedeutet, dass der native Shuntdurchmesser die wahrhaftige Größe und Dehnbarkeit des Shunts deutlich unterschätzt. Folglich erhöht sich das Risiko der Coildislokation, da eine sichere Verankerung aufgrund des sehr klein gewählten Implantats schwierig erscheint.

5.7 Antikoagulatorische Therapie

Fasertragende Coils besitzen ein stark ausgeprägtes thrombogenes Potential und somit die Fähigkeit, einen raschen Verschluss des Shunts durch eine Thrombose am Coil zu induzieren (Partington et al. 1993; Schwartz et al. 1999; Youmans und Hunt 1999).

Zur Vermeidung einer portalen Hypertension können theoretisch verschiedene Verfahren angewendet werden. Neben dem Einsatz fasertragender Coils könnten faserlose Coils eingesetzt werden, wie sie bereits in der Humanmedizin verwendet wurden (Schwartz et al. 1999). Eine andere Option stellt eine geringere Einengung des Shunts durch die Implantation von weniger Coilmaterial dar. Dies würde vermutlich mit einer erhöhten Restshuntrate einhergehen. Daher bietet die

Kombination von fasertragenden Coils und antikoagulatorischer Therapie eine erfolgversprechende Alternative. Bei dieser Variante muss weder auf die thrombogenen Eigenschaften des Coils verzichtet werden, noch an Coilmaterial gespart werden. Die erfolgreiche Kombination von unfraktioniertem Heparin und fasertragenden Coils konnte bereits für extrahepatische Shunts (Schneider et al. 2005; Schneider et al. 2009; Stosic 2011) und auch für intrahepatische Shunts (Schneider et al. 2009; Schneider et al. 2016) gezeigt werden. Im Gegensatz zu den bisherigen Arbeiten wurde in der vorliegenden Arbeit eine rein intravenöse Heparintherapie mit unfraktioniertem Heparin durchgeführt. Ziel war es, dadurch das Blutungsrisiko zu reduzieren, da Blutungskomplikationen insbesondere an den Injektionsstellen des subkutan applizierten Heparins auftraten (Schneider et al. 2005; Stosic 2011; Schneider et al. 2016). Außerdem gelang es dadurch, einen adäquaten Heparinplasmaspiegel zu erzielen, da dieser bei einer reinen subkutanen Applikation selbst bei adaptiver Anpassung der Heparindosierung nur selten erreicht wird (Helmond et al. 2010).

Für die Überprüfung der Heparinwirkung stehen neben der ACT-Zeit auch die Messung der aPTT (Green 1980; Hamano et al. 1989) oder der Anti-Faktor Xa-Aktivität (Hamano et al. 1989) zur Verfügung. Aufgrund der einfachen Durchführung, der Verfügbarkeit rund um die Uhr, der positiven Korrelation zur Heparinkonzentration auch in hohen Bereichen (Congdon et al. 1973) und einer geringen intraindividuellen Streuung der Werte (Congdon et al. 1973; Hamano et al. 1989) wurde in der vorliegenden Studie bewusst die ACT-Messung ausgewählt. Da die ACT zudem aus Vollblut durchgeführt wird, besteht ein weiterer Vorteil in der Erfassung der aktuellen Thrombozytenfunktion (Cheng et al. 2009; Levy und Sniecinski 2010) und der Neutralisation von Heparin im Heparin-Thrombozytenkomplex (Rapaport und Ames 1957). Nachteilig kann in diesem Zusammenhang jedoch eine Beeinflussung der ACT-Messung durch entzündliche Reaktionen (Cheng et al. 2009) und einige weitere Faktoren (z.B. veränderte Fibrinogenlevel, Thrombozytenzahlen, Faktor VIII- oder Faktor XII-Mangel) (Levy und Sniecinski 2010) gesehen werden.

Bei der Bestimmung der ACT-Zeit wird Vollblut in ein vorgewärmtes und mit Kieselerde, Kaolin oder einer Mixtur verschiedener Aktivatoren versetztes Röhrchen gegeben und die Zeit bis zu Clottbildung gemessen (Glaus et al. 1996; Gerber et al.

1999; Tseng et al. 2001). Je nach Methode und Gerinnungsaktivator schwanken die physiologischen ACT-Zeiten gesunder Hunde zwischen 73 – 132 Sekunden (Glaus et al. 1996), 66,5 – 97,0 Sekunden (Gerber et al. 1999) und 59,2 – 82,8 Sekunden (Tseng et al. 2001). In der vorliegenden Arbeit lag der Ausgangswert der ACT-Zeit im Median bei 121 Sekunden (Bereich: 101 – 147). Verwendet wurde ein für den Hund evaluiertes Point-of-Care Gerät mit Kaolin-Aktivierung (Gerber et al. 1999), dessen Vorteil neben einer sehr geringen Blutmenge für eine Einzelmessung (ca. 0,4 ml Vollblut) in publizierten Normwerten zu sehen ist (Gerber et al. 1999). Verglichen mit diesen Normwerten lagen die in unserer Studie gemessenen Ausgangswerte der ACT-Zeit ausnahmslos oberhalb der publizierten Normwerte. Eine verlängerte plasmatische Gerinnung ist für Hunde mit einem portosystemischen Shunt hinlänglich bekannt (Niles et al. 2001; Kummeling et al. 2006).

Vor der Implantation des Coils wurde dieser zunächst in Heparin gebadet, um die Polyesterfasern mit Heparin zu tränken und so deren thrombogenes Potential (Youmans und Hunt 1999) zu reduzieren. Im Anschluss wurde, wie bereits in anderen Arbeiten aus unserer Arbeitsgruppe publiziert (Schneider et al. 2005; Schneider et al. 2016), ein Heparin-Bolus von 100 IE/kg verabreicht und die kontinuierliche Gabe von 25 IE/kg/h mittels Dauertropfinfusion gestartet. Der Heparinbolus sollte eine ausreichende Heparinwirkung sicherstellen und wird in der Human- (Gruenwald et al. 2010) und Veterinärmedizin (Kanemoto et al. 2010) bei der offenen Herzchirurgie routinemäßig eingesetzt.

Zur Überprüfung der Wirkung wurde kurz nach der Bolusgabe und vor Ablösung des Coils eine ACT-Zeit gemessen, angestrebt wurde eine Zeit von > 300 Sekunden. Bei unzureichender Wirkung wurden weitere Boli von 100 IE/kg verabreicht. In der vorliegenden Studie lag die Anzahl der benötigten Heparin-Boli zwischen 1 – 3 (Median 2), die damit erreichte ACT-Zeit lag im Median bei 462 Sekunden (Bereich: 305 – 999 Sekunden).

Da Heparin in der Leber metabolisiert und gespeichert wird und zum Großteil einer renalen Elimination unterliegt, ist die genaue Pharmakokinetik bei Patienten mit Lebershunt nicht bekannt (Ross 2011). Neben einer veränderten Metabolisierung und einer dadurch veränderten Wirkung des Heparins ist eine Heparinresistenz eine mögliche Ursache für das mäßige Ansprechen der ACT-Zeit auf den initialen Heparinbolus. In der Humanmedizin wird bei einem fehlenden Ansprechen auf eine

intravenöse Heparindosis von 150 IE/kg von einer Heparinresistenz gesprochen (Chun et al. 2011). Auch für den Hund (Green 1980) und das Schaf (Johnson, Jr. et al. 1990) ist eine solche Resistenz bereits beschrieben. Die genauen Ursachen der Heparinresistenz sind noch nicht sicher geklärt, einige Autoren sprechen einem präoperativ erniedrigtem AT III-Spiegel, erniedrigtem Albumin und einer erhöhten Thrombozytenzahl eine wichtige Rolle zu (Ranucci et al. 2002; Despotis et al. 2007; Levy und Sniecinski 2010). Allerdings konnten verschiedene Studien keinen Zusammenhang zwischen dem präoperativen AT III-Spiegel und dem Ansprechen auf eine Heparininjektion zeigen (Garvin et al. 2010; Chun et al. 2011). In der vorliegenden Studie wiesen 44/47 Patienten (94 %) einen erniedrigten Albuminspiegel und 17/41 Patienten (42 %) einen erniedrigten AT III Wert auf.

Bei unzureichendem Ansprechen auf das Heparin und bei einer unzureichenden ACT-Verlängerung konnte durch eine zeitnahe Nachtestung der ACT-Zeit und einer entsprechenden Nachdosierung bis zum Erreichen des Zielwertes eine erhöhte Komplikationsrate vermieden werden (Chun et al. 2011). So konnten im Hinblick auf die Komplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen Heparinrespondern und Nonrespondern festgestellt werden (Chun et al. 2011). Eine andere Möglichkeit besteht in der in-vitro Testung des Heparineffekts mit Hilfe technischer Geräte. Allerdings konnte gezeigt werden, dass diese Methode die Heparinwirkung in-vivo nicht sicher vorhersagen kann (Garvin et al. 2010).

Daher wurde in der vorliegenden Studie die erstgenannte Variante durchgeführt. Die initialen Zeitabstände richteten sich nach der benötigten Anzahl der Heparin-Boli und der Geschwindigkeit des Abfalls der ACT-Zeit nach Erreichen des initialen Schwellenwertes von > 300 Sekunden und war von Patient zu Patient unterschiedlich. Als zeitlicher Minimalabstand wurden zehn Minuten nach Bolusgabe angesehen (Chun et al. 2011). Nach Erreichen eines stabilen Niveaus wurde die Anzahl der Kontrollen reduziert. Als Richtwert galten Kontrollen alle zwei bis sechs Stunden, je nach vorherigem Messwert, da dieses Vorgehen in einer experimentellen Arbeit am Hund zur Hämodialyse als effektiv bestätigt wurde (Hamano et al. 1989).

Nachdem mittels Heparin-Boli eine ACT-Zeit von > 300 Sekunden erreicht wurde, lag der Zielwert in der aktuellen Studie bei 180 - 200 Sekunden.

Je nach gewünschter Indikation ist die Einstellung der ACT-Zeit sehr unterschiedlich. Für die Verwendung einer Herzlungenmaschine wird zum Beispiel ein sehr hoher Wert von > 480 Sekunden angestrebt (Kanemoto et al. 2010). Um das Blutungsrisiko zu reduzieren, wird für die Hämodialyse beim Hund ein niedrigerer Zielwert von 160 - 200 Sekunden in der Literatur vorgeschlagen (Kerl et al. 2005; Ross 2011). Andere Arbeiten verwenden statt einer absoluten Zeit mitunter die Relation zum Ausgangswert. Dieser wird für Hund und Katze mit 1,5-2,0 angegeben (Langston 2002; Schneider et al. 2005). Anhand von Erfahrungen beim Verschluss des extrahepatischen Lebershunts in unserer Arbeitsgruppe (Schneider et al. 2005; Scheid 2012), bei dem Hunde mit einer Erhöhung der langfristig gemessenen (24 Stunden-Mittelwert) ACT-Zeit von > 200 Sekunden vermehrt Blutungen aufwiesen, wurde dieser Wert als obere Grenze festgelegt. Da in der Initialphase zunächst die Reaktion des Körpers auf die Druckerhöhung in der Pfortader in Folge der mechanischen Einengung durch die Drahtspirale abgewartet wurde und möglichst keine Thrombose am Coil stattfinden sollte, wurde die untere Grenze mit 180 Sekunden vergleichsweise hoch gewählt. Nach 24 h erfolgte dann eine sonographische Kontrolle. Beim Ausbleiben von Aszites wurde der Sollwert der ACT-Zeit auf 150-180 Sekunden reduziert. Hierbei wurde die untere Grenze des Zielwertes bei 150 Sekunden gewählt, da dieser Wert in etwa dem 24 Stunden-Mittelwert vor dem sonographisch dokumentierten Shuntverschluss beim extrahepatischen Lebershunt entspricht (Schneider et al. 2005).

Insgesamt lag die Dauer der antikoagulatorischen Therapie im Median bei 5 Tagen und reichte von 3 bis zu 12 Tagen. Obwohl keiner der inkludierten Patienten einen vollständigen Verschluss toleriert hätte, konnte bei 13 % (6/47 Patienten) die Heparintherapie bereits nach 3 Tagen gestoppt werden. Auch im Anschluss traten bei diesen Patienten keine Anzeichen einer portalen Hypertension auf.

Die antikoagulatorische Therapie mittels intravenöser Gabe von unfraktioniertem Heparin ließ sich mit den in dieser Studie angewandten Schemata erfolgreich und zielgenau steuern. Nachteilig ist jedoch die zwingend notwendige Durchführung häufiger ACT-Zeit Kontrollen zu nennen. Ob zukünftige Studien mit anderen antikoagulatorischen Medikamenten (z.B. niedermolekulares Heparin, Rivaroxaban, Clopidogrel) dieses Problem reduzieren können, bleibt abzuwarten.

5.8 Komplikationen

Die Einteilung der Komplikationen erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde zwischen intra- und postoperativen Komplikationen unterschieden. Die weitere Unterteilung der Komplikationen erfolgte in Anlehnung an andere Arbeiten (Hunt et al. 2004; Mehl et al. 2007; Stosic 2011; Scheid 2012; Weisse et al. 2014). Lebensbedrohliche Zustände oder solche, die einen erneuten Eingriff erforderlich machten, wurden als Major-Komplikation angesehen. Alle anderen Komplikationen galten als Minor-Komplikation (s. Begriffbestimmungen, Tabelle 5).

5.8.1 Intraoperative Komplikationen

In der vorliegenden Studie traten keine intraoperativen Major-Komplikationen auf.

In anderen interventionellen Arbeiten zum Verschluss des intrahepatischen Lebershunts entwickelten 0 – 33 % der Patienten intraoperativ Major-Komplikationen (Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Knapp et al. 2015; Schneider et al. 2016; Culp et al. 2017).

Vergleicht man diesen Wert auch mit den intraoperativen Major-Komplikationen der chirurgischen Arbeiten, so finden sich ebenfalls Angaben von 0 – 33 % (Tisdall et al. 1994; Wolschrijn et al. 2000; Papazoglou et al. 2002; Grevel et al. 2004; Bright et al. 2006).

Mit 3 bis 7 % stellen intraoperative Blutungen und Gefäßrupturen ein häufiges Problem dar (White et al. 1998; Grevel et al. 2004; Bahr und Grevel 2005), welches in allen Fällen für die Patienten letal ausging. Noch häufiger wurde lediglich die portale Hypertension als intraoperative Todesursache genannt. In einigen chirurgischen Arbeitsgruppen wurden aufgrund fehlender Portalgefäßentwicklung und infolgedessen massiv erhöhter Pfortaderdruckwerte bei partieller Ligatur intraoperativ zwischen 5 – 33 % der Patienten euthanasiert (Tisdall et al. 1994; Hunt et al. 1996; Wolschrijn et al. 2000; Grevel et al. 2004). Diese Komplikation konnte in der vorliegenden Arbeit durch den Einsatz einer antikoagulatorischen Therapie vollständig verhindert werden.

Hinzu kommt, dass zwei chirurgische Arbeitsgruppen über das fehlende intraoperative Auffinden des Shunts und damit über ein Versagen der chirurgischen

Methode berichten (Wolschrijn et al. 2000; Grevel et al. 2004). Aufgrund dieser Tatsache wurden in der einen Studie weitere 22 % der Patienten (8/36 Hunden) intraoperativ euthanasiert (Wolschrijn et al. 2000).

Vergleicht man diese Komplikationsraten mit den Major-Komplikationen in der aktuellen Studie, so scheint diese im Vergleich zu den chirurgischen Methoden deutlich sicherer und weniger komplikationsbehaftet zu sein, allerdings beruht dies neben der Methodik sicherlich auch auf der langen Erfahrung des Operateurs.

Als intraoperative Minorkomplikation kam es bei zwei Hunden mit rechts-medialem Shunt zur Einengung des Pfortaderstamms bzw. der Vena cava. Einzelne Berichte über die Protrusion von Coilmaterial finden sich sowohl in der Humanmedizin (Sourour et al. 2006; Ishihara et al. 2015) als auch in der Veterinärmedizin (Leveille et al. 2003). Informationen über die partielle PA-Stammeinengung finden sich bisher nicht, allerdings erfordert dies auch bei den Kontrollen eine exakte Bildgebung (Angiographie oder CT-Angiographie), wie sie derzeit sonst kaum durchgeführt wird. Auch die möglichen Folgen einer solchen Obstruktion, temporärer Hochdruck, und erworbene Shunts wie in dem vorliegenden Fall, können nur sicher diagnostiziert oder ausgeschlossen werden, wenn eine Angiographie durchgeführt wird.

Der rechts-mediale Shunt ist durch seine Morphologie besonders gefährdet für solche Protrusionen in die eine oder andere Richtung. Einerseits liegt sein Abgang aus dem Pfortaderstamm direkt gegenüber dem linken Ast (Schmidt und Suter 1980a) und bietet hier die Gefahr der Einengung. Andererseits hat diese Shuntform oftmals eine sehr kurze Lebervene (Sleight und Thomford 1970; White et al. 1998), und das Coilmaterial kann leicht in die Vena cava hinein ragen. Letzteres wird in der Literatur durch die Anwendung der Kombination von Stent und Coil verhindert (Gonzalo-Orden et al. 2000; Weisse et al. 2014). Angelehnt an diese Technik konnte die Einengung der Vena cava in der aktuellen Studie durch einen Stent erfolgreich behandelt werden.

Insgesamt liegt damit die intraoperative Komplikationsrate in der vorliegenden Studie bei 4 % und damit deutlich niedriger als in der aktuell größten Studie zum interventionellen Verschluss, die eine intraoperative Komplikationsrate von 14 % aufwies (Weisse et al. 2014). Chirurgische Arbeitsgruppen berichten sogar von intraoperativen Komplikationsraten von bis zu 33 % (Tisdall et al. 1994).

5.8.2 Postoperative Komplikationen

5.8.2.1 Todesfälle

Der klinische Verlauf zusammen mit der Sektion und der anschließenden pathohistologischen Untersuchung des Patienten 23 sprach für eine partielle Magendrehung mit Schock als Todesursache. Ein Zusammenhang mit der eine Woche vorher durchgeführten Intervention konnte nicht hergestellt werden. Zudem war der Patient bis zu diesem Zeitpunkt komplikationslos. Der Shunt zeigte sich sowohl in der sonographischen Kontrolluntersuchung zwölf Stunden vor dem Zwischenfall als auch in der postmortalen Sektion unverschlossen, so dass eine portale Hypertension als Ursache ausgeschlossen werden kann. Nach Kenntnisstand des Autors existieren in der Literatur keine Berichte über einen Zusammenhang zwischen einer Magendrehung und einem portosystemischen Shunt. Eine veränderte Magen-Darm-Peristaltik aufgrund der veränderten Blutversorgung ist theoretisch denkbar, jedoch gibt es nach Kenntnisstand des Autors auch hierfür keine Belege. Allerdings gehört der Patient als Golden Retriever einer häufig von einer Magendrehung betroffenen Rasse an (Przywara et al. 2014).

Da nachweislich kein Zusammenhang zwischen dem Eingriff und dem Eintritt des Todes hergestellt werden konnte, muss dies bei der Betrachtung der Erfolgsraten der vorliegenden Studie Berücksichtigung finden.

5.8.2.2 Coildislokationen

Bei drei Hunden kam es nach der Intervention zur partiellen bzw. vollständigen Dislokation des Coils. Dislokationen sind eine häufige Komplikation des interventionellen Verschlusses mit den relativ weichen kommerziellen Coils (Youmans und Hunt 1999; Gonzalo-Orden et al. 2000; Leveille et al. 2003; Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Case et al. 2017). Um das Risiko einer Dislokation zu senken, bevorzugen zahlreiche Autoren eine modifizierte Technik, in der zunächst ein Stent in die VCCa gelegt wird und anschließend multiple Coils die Lebervene, in welche der Shunt mündet, verschließen sollen (Gonzalo-Orden et al. 2000; Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Cook et al. 2015; Knapp et al. 2015; Culp et al. 2017). Trotzdem kam es in Einzelfällen zur Migration eines Coils in die Lunge (Schneider et al. 2009; Case et al. 2017). Nachteile dieses

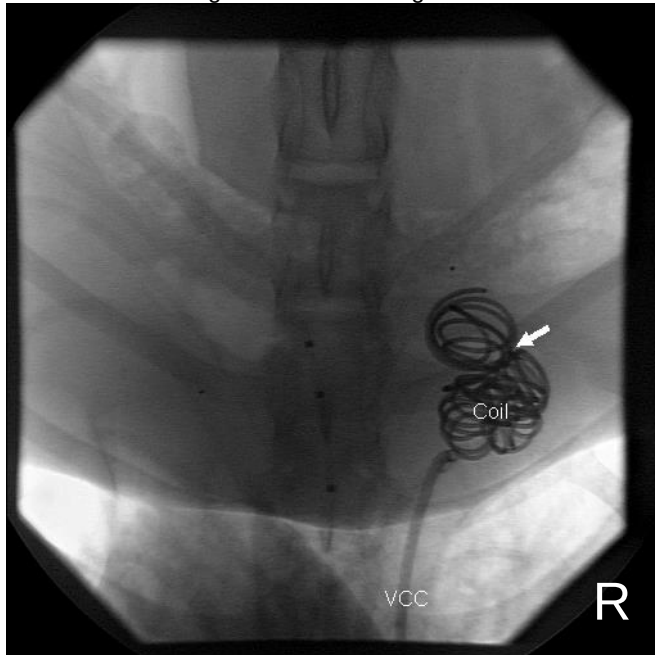
Verfahrens bestehen in den hohen Stent-Kosten, der großen Anzahl benötigter Coils und in dem mangelnden funktionellen Verschluss bei den Kontrollen (Weisse et al. 2014; Cook et al. 2015; Culp et al. 2017), welcher entweder durch unvollständigen Verschluss des Shunts oder durch die Entwicklung venovenöser Kollateralen (Schneider et al. 2009) bedingt sein kann.

Der in dieser Studie verwendete Coil besitzt eine vielfache Stabilität im Vergleich zu kommerziellen Coils, dies erklärt die ausgebliebenen Dislokationen in der Vorgängerstudie (Schneider et al. 2016).

Analysiert man die Ursache der drei Dislokationen in der aktuellen Studie, so sind zwei auf technische Fehler bei der Implantation zurückzuführen und konnten beim Zweit-Eingriff vermieden werden. Der dritte Fall war die Folge einer losen Konfiguration des Coils in einer relativ weiten Lebervene (Abbildung 25) wodurch die unteren Coilanteile nicht in der Lage waren sich in der Lebervene zu halten. Dies konnte in der Zweit-Intervention optimiert werden (Abbildung 26).

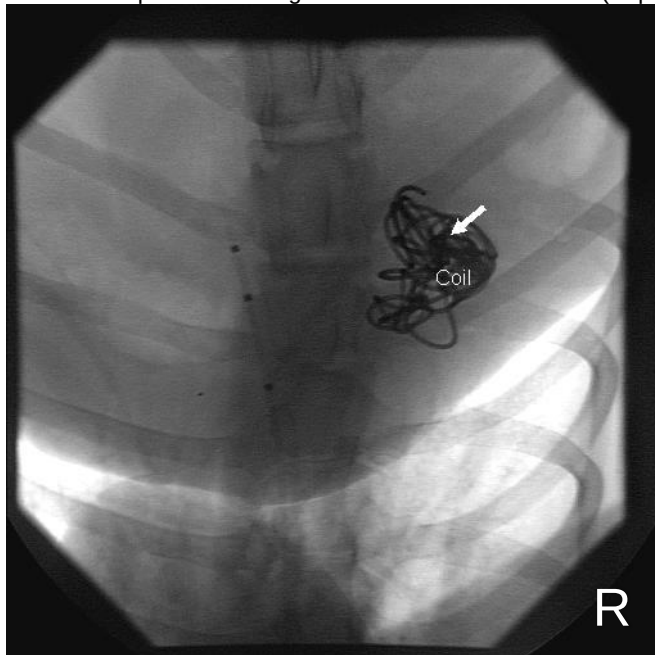
Diskussion

Abbildung 25: Ventrodorsale Angiographie des Patienten Nr. 5 nach der initialen Coilimplantation. Auffällig ist hier die lockere und langgestreckte Fältelung des Coils in der Lebervene (Kopf unten).



R = rechts; VCC = Vena cava caudalis; Pfeil = Engstelle des Shunts

Abbildung 26: Ventrodorsale Angiographie des Patienten Nr. 5 nach der Neupositionierung des Coils. Auffällig ist hier die kompakte Fältelung des Coils in der Lebervene (Kopf unten).



R = rechts; Pfeil = Engstelle des Shunts

Zusätzlich zu den oben genannten technischen Aspekten ist zu berücksichtigen, dass es sich nach Studiendesign um Tiere mit hohem Pfortaderdruck bei Verschluss handelte. Ob die Patienten zum Zeitpunkt der Dislokation einen deutlich erhöhten Pfortaderdruck aufwiesen, kann nicht sicher ausgeschlossen werden, erscheint

allerdings unwahrscheinlich, da alle 3 Patienten in der Sonographie vor dem Ereignis keine Hinweise auf eine portale Hypertension hatten.

Als letzter Faktor ist zu bedenken, dass es sich in allen drei Fällen um Shunts von medialen Pfortaderanteilen handelte, welche so wie in der Literatur beschrieben (Sleight und Thomford 1970; White et al. 1998) eine sehr kurze Lebervene vor Einmündung in die Vena cava caudalis auswiesen.

Um zukünftig eine partielle oder vollständige Dislokation zu vermeiden, kann versucht werden, abwechselnd große und kleinere Windungen oberhalb des Shunts durch ein Crossing-Manöver zu positionieren. Ob dies technisch funktioniert, eine noch höhere Stabilität gewährleistet ohne einen zu starken akuten Verschluss zu generieren, bleibt Aufgabe für zukünftige Studien.

5.8.2.3 Blutungen in den Magen-Darm-Trakt

Auslöser der gastrointestinalen Blutungen in der postoperativen Phase scheint in vielen Fällen eine portale Hypertension darzustellen.

Die Angaben in der Literatur zur Häufigkeit postoperativer Magendarmblutungen schwanken sehr stark und liegen zwischen 0,6 – 33 % (Swalec und Smeak 1990; Tisdall et al. 1994; Wolschrijn et al. 2000; Tobias et al. 2004; Stosic 2011; Scheid 2012; Weisse et al. 2014).

Der Zusammenhang zwischen portalem Hochdruck und gastrointestinalen Blutungen ist für Hunde mit einer nicht zirrhatischen portalen Hypertension bekannt (Bunch et al. 2001) und auch bei experimentell induzierten portalen Hypertensionen belegt (Tamiya und Thal 1960). Daher wird Meläna nach dem Verschluss des Lebershunts meist der portalen Hypertension zugeordnet (Swalec und Smeak 1990; Tisdall et al. 1994; Wolschrijn et al. 2000; Tobias et al. 2004; Kyles et al. 2004; Mehl et al. 2005). Auch in der vorliegenden Studie konnte bei 4/5 Hunden mit gastrointestinalen Blutungen ein zeitlicher Zusammenhang mit einer portalen Hypertension (hgr. Aszites) hergestellt werden.

Die kurzfristige Meläna beim 5. Patienten kann durch verschiedene Faktoren erklärt werden. Einerseits stand der Patient unter gerinnungshemmender Therapie, andererseits sind Blutungen in den Gastrointestinaltrakt, ausgelöst durch eine

herabgesetzte Gerinnung oder gastroduodenale Ulzera, für Lebershunt Patienten immer wieder beschrieben (Badylak 1988; Taboada 1990; Amitrano et al. 2002; Weisse et al. 2014). Eine aktuelle Studie konnte endoskopisch zeigen, dass in 17 % der Fälle solche Ulzerationen bereits vor einem operativen Eingriff bestehen (Weisse et al. 2014).

Daher ist bei einer hepatischen Dysfunktion durch einen Lebershunt der Einsatz von Säureblockern, wie den H₂-Rezeptor-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmern und bei bestehenden Blutungen der Einsatz von Sucralfat sinnvoll (Taboada 1990; Weisse et al. 2014). In der vorliegenden Studie wurden daher alle Patienten im Vorfeld über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen mit einem Protonenpumpenhemmer behandelt. Dennoch kam es bei 5/47 Patienten in der postoperativen Phase zu gastrointestinalen Blutungen. Dies lässt vermuten, dass die Blutungen nichts mit Ulzerationen zu tun hatten oder die einmal tägliche Gabe des Protonenpumpenblockers nicht ausreichend war.

5.8.2.4 Starke Blutungen

Insgesamt wiesen 4/47 Patienten in der vorliegenden Studie schwere, systemische Blutungen auf. In zwei Fällen konnte die Ursache der Blutung (Abdomen bzw. Thorax) anhand ihres klinischen Verlaufs als Gefäßtrauma eingestuft werden.

Blutungskomplikationen in der postoperativen Phase nach Verschluss des Lebershunts sind beim interventionellen Verfahren, in Kombination mit einer antikoagulatorischen Therapie, bereits beschrieben (Scheid 2012; Stosic 2011; Schneider et al. 2016). Allerdings entwickelten auch chirurgisch behandelte Lebershunts in der postoperativen Phase tödliche Blutungskomplikationen (Kyles et al. 2001; Hunt et al. 1996; Kummeling et al. 2004; Mehl et al. 2007), so dass ursächlich hierfür eher die veränderten Gerinnungsfaktoren und Thrombozytenzahlen (Badylak 1988; Amitrano et al. 2002; Kummeling et al. 2006) verantwortlich gemacht werden müssen als das Verfahren selbst.

Bei allen Studien, die interventionell in Kombination mit der gerinnungshemmenden Therapie arbeiten, stellen Gefäßtraumata ein erhebliches Risiko dar, da die Blutung ohne Reduktion der Therapie nicht zum Stillstand kommen kann, und auf der

anderen Seite bei Einsetzen einer normalen Gerinnung die Gefahr der portalen Hypertension besteht.

Die beiden Fälle von Nasenbluten sind spontan aufgetreten und vermutlich Folge der Kombination aus unmittelbar nach dem Eingriff noch sehr hohen ACT-Zeiten, leichter Thrombopenie und leichter Erhöhung des venösen Drucks durch Störung des Abflusses über den großlumigen zentralen Venenkatheter. Nach Reduktion der ACT-Zeiten trat das Problem nicht mehr auf.

Weitere Ursachen sind denkbar, so ist eine verminderte Produktion von Gerinnungsfaktoren und eine verminderte Funktion der Thrombozyten bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung hinlänglich bekannt (Badylak 1988; Taboada 1990; Amitrano et al. 2002).

Eine milde Thrombopenie ist bei Hunden mit portosystemischen Shunt mitunter vor jeglicher Therapie zu finden (Taboada 1990), so auch in der aktuellen Studie (5/47 Patienten).

Auch in anderen Arbeiten zum interventionellen Verschluss des portosystemischen Shunts mit Heparineinsatz entwickelten manche Patienten nach dem Eingriff eine Thrombopenie (Dertwinkel 2008; Stosic 2011; Scheid 2012).

Eine mögliche Ursache für die Thrombopenie könnte in der Heparintherapie selbst liegen, so konnten Studien in der Humanmedizin (Slaughter und Greenberg 1997; Gupta et al. 2007) als auch bei gesunden Hunden (Mischke und Jacobs 2001) einen Zusammenhang zwischen einer Thrombozytopenie und einer Heparintherapie zeigen.

Da auch bei Shuntpatienten nach einem chirurgischen Verschluss, aber ohne Heparintherapie, eine erniedrigte Thrombozytenanzahl und verminderte Gerinnungsfaktoren festgestellt werden konnten (Kummeling et al. 2006), ist ungewiss, ob die Ursache für die Thrombopenie in der aktuellen Studie auf die Heparintherapie oder auf einen Verbrauch der Thrombozyten durch Stase in der Pfortader und Thrombusbildung am Coil bzw. auf eine Kombination beider Faktoren zurückzuführen ist.

Zudem gelang es in der vorliegenden Arbeit mit der Hilfe intensivmedizinischer Maßnahmen, alle Patienten zu stabilisieren und einen tödlichen Ausgang zu verhindern.

5.8.2.5 Aszites unter und nach der Heparintherapie

Insgesamt 40/47 Patienten (85 %) wiesen in der postoperativen Phase Aszites auf. Dies deckt sich mit anderen Arbeiten (44 – 89 %), bei denen mittels Sonographie eine Kontrolle auf Aszites durchgeführt wurde (Leveille et al. 2003; Stosic 2011; Scheid 2012). Diese Zahl scheint zunächst sehr hoch zu sein, allerdings wurde mit der Sonographie das vermutlich sensitivste Verfahren zum Nachweis von freier Flüssigkeit genutzt. Der Ultraschall ist in der Lage, bereits wenige Milliliter freie Flüssigkeit pro Kilogramm Körpergewicht zu detektieren (Dinkel et al. 1984), wohingegen andere Arbeitsgruppen lediglich als Befund Umfangsvermehrung des Abdomens (Mathews und Gofton 1988; Mehl et al. 2005) oder Aszites ohne nähere Klassifizierung (Breznock 1979; Swalec und Smeak 1990; Kyles et al. 2001; Papazoglou et al. 2002; Hunt et al. 2004; Tobias et al. 2004; Mehl et al. 2007) angeben.

Eine abdominale Umfangsvermehrung ist vermutlich gleichzusetzen mit einem klinisch detektierbaren, hochgradigen Aszites oder einer massiven Organschwellung, wie sie zum Beispiel im Zuge einer portalen Hypertension in der Milz auftreten kann (Mathews und Gofton 1988). Zahlreiche Studien berichten über das Auftreten von Aszites in der postoperativen Phase. Klinisch detektierbarer Aszites trat demnach nach dem chirurgischen Verschluss in 10 – 33 % der Fälle auf (Breznock 1979; Swalec und Smeak 1990; Kyles et al. 2001; Papazoglou et al. 2002; Hunt et al. 2004; Tobias et al. 2004; Mehl et al. 2007). Betrachtet man in der vorliegenden Studie lediglich die Patienten mit hochgradigem Aszites (insgesamt 8/47 Patienten (17 %); unter Heparin 7/47; nach Heparin 2/47), so liegt ihr Anteil vergleichbar zu den Angaben in der Literatur. Allerdings muss in diesem Zusammenhang daran erinnert werden, dass in der Studienpopulation lediglich Patienten enthalten waren, bei denen direkte Hinweise auf eine portale Hypertension festgestellt werden konnten, und damit eine höhere Wahrscheinlichkeit für postoperative Komplikationen aufwiesen (Murphy et al. 2001).

Für die Bildung von Aszites nach dem Shuntverschluss wird ein erniedrigter Gesamteiweiß- bzw. Albumin-Gehalt und eine portale Hypertension bzw. deren Kombination verantwortlich gemacht (Johnson 1987; Swalec und Smeak 1990). Dies scheint auch in der aktuellen Studie der Fall gewesen zu sein.

Niedrige postoperative Bluteiweißwerte können durch die vor Eingriff bereits erniedrigten Werte, durch verminderte Futteraufnahme unmittelbar nach dem Eingriff oder durch verminderte Aufnahme oder Verlust über den Darm in Folge portaler Hypertension (Durchfall/Blutungen) bedingt sein. So zeigten alle Patienten mit hochgradigem Aszites in der aktuellen Studie in Blutuntersuchungen zu diesem Zeitraum eine Hypoproteinämie.

Um den onkotischen Druck möglichst hoch zu halten, empfiehlt es sich, die Patienten nach dem Eingriff möglichst zügig anzufüttern (Hunt et al. 2004). Dies wurde in der vorliegenden Studie berücksichtigt. Zur Vermeidung einer Hypoproteinämie und der damit verbundenen Probleme des Aszites und Gerinnungsstörungen setzen einzelne Arbeitsgruppen bereits prophylaktisch eine Plasmatransfusion bei allen Patienten ein (Connery et al. 2002; Knapp et al. 2015). In der aktuellen Studie wurde dagegen erst therapeutisch ab einem Gesamteiweiß unter 30 g/l ein Plasma verabreicht; dies betraf 5/7 Hunden mit hochgradigem postoperativem Aszites. Vergleichbare Angaben finden sich in anderen Arbeiten (Stosic 2011; Scheid 2012).

Eine Beteiligung der portalen Hypertension an der Bildung von schwerem Aszites scheint in der aktuellen Studie aus mehreren Gründen wahrscheinlich. Erstens hatten 4/7 in der postoperativen Phase gastrointestinale Blutungen als Anzeichen einer portalen Hypertension. Zweitens zeigte sich bei allen Patienten im Ultraschall bei noch bestehendem Fluss durch den Shunt eine breite Pfortader mit einem vergleichsweise langsamen, fast laminaren Flow. Dies kann als Hinweise auf eine portale Hypertension gewertet werden.

Als Ursache für das Entstehen einer portalen Hypertension muss neben der mangelnden Ausbildung der intrahepatischen Pfortaderäste bei Reduktion des Shuntflusses auch eine Obstruktion oder Thrombose der Pfortader in Betracht gezogen werden.

In allen Fällen konnte sowohl unter Heparin als auch nach der Heparintherapie eine große Thrombose im Bereich der Pfortader mittels Doppler-Ultraschall

ausgeschlossen werden, kleinere Thrombosen in der Pforaderaufzweigung bedürften einer sensitiveren Methode wie der Computertomographie. Eine partielle Einengung von benachbarten Pfortaderästen konnte nach der initialen Coil-Embolisation bei 5 Patienten gezeigt werden. Die einzigen erworbenen Shunts ($n = 3$) unter den 30 Patienten mit Angiographie stammen aus dieser Gruppe von Hunden mit einer Protrusion. Problematisch ist dabei vor allem der rechts-mediale Shunt, da bei diesem durch die Nähe zum Pfortaderstamm (Schmidt und Suter 1980a) die Gefahr auf Verschluss der gesamten linken Seite besteht. Dies mag auch die Ursache sein, warum dieser Shunttyp bei einem chirurgischen Eingriff besonders häufig Komplikationen aufweist (White et al. 1998).

Die drei Fälle erworbener Shunts sind im Vergleich zur Literatur besonders, da sie in keinem Fall zu einem abnormalen ATT führten und auch im Ultraschall nicht detektierbar waren. Dies deckt sich mit dem Befund, dass sie nur in der sensitiven Angiographie und auch dort nur bei ausreichend schneller Injektion in den Mesenterial-Stamm zu detektieren waren. Daher muss dies so gedeutet werden, dass diese Shunts sich initial durch den erhöhten Druck gebildet hatten mit Entwicklung der Pfortaderäste aber nicht mehr funktionell sind.

Dies ist zu separieren von den in der Literatur beschriebenen funktionell wirksamen erworbenen Shunts, die nach einem chirurgischen Verschluss und postoperativer Aszites-Bildung beschrieben sind (Kyles et al. 2001; Hunt et al. 2004; Mehl et al. 2007). Als Folge wird empfohlen, bei Patienten mit persistierender Funktionsstörung eine Portographie zur Abklärung erworbener Shunts durchzuführen (Kyles et al. 2001; Hunt et al. 2004; Mehl et al. 2007).

Weiterhin ist in der aktuellen Studie der Zusammenhang zwischen Aszites-Dauer und erworbenem Shunt ungewöhnlich. Da die Ausbildung von multiplen, erworbenen Shunts in der Regel 2-4 Wochen (Volwiler et al. 1950; Furneaux 2011) in Anspruch nimmt.

Nur einer von drei Hunden hatte Aszites über 8 Tage. Insofern ist die Frage, ob frühere Arbeiten zur portalen Hypertension mit der Laparotomie (Wiles et al. 1952) als Nachweis ein unzureichend sensitives Verfahren genutzt haben, oder leichtere Aszitesformen vom Besitzer nicht entdeckt und berichtet wurden.

Zur weiteren Reduktion der unmittelbar postoperativen starken Hypertension (Magendarmblutungen und akuter hochgradiger Aszites) ist eine aggressivere und etwas längere Heparintherapie zu überlegen. Die verspätete Hypertension und Aszites-Bildung könnte durch längere Gerinnungshemmung (z.B. Plättchenaggregationshemmer) gemindert werden.

Andererseits erscheint leichter Aszites durch eine milde Hypertension in den Tagen nach dem Eingriff wünschenswert, da nur so eine Verbesserung der Leberdurchblutung und eine Regeneration der Hepatozyten zu erzielen ist (Essawy et al. 2007; Furneaux 2011). Der gesteigerte sinusoidale Blutfluss führt zur Ausschüttung verschiedener Wachstumsfaktoren und Zytokinen, wie dem Hepatocyte Growth Factor, dem Vascular Endothelial Growth Factor und dem Interleukin-6 (IL-6). Infolgedessen kommt es bereits in weniger als einer Woche zu einer deutlichen Zunahme der Lebermasse und zu einer weiteren Steigerung der Leberdurchblutung durch eine Neovaskularisierung (Streetz et al. 2000; Furneaux 2011).

5.8.2.6 Krampfanfälle

3/47 (6 %) Hunden zeigten Krampfanfälle zwischen dem 1. und 4. Tag nach der Intervention. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Intervention 6, 7 und 10 Monate alt.

Von einem Auftreten von Krampfanfällen (2 – 8 %) in den ersten Tage nach der Intervention berichten zahlreiche Autoren (Hunt et al. 2004; Kummeling et al. 2004; Bahr und Grevel 2005; Weisse et al. 2014; Tivers et al. 2017). Die zeitlichen Angaben variieren leicht und reichen von 13 Stunden bis zum 3. Tag nach der Intervention (Matushek et al. 1990), andere Autoren berichten von einem gehäuftem Auftreten zwischen dem 3. – 6. Tag nach dem Eingriff (Bright et al. 2006). Ein gehäuftes Auftreten bei älteren Hunden wird von einigen Autoren berichtet. Als Altersgrenze werden dabei Angaben zwischen > 1 Jahr (Mehl et al. 2005) und > 18 Monaten (Matushek et al. 1990) zum Zeitpunkt des Eingriffs genannt.

Der genaue Pathomechanismus ist bisher nicht bekannt. Vermutet wird ein zu rasches postoperatives Absinken bestimmter Substanzen wie Ammoniak und Sulfobromophthalein und eine veränderte Expression an Neurotransmittern, die

zusammen mit einer chronischen Hirnschädigung aufgrund des portosystemischen Shunts in Krampfanfällen resultieren (Matushek et al. 1990; Hardie et al. 1990; Maddison 1992). Todesfälle in Folge von Krampfanfällen sind nach Verschluss des intrahepatischen Lebershunts keine Seltenheit, zwischen 2 % bis 10 % (White et al. 1998; Kummeling et al. 2004; Hunt et al. 2004; Mehl et al. 2007; Weisse et al. 2014) der postoperativen Todesfälle sind auf diese Ursache zurückzuführen. Um dies zu verhindern, setzten einige Arbeitsgruppen bereits vor dem Eingriff routinemäßig Phenobarbital ein (Hunt et al. 2004; Cook et al. 2015). Eine andere Arbeitsgruppe bevorzugt Levetiracetam, ein Antikonvulsivum, das kaum in der Leber metabolisiert wird und daher für Shuntpatienten besonders geeignet scheint (Fryer et al. 2011). Auch für dieses Medikament konnte eine Anfallsreduktion bei einer präoperativen Medikation nachgewiesen werden (Fryer et al. 2011). Wie auch in zahlreichen anderen Arbeitsgruppen (White et al. 1998; Wolschrijn et al. 2000; Kyles et al. 2001; Mehl et al. 2007; Bussadori et al. 2008; Weisse et al. 2014; Culp et al. 2017) wurde in der vorliegenden Arbeit auf die routinemäßige Gabe von Antikonvulsiva verzichtet. Im Falle von Krampfanfällen wurde den Patienten Phenobarbital verabreicht. Dieses Schema zeigte bereits in einer anderen Arbeitsgruppe sehr gute Erfolge, die Mortalitätsrate lag bei 0 % (Gommeren et al. 2010). Auch in der vorliegenden Studie konnten alle Patienten damit erfolgreich behandelt werden.

5.8.2.7 ZVK assoziierte Infektionen

Insgesamt entwickelten in der vorliegenden Studie 26 % der Patienten (12/47) in der postoperativen Phase Fieber. Der statistische signifikante Zusammenhang mit einer positiven bakteriologischen Besiedlung des ZVKs macht eine infektiöse Genese des Fiebers sehr wahrscheinlich.

Ungeklärt bleibt die Frage, ob es sich dabei um eine exogene Kontamination des ZVKs oder um eine Besiedlung im Rahmen einer bakteriellen Translokation von Keimen aus der Pfortader in die systemische Zirkulation handelte, wie dies vereinzelt bei Hunden mit kongenitalen portosystemischen Shunts (Tobias und Besser 1997) und verstärkt bei experimenteller Katheter-Insertion in die Pfortader mit und ohne portaler Hypertension (Howe et al. 1999) beschrieben ist. Zudem zeigten die Hunde mit experimenteller portaler Hypertension einen erhöhten Endotoxingehalt in der Vena cava (Howe et al. 2000)

Eine weitere denkbare Ursache stellt eine durch die Leberregeneration induzierte vermehrte Zytokinausschüttung dar (Streetz et al. 2000; Ramadori und Armbrust 2001). Durch eine gesteigerte Durchblutung der intrahepatischen Sinusoide kommt es zur vermehrten Aktivierung von Kupffer-Zellen und hepatischen Makrophagen. Diese wiederum schütten vermehrt Zytokine aus (z.B. TNF- α , IL-6, HGF) (Streetz et al. 2000; Ramadori und Armbrust 2001). Ein vergleichbarer Pathomechanismus wird zum Beispiel bei der Entstehung des Fiebers und der klinischen Symptome bei Schweinen mit klassischer Schweinepest angenommen (Nunez et al. 2005).

Mit Entfernung des ZVKs und Umstellung der antibiotischen Therapie konnte bei allen Patienten innerhalb weniger Tage eine Normalisierung der Körpertemperatur erreicht werden. Daher scheint eine lokale Infektion am ZVK die wahrscheinlichste Ursache darzustellen.

Die Ursache für den Rückgang in der Anzahl der Patienten mit Fieber und der positiven bakteriologischen Untersuchungsergebnisse im zeitlichen Verlauf scheint in einem verbesserten Hygienemanagement begründet zu sein. Dennoch liegt der Anteil an positiven Resultaten in der zweiten Hälfte der Population mit 65 % weiterhin deutlich zu hoch. Um das Risiko einer Infektion zukünftig zu minimieren, muss über eine raschere Entfernung des zentralen Venenkatheters nachgedacht werden. Ob in diesem Fall eine intravenöse Heparintherapie an einem peripheren Venenzugang erfolgen, oder auf eine subkutane Gabe von niedermolekularem Heparin umgestellt werden sollte, müssen weitere Untersuchungen ergeben.

5.9 Erfolg der Therapie

Um den Erfolg der Therapie besser einordnen zu können, ist der Vergleich mit anderen Studien und deren Vorgehensweise erforderlich. Da jedoch meistens kein einheitliches Schema angewandt wird, die Inklusions- und Exklusionskriterien differieren, häufig bei der Ergebnisdarstellung intra- und extrahepatische Shunts vermischt werden und auch oftmals nicht zwischen partiell und komplett verschließbaren Shunts unterschieden wird, ist eine Vergleichbarkeit extrem schwierig.

Erschwerend kommt zudem noch hinzu, dass die Kontrollzeitpunkte, die Methoden und die Grenzwerte für die Beurteilung des Therapieerfolgs variieren. Zusätzlich sind die Patientenzahlen in einigen der publizierten Studien extrem niedrig.

Für die weitere Auswertung wurden daher folgende vier Punkte näher betrachtet:

1. klinischer Erfolg
2. Akut-Erfolgsrate
3. funktionelle Verschlussrate
4. Effektivitätsindex

Die **Akut-Erfolgsrate**, auch als Erfolg des Eingriffs bezeichnet, wurde in der aktuellen Studie definiert als erfolgreiche Implantation des Coils und das Überleben des Patienten bis zum 30. Tag nach der Intervention. Die meisten Arbeitsgruppen geben nur die Mortalitätsrate an, hieraus kann jedoch die Akut-Erfolgsrate berechnet werden ($100\% - \text{Mortalitätsrate}$). Sofern Todesfälle in diesem Zeitraum auftraten, wurde in der vorliegenden Studie eine Sektion mit anschließender pathohistologischer Untersuchung durchgeführt. Sofern kein Zusammenhang zwischen der Todesursache und der Operation bestand, wurde eine **korrigierte Akut-Erfolgsrate** angegeben.

Für die **funktionelle Verschlussrate**, auch als funktioneller Verschluss bezeichnet, ist das Vorliegen eines physiologischen Funktionstests bei einer Kontrolluntersuchung erforderlich. Hierfür werden in der Literatur entweder die Verbesserung von Laborparametern wie Protein, Albumin und Harnstoff oder aber Funktionstests, wie der Gallensäurenstimulationstest (White et al. 1998; Tobias et al. 2004; Adin et al. 2006; Bright et al. 2006; Weisse et al. 2014; Culp et al. 2017) oder eine Szintigraphie (Breznock et al. 1983; White et al. 1998; Kyles et al. 2001; Tobias et al. 2004; Adin et al. 2006; Mehl et al. 2007) genutzt. Die Verwendung eines Ammoniumchlorid-Stimulationstests ist selten (Hunt et al. 1996; Hunt et al. 2004; Schneider et al. 2016). In der aktuellen Studie wurde bewusst der ATT verwendet, da er eine Hauptkomponente in der Entstehung des hepatoencephalen Syndroms prüft (Tivers et al. 2014). Zudem wurde, falls möglich, bei der Auswertung zwischen einer Kurzzeit-Erfolgsrate 3 Monate nach dem Eingriff und einer Intermediar-Erfolgsrate 12-24 Monate nach dem letzten Eingriff unterschieden.

Problematisch beim Vergleich der einzelnen Studien sind die unterschiedlichen Anteile an Patienten mit komplett verschließbaren Shunts. Ein hervorragendes Outcome konnte bereits für komplett verschließbare Shunts mit einer Single-Coil-Technik bewiesen werden (Schneider et al. 2016). In der vorliegenden Studie wurden diese Patienten daher bewusst exkludiert. Da der Grad der Pfortaderentwicklung, der Druckanstieg bei temporärer Shuntblockade und die daraus resultierende Einstufung der Verschließbarkeit des Shunts einen Einfluss auf die postoperativen Komplikationen aufweisen (Murphy et al. 2001), schlägt sich diese Tatsache auch in der Akut-Erfolgsrate negativ nieder. Somit bestand die Herausforderung darin, trotz einer nicht sehr erfolgversprechenden Ausgangslage für die in der vorliegenden Studie inkludierten Patienten, im Vergleich zu Hunden mit vollständig verschließbaren Shunts, eine hohe Akut-Erfolgsrate und ein gutes Langzeitergebnis zu erzielen.

Da die Akut-Erfolgsrate und die funktionelle Verschlussrate miteinander negativ korrelieren, sollten, wenn möglich, immer beide betrachtet werden. Ein geringer initialer Verschluss führt zu einer hohen Akut-Erfolgsrate, geht allerdings mit einem persistierenden Restshunt einher und infolgedessen mit einer niedrigen funktionellen Verschlussrate. Im umgekehrten Fall führt allerdings ein übermäßiger Verschluss zur Entwicklung einer portalen Hypertension. Hierdurch bedingte Todesfälle reduzieren die Akut-Erfolgsrate.

Eine Möglichkeit, die Akut-Erfolgsrate und die funktionelle Verschlussrate miteinander zu kombinieren, stellt der **Effektivitätsindex** dar. Dieser wurde bereits in anderen Arbeiten aus der Gießener Arbeitsgruppe (Stosic 2011; Scheid 2012) verwendet. Dieser Parameter berechnet sich wie folgt:

Effektivitätsindex = Akut-Erfolgsrate (%) x funktionelle Verschlussrate (%) / 10000

5.10 Zusammenfassung der eigenen Studienergebnisse

5.10.1 Klinischer Erfolg

Der klinische Erfolg ist der am schwierigsten zu vergleichende Parameter, da die Studien sehr unterschiedliche Definitionen benutzen. In der vorliegenden Studie wurde ein Ausbleiben von Anzeichen für ein hepatoencephales Syndrom ohne Diät und Medikamente als klinischer Erfolg befundet. Eine ähnliche Definition findet sich in der Literatur (White et al. 1998; Kyles et al. 2001) und wird dort zum Teil als „excellent outcome“ bezeichnet (Weisse et al. 2014; Mehl et al. 2007).

Die Symptombefreiheit unter einer diätetischen oder medikamentösen Therapie wird als partieller klinische Erfolg (Case et al. 2017) oder „good outcome“ (Mehl et al. 2007; Weisse et al. 2014) bezeichnet. Auch wenn einige Studien zum Teil lange Überlebenszeiten zeigen (Weisse et al. 2014; Case et al. 2017), muss diese Beurteilung kritisch betrachtet werden. So können zum einen Patienten mit intrahepatischem Shunt auch nur mit medikamentöser/diätetischer Therapie symptomfrei werden (Culp et al. 2017), zum anderen sind die längsten Überlebenszeiten für Hunde mit einem kompletten klinischen Erfolg (excellent outcome) belegt (Weisse et al. 2014).

Insgesamt konnte bei 39 Patienten ein klinischer Erfolg nachgewiesen werden (s. Kapitel 4.8), dies sind 83% aller Patienten und 89% (39/44) der überlebenden Patienten mit Follow-up Informationen.

Die mittels Kaplan-Meier-Diagramm geschätzte klinische Erfolgsrate erreicht sogar 96 % nach etwa 4 Jahren.

5.10.2 Akut-Erfolgsrate

Für die Berechnung der Akut-Erfolgsrate (30 Tage) in der vorliegenden Studie ist die genaue Betrachtung der Komplikationen erforderlich. Bei 3 Patienten (5, 8, 28) wurde der Coil disloziert, weshalb dies als Therapieversagen des ersten Eingriffs gewertet werden muss.

Ein Patient verstarb 7 Tage nach der Intervention. Die Todesursache des Patienten 23 wies nachweislich keinen Zusammenhang mit der Operation auf, weshalb dies bei der korrigierten Akut-Erfolgsrate Berücksichtigung findet.

Somit kommt die aktuelle Studie zu folgenden Ergebnissen:

Akut-Erfolgsrate nach erster Intervention: 92 % (43/47 Patienten)

Akut-Erfolgsrate nach erster und zweiter Intervention: 98 % (46/47 Patienten)

Korrigierte Akut-Erfolgsrate nach erster und zweiter Intervention: 100 % (47/47 Patienten)

5.10.3 Funktionelle Verschlussrate

Für die Beurteilung des funktionellen Verschlusses wurde der erstmalige Nachweis eines physiologischen Ammoniumchlorid-Toleranztests zugrunde gelegt.

Betrachtet man die funktionelle Verschlussrate nach 3 Monaten, alle weiteren Kontrolluntersuchungen bis zum Recoil und die Ergebnisse nach dem Recoil, so kommt man in der vorliegenden Studie zu folgenden Ergebnissen:

funktionelle Verschlussrate nach 3 Monaten: 38 % (16/42 Patienten)

funktionelle Verschlussrate nach 2 Jahren bis vor dem Recoil: 58 % (25/43 Patienten)

funktionelle Verschlussrate nach dem Recoil: 70 % (30/43 Patienten)

Die Kaplan-Meier-Analyse kommt zum Zeitpunkt der 3-Monats-Kontrolluntersuchung zu einer funktionellen Verschlussrate von 38 %. Ohne Recoil liegt die errechnete funktionelle Verschlussrate zwei Jahre nach Intervention bei 76 % und steigt durch den Recoil auf 94 % an.

5.10.4 Effektivitätsindex

Für die Berechnung des Effektivitätsindex fanden zum einen die oben genannten Akut-Erfolgsraten Verwendung und zum anderen die funktionelle Verschlussrate aller drei Zeitpunkte.

Effektivitätsindex unter Verwendung der Akut-Erfolgsrate nach erster und zweiter Intervention:

Effektivitätsindex nach 3 Monaten: 0,37

Effektivitätsindex nach 2 Jahren bis vor dem Recoil: 0,57

Effektivitätsindex nach dem Recoil: 0,69

Effektivitätsindex unter Verwendung der korrigierten Akut-Erfolgsrate nach erster und zweiter Intervention:

Effektivitätsindex nach 3 Monaten: 0,38

Effektivitätsindex nach 2 Jahren bis vor den Recoil: 0,58

Effektivitätsindex nach dem Recoil: 0,70

5.11 Vergleich der Studienergebnisse

Beim Vergleich der Studienergebnisse zum Verschluss des intrahepatischen Lebershunts beim Hund wird zunächst auf die interventionellen Studien eingegangen. Berücksichtigung finden nur Studien, in denen mehr als 3 Patienten mit einem intrahepatischen Shunt vertreten sind. Ausgewertet wird ebenfalls der klinische Erfolg, die Akut-Erfolgsrate und, falls vorhanden, die funktionelle Verschlussrate und der Effektivitätsindex. Anschließend erfolgt der Vergleich mit den größten chirurgischen Studien nach demselben Schema.

5.11.1 Ergebnisse des interventionellen Verschlusses anderer Studien

Bei der interventionellen Therapie muss zwischen dem indirekten Verschluss des Shunts durch die sogenannte „Stent & Coil“ Technik und der direkten Shuntembolisation mit Coils oder Occludern unterschieden werden.

Diskussion

5.11.1.1 Indirekte Shuntembolisation: Stent & Coil

Die Tabelle 15 fasst die Ergebnisse der Studien zur Stent & Coil-Technik zusammen.

Tabelle 15: Ergebnisse der „Stent & Coil“- Technik

Studie	Weisse et al. (2014)	Case et al. (2017)	Culp et al. (2017)	Knapp et al. (2015)	Schneider et al. (2009)	Bussadori et al. (2008)
Anzahl der Hunde	100	27	25	8	7	6
sofort verschließbar	min. 3	n.a.	n.a.	n.a.	0	n.a.
nicht therapiert	5	0	0	0	1 (in 2. Interv. therapiert)	
Reintervention 1. 2.	13 2	3	0	2	5	1
Akut-Erfolgsrate (%)	max. 90	93	96 korr. 100	100	57 (1. Interv.) 71 (1. + 2. Interv.)	100
funktionelle Verschlussrate (%)	max. 25	max. 50	Szinti: 0 GST: 6	n.a.	25 (1. Interv.) 80 (1. + 2. Interv.)	n.a.
Kompletter Verschluss (Anzahl)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	3	n.a.
Effektivitätsindex	0,23	0,46	0,06	n.a.	0,14 (1. Interv.) 0,57 (1. + 2. Interv.)	n.a.
Klinischer Erfolg (%)	66	n.a.	92	100	100	83

GST = Gallensäurenstimulationstest; Interv. = Intervention; korr. = korrigiert; max. = maximal; min. = mindestens; n.a. = nicht angegeben; Szinti = Szintigraphie

Im Jahr 2008 erschien die erste Fallserie mit 6 Patienten (Bussadori et al. 2008). Die akute Erfolgsrate lag bei 100 %, ein Hund benötigte eine zweite Intervention. Zum Zeitpunkt der 6-Monatskontrolle waren 5/6 Patienten ohne Therapie frei von klinischen Symptomen, dies entspricht einem klinischen Erfolg von 83 %. Zwei Tiere verstarben anschließend bis zur 1-Jahreskontrolle, einer dieser Patienten aufgrund einer Leberzirrhose, die bereits bei der Intervention bestand. Ein Leberfunktionstest wurde nicht durchgeführt, weshalb die Berechnung der funktionellen Verschlussrate und des Effektivitätsindex nicht durchgeführt werden kann (Bussadori et al. 2008).

In der aktuell größten Studie zum interventionellen Verschluss des intrahepatischen Lebershunts wurden 100 Hunde inkludiert, wovon 95 Hunde operativ, zumeist mittels Stent und multiplen Coils, versorgt wurden (Weisse et al. 2014). Bei 5 Hunden konnte wegen initial erhöhten Pfortaderdrücken keine Intervention durchgeführt werden. Bei 3 Patienten war die Pfortaderentwicklung ausreichend oder der

geblockte PA-Druck niedrig, so dass ein sofortiger Verschluss durchgeführt werden konnte.

Insgesamt 92 Hunde erhielten eine partielle Einengung mittels „Stent & Coil“ Technik. 78 Hunde benötigten lediglich eine Intervention, bei 13 Patienten war eine zweite und bei 2 Patienten sogar eine dritte Intervention erforderlich. Die Ursache hierfür war ein zu hoher Druckanstieg der Pfortader nach der Implantation des Stents oder Coilmaterials, so dass zunächst eine Entwicklung der Pfortaderäste abgewartet werden musste.

Ein Hund verstarb während des Eingriffs, vier weitere während der ersten Woche nach der Intervention.

Insgesamt verstarben weitere 36 Hunde im Laufe der Studie, wobei kein Todeszeitpunkt und damit kein Abstand zur Intervention angegeben wird, weshalb die Akut-Erfolgsrate nicht sicher bestimmt werden kann.

Bei 42 % der verstorbenen Patienten wird zudem ein Zusammenhang mit der Intervention hergestellt, bei weiteren 28 % gilt es als unsicher, ob ein Zusammenhang mit der Intervention besteht und bei 31 % gilt dies als ausgeschlossen (Weisse et al. 2014). Interessanterweise werden gastrointestinale Ulzerationen mit Todesfolge ausdrücklich in der letztgenannten Gruppe aufgeführt. Dabei ist der Zusammenhang zwischen einer hepatischen Dysfunktion und gastrointestinalen Blutungen lange bekannt (Taboada 1990) und stellt möglicherweise die Folge eines mangelhaften Shuntverschlusses dar.

Da die Zeitpunkte der Todesfälle nach der Intervention nicht angegeben wurden, und zu der Kontrolluntersuchung einen Monat nach der Intervention nur Daten von 85 Patienten vorlagen, besteht die Vermutung, dass es in diesem Zeitraum weitere Todesfälle gab, welche die Akut-Erfolgsrate negativ beeinflussen. Somit lässt sich aufgrund der 5 Therapieversager und 5 Todesfälle im besten Fall eine maximale Akut-Erfolgsrate von 90 % annehmen.

Follow-up Informationen wurden einen Monat nach der Intervention bei einer telefonischen Befragung oder einer Vorstellung in der Klinik erhoben. Aus den vorliegenden Daten ist allerdings nicht ersichtlich, wie viele und welche Patienten vor

Ort vorgestellt wurden. Von 85 Patienten lagen Daten einen Monat nach der Intervention vor.

Der klinische Erfolg zu diesem Zeitpunkt lag bei 66 % (56/85 Hunde). Bei 32 bzw. 23 Patienten wurde zu einem späteren Zeitpunkt ein basaler oder stimulierter Gallensäurenwert bestimmt, allerdings sind die Werte lediglich im Median mit ihrem Interquartilsabstand oder Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Dennoch lässt sich erkennen, dass bei den Basalwerten mehr als 75% und bei den Stimulationswerten mehr als 68% der Tiere noch abnorme Befunde aufwiesen. Auch die restlichen Blutergebnisse zeigen vergleichbare Ergebnisse.

Nimmt man die höchstmögliche Akut-Erfolgsrate (90% s.o.) zusammen mit der maximal 25 %igen funktionellen Verschlussrate aus dem GST, so errechnet sich ein Effektivitätsindex von 0,23 (Weisse et al. 2014).

Eine weitere aktuelle Studie beschreibt 25 Patienten mit intrahepatischem Lebershunt die ebenfalls mittels Stent und Coils versorgt wurden (Culp et al. 2017). Sie weist eine Akut-Erfolgsrate von 96 % (24/25 Patienten) auf. Da die Todesursache bei einem Patienten nachweislich nicht im Zusammenhang mit der Intervention stand, liegt die korrigierte Akut-Erfolgsrate bei 100 %. Eine Kontrolluntersuchung 3 Monate nach Eingriff wurde bei allen 24 verbleibenden Patienten durchgeführt. Mittels Szintigraphie konnte bei keinem der untersuchten Patienten eine physiologische Leberfunktion festgestellt werden, daher ist die funktionelle Verschlussrate in der Szintigraphie als 0 zu werten. Gallensäurenstimulationswerte lagen bei 17 Patienten bei der Kontrolluntersuchung vor. Eine funktionelle Verschlussrate gemäß des Gallensäurenstimulationstests war bei 6 % (1/17 Patienten) gegeben. Für den Effektivitätsindex bzw. den korrigierten Effektivitätsindex ergibt sich ein Wert von jeweils 0,06.

Die diätetisch/medikamentöse Therapie wurde nach dem Eingriff schrittweise bis zur 3-Monatskontrolle abgesetzt, und 22/24 Patienten waren bei der Kontrolle symptomfrei, dies entspricht einer klinischen Erfolgsrate von 92 % (Culp et al. 2017). Je 1 Hund zeigte noch neurologische Ausfälle bzw. Polydipsie und Polyurie.

In einer anderen aktuellen Studie wurden 27 Hunde mittels Stent und multiplen Coils versorgt. Postoperativ verstarben 2 Hunde, somit konnte eine Akut-Erfolgsrate von 93 % erzielt werden (Case et al. 2017). 3/25 der überlebenden Hunde erhielten eine Zweit-Intervention mit Coilapplikation. Bei den Kontrollen mittels Gallensäurenstimulationstest fehlt neben dem Zeitpunkt der Durchführung die genaue Angabe, wie viele Hunde einen normalen Gallensäurenstimulationswert hatten. Jedoch ist aus dem Medianwert abzuleiten, dass es nicht mehr als 50 % waren, somit ergibt sich ein höchst anzunehmender Effektivitätsindex von 0,46.

Obwohl in der Studie rund 92 % (23/25) der Hunde eine klinische Symptombefreiung aufwiesen, kann hieraus nicht automatisch der klinische Erfolg berechnet werden. Es fehlt hierfür die exakte Angabe, wie viele Patienten keiner medikamentösen Therapie bedurften, zumal die Autoren angeben, dass die Mehrzahl der Patienten noch eine solche erhielten (Case et al. 2017).

Eine Modifikation der Coil-Applikation wurde in einer Fallserie bei 8 Hunden publiziert (Knapp et al. 2015). Wesentliche Neuerung war hierbei, dass zunächst der Katheter für die Coils im Shunt platziert und dann erst der Stent implantiert wurde. Die Akut-Erfolgsrate lag bei 100 %. Allerdings wurden zwei Hunde aufgrund eines deutlichen Restshunts einer zweiten Intervention unterzogen. Obwohl die Studie auf einen Leberfunktionstest zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen nach 3 und 6 Monaten verweist, sind diese Ergebnisse nicht aufgeführt, daher kann aufgrund des Fehlens eines Leberfunktionstests keine funktionelle Verschlussrate angegeben und somit auch kein Effektivitätsindex berechnet werden. Inwieweit der beschriebene sonographische Verschluss sich mit einem Kompletverschluss in einer Angiographie deckt, ist unklar. Alle Patienten waren ohne Therapie frei von klinischen Symptomen, der klinische Erfolg lag daher bei 100 %.

Um das Risiko einer portalen Hypertension nach dem Eingriff zu mindern, wurde die „Stent & Coil“ Technik mit einer gerinnungshemmenden Therapie kombiniert und in einer Fallserie mit 7 Patienten publiziert (Schneider et al. 2009). Alle Patienten wiesen Anzeichen einer portalen Hypertension bei temporärer Shuntblockade auf. Bei einem dieser Patienten konnte aufgrund multipler venovenöser Kollaterale das

gewünschte Verfahren nicht angewandt werden, zwei Hunde verstarben nach der Intervention (Schneider et al. 2009). Die Akut-Erfolgsrate lag daher bei 57 % (4/7 Patienten). Bei der Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten zeigte sich mittels Splenoportographie und ATT bei 1/4 Patienten ein vollständiger Verschluss. Die funktionelle Verschlussrate sowie die Komplettverschlussrate lagen somit bei 25 %. 3 der 5 überlebenden Hunde zeigten erworbene intrahepatische Kollaterale bei noch bestehendem Restshunt. Diese drei und der zuvor ausgeschlossene Hund mit den initialen multiplen venovenösen Kollateralen wurden einem erneuten Eingriff mit Implantation von Coilmaterial in den Shunt oder in den linken Pfortaderast unterzogen. Die Akut-Erfolgsrate nach dem ersten und zweiten Eingriff lag bei 71 % (5/7 Patienten). Drei Patienten wiesen nach dem zweiten Eingriff im ATT einen funktionellen Verschluss auf, bei einem Patienten bestanden ein minimaler Restshunt und ein abnormer ATT. Die funktionelle Verschlussrate nach der ersten und zweiten Intervention lag bei 80 % (4/5 Patienten). Damit ergab sich ein Effektivitätsindex von 0,14 nach der ersten Intervention und von 0,57 nach erster und zweiter Intervention. Der klinische Erfolg betrug bei allen überlebenden Patienten 100 % (Schneider et al. 2009).

5.11.1.2 Direkte Shuntembolisation

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse der Studien und Fallberichte zur direkten Shuntembolisation zusammen.

Diskussion

Tabelle 16: Ergebnisse der direkten Shuntembolisation

Studie	Schneider et al. (2016)	Fallberichte*
Anzahl der Hunde	25	10
sofort verschließbar	6	n.a.
nicht therapiert	1 (in 2. Interv. therapiert)	0
Reintervention		
1.	3	4
4.	0	1
Akut-Erfolgsrate (%)	92 (1. Interv.) 96 (1. + 2 Interv.)	70 (1. Interv.) 80 (2. Interv.)
funktionelle Verschlussrate (%)	100 (sofort verschließbar) 79 (nicht sofort verschließbar) 84 (gesamt)	17 (1. Interv.) 33 (2. Interv.)
Kompletter Verschluss (Anzahl)	6	1
Effektivitätsindex	1,0 (sofort verschließbar) 0,75 (nicht sofort verschließbar) 0,81 (gesamt)	0,12 (1. Interv.) 0,26 (2. Interv.)
Klinischer Erfolg (%)	100 (sofort verschließbar) 67 (nicht sofort verschließbar) 75 (gesamt)	33 (1. Interv.) 100 (weitere Interv.)
* = Partington 1993; Youmans und Hunt 1999; Gonzalo-Orden et al. 2000; Asano et al. 2003; Leveille et al. 2003		

Interv. = Intervention; korr. = korrigiert; n.a. = nicht angegeben

Eine Shuntembolisation ist für sofort verschließbare Shunts mit sogenannten Occludern beim Hund vereinzelt beschrieben (Weisse et al. 2014).

Die direkte Embolisation von nicht sofort verschließbaren intrahepatischen Shunts mit kommerziellen Coils wurde erstmals 1993 in einem Fallbericht publiziert (Partington 1993); hierbei wurde durch mehrere Eingriffe eine Shunteinengung und ein klinischer Erfolg erzielt, aber kein Kompletverschluss. Insgesamt 9 weitere Fälle sind mit vergleichbarer Methodik publiziert oder in Studien erwähnt (Youmans und Hunt 1999; Gonzalo-Orden et al. 2000; Leveille et al. 2003; Asano et al. 2003). Bei 1 bzw. 2 Hunden kam es zur Coil-Migration (Gonzalo-Orden et al. 2000) bzw. zur schweren portalen Hypertension (Youmans und Hunt 1999), in beiden letzteren Fällen musste der Coil entfernt werden. Die Akut-Erfolgsrate für alle 10 genannten Fälle betrug somit 70 % nach Erst-Intervention und 80 % nach Zweit-Intervention. Bei 2/6 der kontrollierten Hunde (33 %) konnte nach dem ersten Eingriff ein klinischer Erfolg verzeichnet werden, bei 1/6 (17 %) lag nachweislich ein funktioneller Verschluss des Shunts vor. Der Effektivitätsindex nach Ersteingriff liegt damit bei 0,12.

Durch weitere Interventionen konnte eine klinische Erfolgsrate von 100 % und funktionelle Verschlussrate von 33 % erzielt werden. Der hieraus errechnete Effektivitätsindex lag bei 0,26.

Um die Coil-Dislokation und die Gefahr der portalen Hypertension zu minimieren kombinierte eine Studie an 25 Hunden (Schneider et al. 2016) die direkte Shuntembolisation mittels singulärem, robustem Coil und anschließend intravenösem und subkutanem Heparinmanagement. Bei 6 dieser Patienten konnte aufgrund fehlender Anzeichen einer portalen Hypertension ein sofortiger Verschluss angestrebt werden. Alle 6 Patienten zeigten nach drei Monaten einen klinischen Erfolg und alle 5 zur Kontrolle vorgestellten Hunde einen funktionellen sowie angiographischen Verschluss. Die übrigen 19 Hunde hatten einen nicht sofort verschließbaren Shunt. Bei einem Hund war wegen vieler venovenöser Kollateralen eine Zweit-Intervention zur Shuntsondierung notwendig. Als Major-Komplikationen traten einmal eine portale Hypertension und dreimal eine Blutung auf, letztere war in einem Fall tödlich. Die Akut-Erfolgsrate in dieser Gruppe betrug somit 90 % bzw. 95 % nach 1. Intervention bzw. 2. Intervention. Für die Akut-Erfolgsrate aller Patienten ergab sich daher nach der 1. Intervention ein Wert von 92 % bzw. 96 % nach 1. und 2. Intervention. Ein Hund verstarb innerhalb von 3 Monaten an einer portalvenösen Thrombose und bei einem gab es kein Follow-Up. Bei 10/16 Hunden (63 %) konnte im 12 Monats Follow-up ein klinischer Erfolg verzeichnet werden. 3 Hunde zeigten noch PU/PD, waren aber unter Halb/Halb-Diät symptomfrei, ein Hund wurde wegen epileptischen Anfällen euthanasiert und 2 Hunde erhielten eine Reintervention wegen persistierenden Symptomen, dies führte bei diesen beiden zum klinischen Erfolg. Damit stieg der klinische Erfolg nach der Reintervention auf 67 % an. Für die Kombination beider Gruppen lag die klinische Erfolgsrate bei 75 %. Die kumulative funktionelle Verschlussrate nach Erst- und Zweit-Intervention betrug 79 % (11/14).

Der Effektivitätsindex betrug damit in der Gruppe der sofortverschließbaren Shunt 1,0 und in der Gruppe der nicht-sofort verschließbaren Shunts 0,75, für die Kombination beider Gruppe lag er bei 0,81.

5.11.1.3 Vergleich dieser Ergebnisse mit der eigenen Arbeit

Versucht man nun die Ergebnisse miteinander zu vergleichen, so liefert die vorliegende Studie eine Akut-Erfolgsrate, die je nach Berechnung zwischen 92 % nach der ersten Intervention und 100 % nach der korrigierten Akut-Erfolgsrate nach erster und zweiter Intervention liegt. Damit liegen die Werte im Spitzenbereich im Vergleich zu den anderen interventionellen Studien 57 – 100 % (Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Knapp et al. 2015; Schneider et al. 2016; Case et al. 2017; Culp et al. 2017).

Diese Tatsache ist erstaunlich, da im Gegensatz zu allen anderen Studien in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Tiere inkludiert wurden, deren Shunt nicht sofort verschließbar war, und daher eine erhöhte postoperative Komplikationsrate und eine Minderung der Akut-Erfolgsrate zu erwarten gewesen wäre (Swalec und Smeak 1990; Wolschrijn et al. 2000).

Auch für den klinischen Erfolg schlägt sich diese ungünstige Ausgangslage nicht in einer deutlich verminderten Erfolgsrate nieder. Mit 89 % liegt die vorliegende Studie im Vergleich zu den anderen Studien (66 – 100 %; (Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Knapp et al. 2015; Schneider et al. 2016; Culp et al. 2017)) im oberen Mittelfeld. Andere Arbeitsgruppen konnten bereits für Hunde mit schlecht ausgebildeten Portalgefäßen und einem deutlichen Druckanstieg in der Portalvene bei Shuntblockade klinische Beschwerden im Follow-up zeigen (Lee et al. 2006). Dennoch waren in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu anderen Studien nur wenige Patienten (2/46) unter Therapie symptomatisch. Obwohl den Besitzern eine weitere Intervention angeraten wurde, entschieden diese sich dagegen. Zu einigen Besitzern brach der Kontakt ab, ein Follow-up des klinischen Erfolgs konnte daher nicht ausgewertet werden. Andere Besitzer verzichteten zudem auf eine Anpassung der Diät, da die Patienten symptomfrei waren und das Futter gut vertrugen.

Weiterhin muss in diesem Zusammenhang die lange Studiendauer Berücksichtigung finden, da die Auswertung des klinischen Erfolgs erst 22 - 36 Monate nach der Intervention stattfand. Da der überwiegende Teil der Studien Kontrollen zwischen 3 Monaten und 1 Jahr durchführten (Bussadori et al. 2008; Knapp et al. 2015; Weisse et al. 2014; Schneider et al. 2016; Case et al. 2017; Culp et al. 2017) und sich in der

vorliegenden Arbeit einige Symptome erst zum Zeitpunkt der 2-Jahreskontrolle entwickelten, bleibt es spekulativ, ob auch in diesen genannten Studien eine Zunahme der klinischen Symptome bei nicht vollständig verschlossenen Shunts zu erwarten gewesen wäre. Eine Zunahme klinischer Symptome mit längerem Abstand zum Eingriff ist in der Literatur bekannt (Hottinger et al. 1995; Smith et al. 1995; White et al. 1998; Wolschrijn et al. 2000; Bahr und Grevel 2005).

Eine weitere Studie konnte zeigen, dass Hunde mit intrahepatischem Shunt ohne funktionellen Verschluss nach zwei Jahren zu rund 50 % wieder klinische Symptome entwickelten (Smith et al. 1995).

Da zudem für die Auswertung des klinischen Erfolgs lediglich die kontrollierten Patienten Berücksichtigung fanden, allerdings in einigen Studien eine Mortalitätsrate von bis zu 38 % (Weisse et al. 2014) beschrieben wurde und zudem eine Vielzahl dieser Patienten an den Folgen des Lebershunts verstarben, bleibt die Aussagekraft des klinischen Erfolgs alleine fraglich.

Der Beweis einer physiologischen Leberfunktion nach Verschluss des Shunts liegt außer in den Studien aus der Gießener Arbeitsgruppe nur in wenigen anderen Arbeiten eindeutig vor (Asano et al. 2003).

Die funktionelle Verschlussrate ist abhängig vom Kontrollzeitpunkt und liegt in der vorliegenden Studie nach 24 Monaten bei 58 % und nach erfolgreichem Recoil bei 70 %. Vergleichbare Ergebnisse liefern die anderen Arbeiten aus der Gießener Arbeitsgruppe, deren Funktionelle Verschlussraten zwischen 80 % (Schneider et al. 2009) und 84 % (Schneider et al. 2016) lagen. Die maximale funktionelle Verschlussrate der anderen Arbeitsgruppen betrug hingegen 50 % (Case et al. 2017), und war damit deutlich niedriger.

Für den Effektivitätsindex können in der vorliegenden Studie je nach Berechnungsgrundlage und Zeitpunkt Werte zwischen 0,37 – 0,58 ohne Recoil erzielt werden. Nach einem Recoil steigt der Effektivitätsindex bei Verwendung der korrigierten Akut-Erfolgsrate auf 0,70. Einen vergleichbaren Wert (0,75) lieferte lediglich eine andere Studie aus unserer Arbeitsgruppe (Schneider et al. 2016) zu nicht sofort verschließbaren Shunts. Auch in dieser Studie war allerdings in einem Fall eine zweite Intervention und in zwei Fällen ein Recoil erforderlich. Einen höheren Wert (1,0) konnte die gleiche Studie für komplett verschließbare Shunts zeigen.

Andere Arbeiten, ohne Aufsplittung in sofort bzw. nicht sofort verschließbare Shunts, wiesen mit 0,57 (Schneider et al. 2009), 0,46 (Case et al. 2017), 0,23 (Weisse et al. 2014) und 0,06 (Culp et al. 2017) deutlich niedrigere Effektivitätsindizes auf.

5.11.2 Studienergebnisse des chirurgischen Verschlusses

Tabelle 17 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der einzelnen chirurgischen Arbeiten.

Diskussion

Tabelle 17: Ergebnisse des chirurgischen Verschlusses

Studie	Hunt et al. (1996)	White et al. (1998)	Kyles et al. (2001)	Grevel et al. (2004)	Hunt et al. (2004)	Adin et al. (2006)	Bright et al. (2006)	Mehl et al. (2007)	Case et al. (2017)
Anzahl der Hunde	9	45	10	39	11	10	9	28	31
sofort verschließbar	1	n.a.	0	0	n.a.	0	n.a.	0	n.a.
nicht therapiert	1	0	0	3	0	0	0	0	0
Reintervention									
1.	3	6	0	min. 32		3	0	0	1
2.				n.a.					
Akut-Erfolgsrate (%)	78	82	90	87	73	70 (1. Interv.) 100 (1. + 2. Interv.)	100	93	97
funktionelle Verschlussrate (%)	29	33	38	n.a.	50	50	40	max. 33	max. 50
Kompletter Verschluss (Anzahl)	n.a.	n.a.	3 (alle multiple erworbene shunts)	max. 19	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Effektivitätsindex	0,23	0,27	0,34	n.a.	0,37	0,35 (1. Interv.) 0,5 (1. + 2. Interv.)	0,4	0,31	0,49
Klinischer Erfolg (%)	43 (1. Interv.) 86 (1. + 2. Interv.)	76	100	n.a.	88	80	75	61	n.a.

Interv. = Intervention; min. = mindestens; n.a. = nicht angegeben

Eine der größten Studien zum chirurgischen Verschluss des intrahepatischen Lebershunts umfasste 45 Hunde (White et al. 1998). Mittels Ligatur erfolgte bei allen Patienten eine partielle Einengung des Shunts. Lediglich 37/45 Hunde überlebten den Eingriff. Die Akut-Erfolgsrate betrug damit 82 %. Die funktionelle Verschlussrate mittels Szintigraphie einen Monat nach Eingriff betrug 33 % (7/21 Hunde) (White et al. 1998). Die Ergebnisse des GST lagen lediglich im Mittelwert vor. Hier ist ein signifikantes Absinken der Werte nach der Operation zu erkennen, jedoch lag der Mittelwert immer noch deutlich oberhalb des Referenzbereichs. Für die Berechnung des Effektivitätsindex ergab sich damit ein Wert von 0,27. Ein klinischer Erfolg konnte bei rund 76 % der Patienten erzielt werden.

Eine weitere Studie zur chirurgischen Einengung des Shunts mittels Ligatur umfasste 9 Hunde (Hunt et al. 1996). Einer dieser Patienten konnte aufgrund mangelnder Portalgefäße nicht operiert werden und wurde euthanasiert, ein weiterer Patient verstarb an intraoperativen Komplikationen. Bei einem Hund konnte der Shunt vollständig ligiert werden. Die Akut-Erfolgsrate lag damit bei 78 %. In der Kontrolluntersuchung 3 – 21 Monate nach der Operation wiesen lediglich 2/7 Patienten einen physiologischen ATT auf. Die funktionelle Verschlussrate lag damit bei 29 %. Interessanterweise wies der Patient mit vollständig ligiertem Shunt einen abnormalen ATT auf.

Eine weitere Abklärung zeigte ein Persistieren des Shunts, vermutlich durch das Lösen der Ligatur. Dieser Patient und zwei weitere wurden ein zweites Mal operativ versorgt. Der klinische Erfolg im Anschluss lag bei 86 % (6/7 Patienten), der berechnete Effektivitätsindex bei 0,23 (Hunt et al. 1996).

Von 28 Hunden mit ausschließlich linksseitig intrahepatischem Shunt wurde der Verschluss der linken Lebervene mit einer partiellen Ligatur und einem Ameroidkonstriktor bei nicht sofort verschließbaren Shunts verglichen (Mehl et al. 2007). Die Akut-Erfolgsrate insgesamt betrug 93 %. Eine Kontrolluntersuchung mittels Szintigraphie erfolgte 6 – 10 Wochen nach der Intervention. In der Gruppe der partiell ligierten Shunts zeigte lediglich 1/8 der vorgestellten Patienten ein physiologisches Ergebnis, in der Gruppe der Ameroidkonstriktoren waren es

hingegen 4/7 Patienten. Somit ergab sich eine gesamte funktionelle Verschlussrate von 33 % (5/15 Patienten). Der hiermit berechnete Effektivitätsindex lag bei 0,31.

Allerdings muss das Ergebnis der Szintigraphie kritisch hinterfragt werden, da lediglich einer der vier Patienten aus der Ameroidkonstriktorguppe ohne Therapie klinisch symptomfrei war und bei zwei der Patienten mittels Angiographie-CT Hinweise auf einen Restshunt gefunden wurden. Auch in einer anderen Arbeitsgruppe konnten widersprüchliche Ergebnisse zwischen Szintigraphie, GST und CT festgestellt werden (Adin et al. 2006).

Das Angiographie-CT ist als Methode im Vergleich zur Szintigraphie bisher nicht zur Beurteilung von Restshunts und zur Evaluation der Leberfunktion etabliert (Mehl et al. 2007), weshalb das Ergebnis fraglich bleibt. Der klinische Erfolg wurde nach Besitzerbefragung 6 – 12 Monate nach dem Eingriff evaluiert. Für die Gruppe der partiell ligierten Shunts ergab sich eine klinische Erfolgsrate von 92 % (12/13 Patienten), die Gruppe mit Ameroidkonstriktor kam lediglich auf einen Wert von 20 % (2/10 Patienten). Hieraus ergibt sich insgesamt eine klinische Erfolgsrate 61 % (Mehl et al. 2007).

Eine weitere Studie kombinierte einen vollständigen Verschluss des intrahepatischen Shunts mittels Ligatur und das Anlegen eines künstlichen extrahepatischen Shunts, um den ein Ameriodkonstriktor gelegt wurde (Kyles et al. 2001). Die Akut-Erfolgsrate betrug 90 % (9/10 Patienten). Eine Kontrolluntersuchung 8 – 10 Wochen nach dem Eingriff konnte bei 3/8 Hunden mittels Szintigraphie eine normale Leberfunktion zeigen. Ein Hund erschien nicht zur Kontrolluntersuchung, bei vier der verbleibenden fünf Patienten konnten multiple, erworbene Shunts festgestellt werden. Die funktionelle Verschlussrate lag damit bei 38 % (3/8 Patienten). Für den Effektivitätsindex konnte somit ein Wert von 0,34 berechnet werden. Alle überlebenden neun Patienten waren ohne Therapie frei von klinischen Symptomen, der klinische Erfolg betrug damit 100 % (Kyles et al. 2001).

Eine weitere Arbeitsgruppe, in der 9 Hunde mit intrahepatischem Shunt alleine mit einem Ameroidkonstriktor behandelt wurden (Bright et al. 2006), wies eine Akut-

Erfolgsrate von 100 % auf. Leberfunktionstests zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten lagen von 5 Hunden vor. Lediglich 1 Hund wies einen physiologischen GST auf. Damit lag die funktionelle Verschlussrate zu diesem Zeitpunkt bei 20 %. Nach einem Jahr stieg der Wert auf 40 % an. Der Effektivitätsindex nach 3 Monaten betrug somit 0,2. Dieser erhöhte sich nach einem Jahr auf 0,4. Der klinische Erfolg lag bei 75 % (6/8 Patienten). Ein Hund verstarb 16 Monate nach der Intervention, eine pathohistologische Untersuchung konnte keinen Zusammenhang mit der Intervention darstellen (Bright et al. 2006).

Eine Versorgung des intrahepatischen Lebershunts mittels Cellophan erfolgte bei 11 Hunden (Hunt et al. 2004). Drei Patienten starben an intraoperativen Komplikationen. Die Akut-Erfolgsrate betrug somit 73 %. Bei einer Kontrolluntersuchung nach 8 Wochen wiesen 4/8 Patienten einen physiologischen GST oder ATT auf. Die funktionelle Verschlussrate lag damit bei 50 %. Für die Berechnung des Effektivitätsindex ergab sich so ein Wert von 0,37. Ein Hund entwickelte nach dem Eingriff multiple, erworbene Shunts und benötigte weiterhin eine spezielle Therapie. Bei 7/8 Patienten (88 %) konnte ein klinischer Erfolg erzielt werden (Hunt et al. 2004).

Eine weitere Studie zum chirurgischen Verschluss mit Seide oder Polypropylen Ligatur umfasste 39 intrahepatische Shunts (Grevel et al. 2004). Vier Hunde wurden aufgrund von mangelnder Gefäßausbildung oder Komplikationen intraoperativ euthanasiert. Bei einem Hund wurde der Eingriff aufgrund erhöhter Pfortaderdruckwerte abgebrochen. Die Akut-Erfolgsrate lag somit bei 87 %. Ein Leberfunktionstest, um den Erfolg des Eingriffs zu dokumentieren, wurde nicht durchgeführt. Allerdings gibt die Studie an, dass meist zwei oder sogar drei Eingriffe notwendig waren (Grevel et al. 2004).

Auch eine andere Studie aus derselben Arbeitsgruppe zeigt, dass rund 85 % der Patienten zwei Eingriffe und 30 % sogar drei Eingriffe benötigten (Bahr und Grevel 2005). Allerdings konnte lediglich bei 19/34 Patienten (56 %) nach zwei oder drei chirurgischen Interventionen der Shunt vollständig ligiert werden (Grevel et al. 2004). Bei den übrigen 46 % war dies aufgrund einer mangelhaft ausgebildeten Pfortader

nicht möglich. Aussagen zum klinischen Erfolg nach dem Eingriff fehlen (Grevel et al. 2004).

Eine Studie aus dem Jahr 2006, die bei zehn Hunden mit intrahepatischem Lebershunt einen Hydraulic Occluder verwendete, lieferte vielversprechende Ergebnisse (Adin et al. 2006). Bei Routinekontrollen in den ersten Wochen nach Eingriff wurden bei 30 % ein defekter Occluder festgestellt und in einer weiteren Operation ausgetauscht. Die Schwachstelle wurde daraufhin bei der Herstellung des Hydraulic Occluders behoben, das Problem trat daraufhin nicht wieder auf. Hieraus ergibt sich eine Akut-Erfolgsrate nach der ersten Intervention von 70 %, zieht man die Zweit-Intervention mit hinzu, so liegt die Akut-Erfolgsrate bei 100 %.

Zehn Wochen nach Verschluss wurden alle Tiere reevaluiert. Bei 5 Hunden war mittels Szintigraphie kein Restshunt mehr nachweisbar, die funktionelle Verschlussrate lag damit bei 50 %. Allerdings stimmten die Ergebnisse der Szintigraphie nicht mit den postprandialen Gallensäurenkonzentrationen überein. Ein Angiographie-CT bestätigte in zwei Fällen den mittels Szintigraphie festgestellten Restshunt. Da in der vorliegenden Studie lediglich die Stimulationswerte der Gallensäuren angegeben wurden, bleibt es fraglich, ob eine bessere Korrelation zur Verschlussrate mit Hilfe der basalen Werte möglich gewesen wäre. In einem Fall musste aufgrund der Bildung einer Fistel das Implantat 12 Monate nach der Operation entfernt werden (Adin et al. 2006).

Für den berechneten Effektivitätsindex ergibt sich bei Verwendung der Akut-Erfolgsrate nach Ersteingriff somit ein Wert von 0,35. Bei Verwendung der Akut-Erfolgsrate nach Austausch der Occluder steigt der Effektivitätsindex auf 0,5.

Acht von zehn Hunden waren im Langzeitverlauf frei von klinischen Symptomen (80 %). Ein Hund verstarb an einer anderen, unabhängigen Ursache, bei einem Hund brach der Kontakt mit dem Besitzer ab (Adin et al. 2006).

In einer weiteren aktuellen Studie wurden 31 Hunde mittels Cellophanbanding versorgt (Case et al. 2017). In 16 Fällen wurde das Cellophan direkt um den Shunt gelegt, bei 10 Hunden wurde die abführende Lebervene und bei 4 Hunden der

zuführende Pfortaderast gewählt. In einem Fall erfolgte keine Dokumentation, an welcher Lokalisation das Cellophanbanding erfolgte. Ein Hund verstarb intraoperativ an Major-Komplikationen. Die Akut-Erfolgsrate lag somit bei 97 %. Aufgrund persistierender Symptome benötigte ein Hund einen zweiten Eingriff, ein erneutes Cellophan wurde in einer einengenden Technik um den Shunt gelegt. (Case et al. 2017). Bei den Kontrollen mittels Gallensäurenstimulationstest fehlt neben dem Zeitpunkt der Durchführung die genaue Angabe, wieviele Hunde einen normalen Gallensäurenstimulationswert hatten. Jedoch ist aus dem Medianwert abzuleiten, dass es nicht mehr als 50 % waren, somit ergibt sich ein höchst anzunehmender Effektivitätsindex von 0,49.

Obwohl in der Studie rund 74 % (17/23) der kontrollierten Hunde eine klinische Symptombefreiung aufwiesen, kann hieraus nicht automatisch der klinische Erfolg berechnet werden. Hierfür fehlt die exakte Angabe, wieviele Patienten keiner medikamentösen Therapie bedurften, insbesondere da die Autoren angeben, dass die Mehrzahl der Patienten noch eine solche erhielt (Case et al. 2017).

5.11.2.1 Vergleich dieser Ergebnisse mit der eigenen Arbeit

Die klinischen Erfolge der chirurgischen Arbeiten liefern Werte von 61 – 100 % (Hunt et al. 1996; White et al. 1998; Kyles et al. 2001; Grevel et al. 2004; Hunt et al. 2004; Adin et al. 2006; Bright et al. 2006; Mehl et al. 2007; Case et al. 2017). Vergleicht man diese mit dem klinischen Erfolg in unserer Arbeit, so liegt er mit 89 % im oberen Mittelfeld.

Da in der vorliegenden Studie ausschließlich Tiere inkludiert waren, deren Shunt nicht sofort verschließbar war und daher eine erhöhte postoperative Komplikationsrate zu erwarten war (Swalec und Smeak 1990; Wolschrijn et al. 2000), scheint dies Ergebniss noch beachtlicher zu sein. Auch andere Arbeitsgruppen konnten bereits für Hunde mit schlecht ausgebildeten Portalgefäßen und einem deutlichen Druckanstieg in der Portalvene bei Shuntblockade klinische Beschwerden und damit einen reduzierten klinischen Erfolg nachvollziehen (Lee et al. 2006). Unbeachtet bleibt hierbei die Tatsache, dass sowohl in unserer Arbeit als auch bei zahlreichen chirurgischen Arbeiten häufig mehr als ein Eingriff bis zum Erreichen eines klinischen Erfolges notwendig waren. Bei weiterer Betrachtung zeigt sich zudem, dass die Anzahl an Patienten, die in den chirurgischen Studien für weitere

Kontrollen zur Verfügung standen, meist sehr niedrig war, weshalb die Ergebnisse nicht in allen Fällen als repräsentativ für die operativ versorgte Population angesehen werden können.

Eine in der Literatur häufiger genannte Ursache für eine postoperative Euthanasie war die Rückkehr neurologischer Symptome in Form eines therapieresistenten hepatoencephalen Syndroms (White et al. 1998; Wolschrijn et al. 2000; Mehl et al. 2007). Allerdings schlug sich dies weder in der Akut-Erfolgsrate, noch in der funktionellen Verschlussrate oder im klinischen Erfolg negativ nieder, sondern lediglich in einer niedrigeren Anzahl der zu kontrollierenden Patienten, die in der Berechnung allerdings keine Berücksichtigung fand. Daher sollte, wie bereits erwähnt, die Aussagekraft des klinischen Erfolgs als fraglich angesehen werden. Zudem muss, wie bei dem Vergleich mit den interventionellen Studien, auch die lange Studiendauer der aktuellen Arbeit Berücksichtigung finden, da die Auswertung des klinischen Erfolgs 22 - 36 Monate nach der Intervention stattfand, und eine Zunahme der klinischen Symptome mit längerem Abstand zum Eingriff in der Literatur bekannt ist (Hottinger et al. 1995; Smith et al. 1995; White et al. 1998; Wolschrijn et al. 2000; Bahr und Grevel 2005). Der Großteil der Ergebnisse der chirurgischen Arbeiten hingegen resultiert aus Kontrolluntersuchungen bis zu einem Zeitpunkt von 3 Monaten nach dem Eingriff.

Die in den chirurgischen Arbeiten erhöhte Mortalitätsrate zeigte eine Auswirkung auf die Akut-Erfolgsrate. Diese lag im Bereich zwischen 70 – 100 %. In der vorliegenden Arbeit konnte, selbst wenn diese Berechnung nach der ersten Intervention und ohne Korrektur erfolgte, ein Wert von 92 % erzielt werden. Bezieht man den zweiten Eingriff, die drei initial fehlgeschlagenen Interventionen und die Korrektur des an einer Magendrehung verstorbenen Patienten mit in die Berechnung ein, so steigt die Akut-Erfolgsrate in der vorliegenden Studie sogar auf 100 %. Damit ist sie bis auf zwei chirurgischen Studien (Adin et al. 2006; Bright et al. 2006) allen Arbeiten deutlich überlegen.

Auch die funktionelle Verschlussrate von 58 % bis zur 2-Jahreskontrolle liegt über den Erfolgen der chirurgischen Arbeitsgruppen. Diese lagen zwischen 29 – 50 %, wobei unklar ist, ob einige Arbeiten bis zum Erreichen dieses Ergebnisses mehrere Eingriffe benötigten und zudem bei einigen divergierende Angaben mit unterschiedlichen Funktionstests vorlagen (Adin et al. 2006) oder lediglich Mittelwerte

(Case et al. 2017) angegeben waren. Zählt man in unserer Studie die Ergebnisse nach dem Recoil zu der Funktionellen-Verschlussrate hinzu, so steigt dieser Wert auf 70 %.

Dieses Ergebnis schlägt sich ebenfalls in dem hohen Effektivitätsindex der vorliegenden Arbeit nieder, der bis zur dritten Kontrolle, also nach lediglich einem Eingriff pro Patient, bei 0,57 liegt. Unter Berücksichtigung des zweiten Eingriffs und der Korrektur steigt dieser sogar auf 0,58. Im Vergleich hierzu lag der Effektivitätsindex der chirurgischen Arbeiten deutlich niedriger (Bereich 0,23 – 0,5). Berücksichtigt man in der vorliegenden Studie für die Berechnung des Effektivitätsindex auch die Patienten, die einen Recoil erhielten, so steigt der Wert auf bis zu 0,7.

5.11.3 Vergleich der Methoden anhand der Ergebnisse

Möchte man die Ergebnisse der verschiedenen Studien miteinander vergleichen, so sollte man auch einen Blick auf die verwendeten Methoden werfen. Bereits beim Lesen der Zusammenfassungen der chirurgischen Arbeiten fällt immer wieder auf, dass Tiere aufgrund mangelnder Gefäßversorgung nicht therapiert werden konnten (Tisdall et al. 1994; Hunt et al. 1996; Wolschrijn et al. 2000; Grevel et al. 2004). Dies ist auch für die interventionelle Therapie in 5 % der Fälle beschrieben (Weisse et al. 2014). Da in der aktuellen Arbeit alle Tiere ohne Anzeichen einer portalen Hypertension ausgeschlossen wurden und der Großteil der Patienten trotz Shuntblockade hypoplastische und mangelhaft ausgebildete Pfortaderäste aufwies, lässt sich spekulieren, dass dieses Patientengut eine große Anzahl an Patienten enthielt, die in anderen Studien als nicht behandelbar eingestuft worden wären.

Die Akut-Erfolgsrate (92 %) nach Ersteingriff liegt in der aktuellen Studie im oberen Bereich der chirurgischen (Bereich 70 – 100 %) (Hunt et al. 1996; White et al. 1998; Kyles et al. 2001; Grevel et al. 2004; Hunt et al. 2004; Adin et al. 2006; Bright et al. 2006; Mehl et al. 2007; Case et al. 2017) und anderen interventionellen Studien (57 – 100 % (Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Weiss et al. 2014; Knapp et al. 2015; Schneider et al. 2016; Case et al. 2017; Culp et al. 2017)). Dies ist bemerkenswert, da durch die alleinige Inklusion von nicht sofort verschließbaren Shunts eine geringere Erfolgsrate zu erwarten gewesen wäre.

Ähnliches ist auch für den klinischen Erfolg zu beachten, welcher in der aktuellen Studie mit 89 % wiederum im oberen Bereich der chirurgischen Studien (Bereich 61 – 100 %; (Hunt et al. 1996; White et al. 1998; Kyles et al. 2001; Grevel et al. 2004; Hunt et al. 2004; Adin et al. 2006; Bright et al. 2006; Mehl et al. 2007; Case et al. 2017)) und der interventionellen Studien liegt (66 – 100 %; (Bussadori et al. 2008; Schneider et al. 2009; Weisse et al. 2014; Knapp et al. 2015; Schneider et al. 2016; Culp et al. 2017)).

Unbeachtet bleibt hierbei allerdings die Tatsache, dass sowohl in chirurgischen Studien als auch bei den interventionellen Verfahren gelegentlich mehrere Eingriffe bis zum klinischen Erfolg erforderlich waren. Allerdings ist, im Gegensatz zu chirurgischen Arbeitsgruppen, bei keinem der interventionellen Verfahren beschrieben, dass Tiere aufgrund mangelnder Verschließbarkeit in der zweiten Operation euthanasiert werden mussten (White et al. 1998), oder bei fast der Hälfte der Patienten nur ein partieller Verschluss toleriert werden musste (Grevel et al. 2004). In unserer Studie konnte durch die Reintervention bei insgesamt 75 % ein funktioneller Verschluss erzielt werden und alle Patienten, die einen Recoil erhielten, verbesserten ihren klinischen Zustand.

Der Vergleich der funktionellen Verschlussrate ist schwierig, da Leberfunktionstests häufig nicht (Swalec und Smeak 1990; Tisdall et al. 1994; Grevel et al. 2004) oder nur bei einem geringen Teil der Patienten durchgeführt wurden (White et al. 1998; Mehl et al. 2007; Culp et al. 2017). In anderen Fällen ist bei der Darstellung der Ergebnisse der Funktionstest lediglich im Mittelwert angegeben, und lässt sich so nicht dem tatsächlichen funktionellen Verschluss eines einzelnen Patienten zuordnen (White et al. 1998; Weisse et al. 2014; Case et al. 2017).

Andere Arbeitsgruppen führten eine Szintigraphie als Leberfunktionstest durch (White et al. 1998; Adin et al. 2006; Mehl et al. 2007; Culp et al. 2017), doch konnte bei Patienten mit physiologischem Ergebnis in der Szintigraphie anhand von CT-Untersuchungen der Verdacht auf einen Restshunt gestellt werden (Mehl et al. 2007). Auch andere Autoren stellen die Sensitivität für die Diagnose eines Restshunts daher in Frage (Samii et al. 2001; Papazoglou et al. 2002; Stosic 2011). Eine andere Arbeitsgruppe konnte hingegen bei Patienten mit physiologischen Gallensäurenstimulationswerten in der Szintigraphie Hinweise auf einen Restshunt feststellen (Adin et al. 2006).

Betrachtet man die funktionelle Verschlussrate inklusive der Reinterventionen, so ergibt sich für die aktuelle Studie ein Wert von 70 %. Dieser liegt im Vergleich zu chirurgischen Methoden (Bereich: 29 – 50 %; (Hunt et al. 1996; White et al. 1998; Kyles et al. 2001; Grevel et al. 2004; Hunt et al. 2004; Adin et al. 2006; Bright et al. 2006; Mehl et al. 2007; Case et al. 2017)) und interventionellen Verfahren (Bereich: 6 – 50 %; (Weisse et al. 2014; Case et al. 2017; Culp et al. 2017)) extrem hoch. Lediglich zwei Arbeiten aus der Gießener Arbeitsgruppe wiesen mit 80 % (Schneider et al. 2009) und 84 % (Schneider et al. 2016) höhere Werte auf.

Der Zusammenhang zwischen akutem und chronischem Erfolg (funktionell oder klinisch) ist in der bisherigen Literatur kaum berücksichtigt, auch wenn es logisch ist, dass eine mäßige Shunteinengung beim Eingriff zu einer niedrigen Komplikationsrate und damit hoher Akut-Erfolgsrate verbunden mit geringer chronischer Erfolgsrate führt. Umgekehrt würde eine aggressive Einengung beim Ersteingriff die Akut-Erfolgsrate durch Komplikationen dämpfen, dagegen die Erfolgsraten bei den Kontrollen steigern. Eine Möglichkeit beide Faktoren zu berücksichtigen, ist der Effektivitätsindex, wie er für extrahepatische Shunts schon angewendet wurde (Stosic 2011; Scheid 2012).

Der Effektivitätsindex lag in der aktuellen Studie bei bis zu 0,70 und damit über den chirurgischen (Bereich: 0,23 – 0,50; (Hunt et al. 1996; White et al. 1998; Kyles et al. 2001; Grevel et al. 2004; Hunt et al. 2004; Adin et al. 2006; Bright et al. 2006; Mehl et al. 2007; Case et al. 2017)) und den meisten interventionellen Studien (Bereich: 0,06 – 0,81; (Schneider et al. 2009; Weiss et al. 2014; Schneider et al. 2016; Case et al. 2017; Culp et al. 2017)). Zu berücksichtigen ist, dass in einigen interventionellen Studien (Weisse et al. 2014; Culp et al. 2017; Case et al. 2017) nicht klar ersichtlich war, wieviele Patienten tatsächlich einen funktionellen Verschluss aufwiesen und dieser daher nur als Minimalwert angenommen werden konnte.

Für einen unzureichenden funktionellen Verschluss und einem somit geringen Effektivitätsindex muss neben dem Bestehen eines Restshunts die Ausbildung erworbener extrahepatischer Shunts oder die Bildung von venovenösen Kollateralen in Erwägung gezogen werden. Ursächlich für erworbene extrahepatische Shunts scheint eine rasch auftretende portale Hypertension zu sein, wie sie bei einem zu schnellen Verschluss des Shunts auftritt (Hottinger et al. 1995; Kyles et al. 2001).

Diese sind mehrfach nach chirurgischem Verschluss festgestellt worden (Hunt et al. 2004; Kyles et al. 2001; Mehl et al. 2007) und konnten auch in drei Fällen in der aktuellen Studie nachgewiesen werden. Dass solche erworbenen Shunts nicht in den anderen größeren interventionellen Studien (Weisse et al. 2014; Case et al. 2017; Culp et al. 2017) beschrieben wurden, könnte daran liegen, dass in keiner der Studien im Falle eines funktionellen Restshunts danach gesucht wurde. Zudem muss diskutiert werden, welches das beste Verfahren zum Nachweis dieser erworbenen Shunts ist.

Die Ursache für die Bildung multipler venovenöser Kollateralen liegt vermutlich in einer Neovaskularisierung oder Dilatation bereits bestehender Gefäße als Folge der Abflussbehinderung der Lebervenen (Payne et al. 1991). Alle interventionellen Verfahren, die mittels Stent und multiplen Coils den Verschluss des Shunts zur Folge haben, und alle chirurgischen Verfahren, die einen Verschluss der Lebervene herbeiführen, induzieren eben jene Abflussbehinderung und infolgedessen die Gefahr der Bildung von multiplen, venovenösen Kollateralen. Dies konnte bereits in zahlreichen Studien eindrucksvoll gezeigt werden (Mehl et al. 2007; Schneider et al. 2009; Weiss et al. 2014; Cook et al. 2015; Culp et al. 2017).

Folge dieser Kollateralen ist häufig eine reduzierte Leberfunktion und damit ein fehlender funktioneller Verschluss. In der vorliegenden Studie erfolgte daher eine Platzierung der Coils im Shunt und nicht in der Lebervene, um somit einen physiologischen Abfluss des Blutes zu ermöglichen.

Neben der Verwendung eines singulären Coils sind die Größe und Steifheit dieses Implantats sicherlich wichtige Ursachen für die hohe Erfolgsrate der aktuellen Studie. Vergleichbare Werte für die funktionelle Verschlussrate und den Effektivitätsindex konnten lediglich in einer anderen Arbeit aus unserer Arbeitsgruppe, die den gleichen Coil verwendete, erzielt werden (Schneider et al. 2016).

5.12 Verschlussraten mittels Kaplan-Meier-Diagramm

Die oben genannten Abgaben beziehen sich ausnahmslos auf die Ergebnisse der Tiere, welche auch zu einer Kontrolluntersuchung vorgestellt wurden. Die Auswertung der Verschlussrate mittels Kaplan-Meier-Analyse schätzt dagegen die

Werte in der Gesamtpopulation. Ein vergleichbares Vorgehen findet sich bei anderen Arbeitsgruppen in der Literatur nicht.

Im Vergleich zu anderen Arbeitsgruppen konnten in der vorliegenden Studie in den Kontrolluntersuchungen bereits hervorragende Ergebnisse erzielt werden. So lag die funktionelle Verschlussrate inklusive der Kontrolluntersuchung zwei Jahre nach der Intervention bei 58 %. Der aus der Kaplan-Meier-Analyse geschätzte Wert lag hingegen sogar bei 76 %. Nach der Reintervention konnte durch Kontrolluntersuchungen eine funktionelle Verschlussrate von 70 % erzielt werden. Im Kaplan-Meier-Diagramm stieg der korrespondierende Wert auf 93 %. Vergleichbar gute Verschlussraten konnten überhaupt nur in zwei weiteren Studien erzielt werden (Adin et al. 2006; Schneider et al. 2016), ein Vergleich der mittels Kaplan-Meier-Diagramm geschätzten Werte ist aufgrund der fehlenden Angaben in der Literatur allerdings nicht möglich.

Über das Auftreten eines funktionellen Reopenings nach interventionellem Verschluss, wie es bei fünf Patienten in der vorliegenden Studie festgestellt werden konnte, ist in der Literatur bisher nichts bekannt. Eine Ursache hierfür ist das Fehlen serieller Leberfunktionstests zu verschiedenen Zeitpunkten nach einem Eingriff und die doch sehr tiefen funktionellen Verschlussraten anderer interventioneller Arbeitsgruppen. Eine Wiedereröffnung des Shunts nach kompletter Ligatur konnte jedoch auch in chirurgischen Arbeiten festgestellt werden (Hunt et al. 1996). In der vorliegenden Studie wiesen alle Patienten mit Reopening in der Reintervention lediglich einen geringen Restshunt auf, welcher bei 3/4 Hunden bereits im Recoil vollständig verschlossen werden konnte. Auch beim Vergleich dieser 4 Patienten mit den übrigen 8 Hunden, die einen Recoil erhielten, konnte ein Unterschied festgestellt werden. So lagen sowohl die gemessene, wie auch die nach der Kaplan-Meier-Analyse berechnete funktionelle Verschlussrate der Patienten mit Reopening später bei 100 %. Für die übrigen 8 Patienten, die einen Recoil erhielten, konnte mit Hilfe der Kontrolluntersuchungen eine funktionelle Verschlussrate von 63 % erzielt werden. Die mittels Kaplan-Meier-Diagramm berechnete funktionelle Verschlussrate lag bei 71 %. Daher scheint ein funktionelles Reopening mit der Persistenz eines sehr kleinen Restshunts zu korrelieren. Dies deckt sich auch mit dem Befund, dass keiner der Hunde mit Reopening klinische Symptome aufwies. Allerdings bleibt es

unklar, ob der erneute Shunt im Laufe der Zeit größer geworden wäre, da die Autoren sich für eine Reintervention entschieden.

5.13 Vergleich der Leberfunktionstests zur Detektion eines Restshunts

Obwohl basale Gallensäuren und der basale Ammoniak in der Diagnostik des PSS eine hohe Sensitivität aufweisen (Gerritzen-Bruning et al. 2006; Ruland 2009), sind sie als Verlaufskontrolle nach Verschluss häufig nicht sensitiv genug, und nur die Durchführung eines Stimulationstests liefert aussagekräftige Werte (Winkler et al. 2003; Frankel et al. 2006). Auch in der vorliegenden Arbeit wiesen etwa die Hälfte der Hunde mit funktionellem Restshunt physiologische basale Ammoniakkonzentrationen auf.

Andererseits muss erwähnt werden, dass das klinische Wohlbefinden der Patienten im Langzeit-Follow-up nach Verschluss von intra- und extrahepatischen Shunts signifikant mit dem basalen Ammoniakgehalt im Blut korrelierte (Meyer et al. 1999).

5.13.1 Ammoniumchloridtoleranztest

Für den oralen ATT ist nach 30 Minuten beschrieben, dass er bei einem geringgradigen Restshunt physiologische Werte ($< 100 \mu\text{mol/l}$ (Maddison 1988)) liefern kann (Youmans und Hunt 1998; Stosic 2011). In der vorliegenden Studie konnte bei 39 Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten ein physiologischer ATT festgestellt und angiographisch überprüft werden. Bei 31 % (12/39 Untersuchungen) konnte mittels Angiographie ein Restshunt detektiert werden. Der negativ prädiktive Wert für den ATT betrug damit 69 % (27/39) (s. Abbildung 22).

Eine deutliche Steigerung dieses Wertes auf 84 % (27/32) würde sich in der aktuellen Studie durch Senkung des cutt-off von $100 \mu\text{mol/l}$ auf $70 \mu\text{mol/l}$ ergeben, da dann 7/12 Hunden mit kleinem Restshunt als positiv erkannt worden wären. Da gleichzeitig bei Anwednung des gesenkten cutt-off ($70 \mu\text{mol/l}$) keiner der Hunde mit einem kompletten Verschluss als falsch positiv bewertet worden wäre, ist dieses Vorgehen als sinnvoll zu erachten. Daher vertritt der Autor die Meinung, dass der aus der Literatur übernommene Grenzwert von $< 100 \mu\text{mol/l}$ (Maddison 1988) zu hoch gewählt wurde. Eine Obergrenze von $< 70 \mu\text{mol/l}$ scheint in diesem Fall sinnvoll und

hätte in der vorliegenden Studie eine bessere Korrelation mit einem angiographischen kompletten Verschluss ergeben.

Die meisten Studien empfehlen nach oraler Stimulation eine Testung nach 30 Minuten (Meyer et al. 1978; Center et al. 1985b; Tisdall et al. 1995; Hunt und Hughes 1999). Eine zusätzliche Messung nach weiteren 30 Minuten wird von einer Arbeitsgruppe durchgeführt (Center et al. 1985b), um einer verzögerten Magenentleerung Rechnung zu tragen.

Die aktuelle Studie testete bei einer physiologischen Ammoniakkonzentration nach 30 Minuten einen weiteren Wert 45 Minuten nach der Stimulation. Der Hintergrund war der stetige Einsatz von Omeprazol bei den Patienten, da dies beim Menschen die Magenentleerung verzögert (Parkman et al. 1998; Rasmussen et al. 1999). Auch für den Hund konnte ein erhöhter pH-Wert mit einer verzögerten Magenentleerung in Zusammenhang gebracht werden (Bueno et al. 1981). Dass unter Omeprazol auch bei Hunden veränderte pH-Werte im Magen vorliegen, ist ebenfalls hinlänglich bekannt (Tolbert et al. 2011). Daher lag der Schluss nahe, dass auch bei den Patienten in der Studie eine verzögerte Entleerung vorlag. Einige Hunde wiesen tatsächlich bei 30 Minuten Werte unter 100 $\mu\text{mol/l}$ und bei 45 Minuten darüber auf, diese wären ohne doppelte Testung falsch beurteilt worden. Ob eine noch spätere Testung, wie zum Teil vorgeschlagen (Center et al. 1985b), zusätzlich Informationen liefert, muss in zukünftigen Studien geprüft werden.

Um das Problem der verzögerten Magenentleerung zu umgehen, wäre die rektale Durchführung eines ATT eine mögliche Alternative (Rothuizen und van den Ingh 1982; van Straten et al. 2015).

5.13.2 Gallensäurenstimulationstest

Für den Gallensäurenstimulationstest sind zwei verschiedene Verfahren in der Literatur beschrieben. Eine Möglichkeit besteht in der Messung der stimulierten Werte zwei Stunden nach Futteraufnahme (Center 1996), eine andere in der Injektion eines Cholecystokinin-Analogons (Ceruletid) und der anschließenden Blutentnahme nach 30 Minuten (Bridger et al. 2008). Die durchschnittliche Stimulation nach der Injektion ist hierbei höher als nach einer Futteraufnahme (Bridger et al. 2008), im Hinblick auf die Sensitivität zur Diagnose eines portosystemischen Shunts beim

Hund konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Methoden festgestellt werden (Bridger et al. 2008). Da aktuell kein Ceruletid erhältlich ist, wurde in der vorliegenden Studie auf die Bestimmung der postprandialen Werte zurückgegriffen.

Für den GST ist bekannt, dass er auch trotz vollständigem Verschluss vereinzelt noch pathologisch erhöhte Werte liefern kann (Hottinger et al. 1995; Vogt et al. 1996; White et al. 1998; Frankel et al. 2006). Auch in der aktuellen Studie wies jeweils ein Hund mit angiographisch bewiesenem Kompletverschluss erhöhte basale Gallensäuren bzw. einen erhöhten Stimulationswert auf. Dies bedeutet, dass die Spezifität für die Bestimmung eines Restshunts eingeschränkt ist.

Über die Sensitivität des GST zum Nachweis eines Restshunts liegen keine Literaturdaten vor. In der aktuellen Studie wiesen zum Zeitpunkt der 3-Monatskontrolle 19 % der Hunde (5/26) mit einem funktionellem Restshunt physiologische basale- und stimulierte Gallensäuren auf, obwohl mittels ATT und Ultraschall kein Verschluss diagnostiziert werden konnte. Zusätzlich wiesen zwei Hunde zu einem späteren Zeitpunkt physiologische Basal- und Stimulationswerte auf. Weitere Hunde zeigten isoliert physiologische Basal- oder Stimulationswerte.

Unabhängig von der Fragestellung, ob der GST den Restshunt richtig einteilt, ist zu beachten, dass Gallensäuren nach Verschluss nicht mit der Prognose der Patienten korreliert (Papazoglou et al. 2002).

Für die Diagnose eines Restshunts nach Intervention ist nach Auffassung des Autors daher die Kombination von ATT und GST hilfreich. Dieses Vorgehen wurde bereits von einer anderen Arbeitsgruppe für die Diagnostik eines PSS vorgeschlagen (van Straten et al. 2015) und scheint insbesondere bei kleineren Restshunts eine gute Korrelation mit der Angiographie zu besitzen.

5.13.3 Transrektale Technetium Szintigraphie

Auch die Szintigraphie stellt einen Funktionstest dar, der von einigen Arbeitsgruppen nach dem Verschluss eines Lebershunts durchgeführt wurde (White et al. 1998; Kyles et al. 2002; Mehl et al. 2007). Aufgrund der fehlenden Angaben zur Sensitivität für die Detektion eines Restshunts, dem fehlenden Vergleich zu anderen Leberfunktionstests oder bildgebenden Verfahren (Angiographie, Doppler-

Sonographie) ist die Einordnung jedoch schwierig. Die breite Variabilität der ausgerechneten Shuntfraktion (Daniel et al. 1991; Samii et al. 2001) lässt einige Autoren vermuten, dass diese Methode weniger exakt für die Diagnostik bei Patienten mit einem Restshunt ist (Lawrence et al. 1992; Samii et al. 2001; Papazoglou et al. 2002; Adin et al. 2006; Mehl et al. 2007; Stosic 2011).

5.13.4 Doppler-Sonographie

Die Angaben für Ultraschalluntersuchungen inklusive Doppler-Sonographie für das Auffinden und die Diagnose eines PSS variieren in der Sensitivität zwischen 47 bis 95 %, für die Spezifität findet man in der Literatur Angaben zwischen 67 bis 100 % (Wrigley et al. 1987; Holt et al. 1995; Tiemessen et al. 1995; Lamb 1996; Kyles et al. 2002; Winkler et al. 2003; d'Anjou et al. 2004). Allerdings ist dieses Verfahren sehr stark von den Fähigkeiten des Untersuchers abhängig. Für die Detektion von Restshunts finden sich beim intrahepatischen Lebershunt keine Angaben in der Literatur. Betrachtet man in der vorliegenden Studie nur die 19 Patienten, die zur 3-Monats-, 1-Jahres- oder zwei Jahreskontrolle zur Diagnosesicherung eine Portographie erhalten haben, so liegt die Sensitivität für die Detektion eines Restshunts bei 67 % und die Spezifität bei 100 %.

5.14 Vollständiger Shuntverschluss

Die Frage, ob ein vollständiger Shuntverschluss erforderlich ist, wird immer wieder diskutiert. So konnten einige Studien keinen signifikanten Unterschied im Outcome zwischen partiell und vollständig verschlossenen Shunts finden (Smith et al. 1995; Lawrence et al. 1992; Meyer et al. 1999; Papazoglou et al. 2002), andere dagegen schon (Johnson et al. 1987; Swalec und Smeak 1990; Hottinger et al. 1995; Tivers et al. 2017).

Bei Auswertung der Daten muss aber genau beachtet werden, dass in manchen Studien (Lawrence et al. 1992; Meyer et al. 1999; Papazoglou et al. 2002) die Anzahl der intrahepatischen komplett verschlossenen Shunts zu gering war, um einen Unterschied erkennen zu können.

Andererseits muss zwischen reiner Überlebenszeit und klinischem Erfolg (Freiheit von Symptomen) unterschieden werden. So konnte in einer Studie (Smith et al.

1995) kein Unterschied in der Überlebenszeit zwischen partiell und vollständig verschlossenen intrahepatischen Shunts gefunden werden, allerdings wiesen Patienten mit partiellem Verschluss zu 50 % nach 2 Jahren wieder klinische Symptome auf (Smith et al. 1995).

Betrachtet man die Ergebnisse der größten Studie zum interventionellen Verschluss (Weisse et al. 2014), dessen Autoren die Meinung verteten, dass ein vollständiger Verschluss des Shunts nicht erforderlich ist, so zeigte sich bei 66 % ein gutes Langzeit-Outcome (Weisse et al. 2014). Ein Vergleich zwischen Patienten mit funktionell verschlossenen und partiell verschlossenen Shunts fehlt jedoch in der Studie. Da zudem lediglich bei 3 Patienten sofort ein vollständiger Verschluss erzielt werden konnte und in der Kontrolluntersuchung nicht routinemäßig ein Leberfunktionstest durchgeführt wurde, war die Einteilung in funktionell und vollständig verschlossene Shunts zudem nicht möglich (Weisse et al. 2014). Der Kontrollzeitpunkt für das Langzeit-Outcome lag im Median bei 31 Monaten.

Es ist daher spekulativ, ob sich, wie in der Literatur beschrieben, mit längerem Abstand zum Eingriff bei partiell verschlossenen Shunts erneut klinische Symptome entwickelt hätten (Hottinger et al. 1995; Smith et al. 1995; White et al. 1998; Wolschrijn et al. 2000; Bahr und Grevel 2005). Hinweise für diese Tasche liefert die Angabe, dass im Weiteren in einem Zeitraum von im Median 72 Monaten 36 Hunde verstarben. Bei 42 % der verstorbenen Patienten konnte ein direkter Zusammenhang mit der Intervention oder dem Shunt hergestellt werden, bei weiteren 28 % galt es als unsicher ob ein Zusammenhang bestand und bei 31 % als ausgeschlossen (Weisse et al. 2014). Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, wurden dabei in der letztgenannten Gruppe ausdrücklich gastrointestinale Ulzerationen mit Todesfolge, als Grund aufgeführt. Dabei ist der Zusammenhang einer hepatischen Dysfunktion und gastrointestinalen Blutungen lange bekannt (Taboada 1990).

Eine häufig unterschätzte Komplikation sind rezidivierende Harnwegsinfektionen und vor allem Nieren- und Blasensteine. In der Literatur findet man zahlreiche Beispiele von Patienten, die nach einer operativen Versorgung des Shunts und fehlendem funktionellen Verschluss diese Symptomatik entwickelten (Johnson et al. 1987; Tobias et al. 2004; Bahr und Grevel 2005; Mehl et al. 2007; Cook et al. 2015). Berichte über ähnliche Probleme bei Patienten mit funktionell verschlossenem Lebershunt existieren nach Kenntnisstand des Autors nicht.

Vom Auftreten von Lebertumoren in Kombination mit portosystemischen Shunts wird in der Humanmedizin immer wieder berichtet (Barton und Keller 1989; Morgan und Superina 1994; Kim et al. 2004; Franchi-Abella et al. 2010; Knirsch et al. 2016). Auch in einer veterinärmedizinischen Studie traten im Langzeit-Follow-up Zubildungen in der Leber auf (Tivers et al. 2017). Da als Auslöser für Hyperplasie und Bildung von Leberknoten ein abnormaler Pfortaderfluss, mit einer Minderdurchblutung einzelner Areale, diskutiert wird (Weinbren und Washington 1976; Franchi-Abella et al. 2010), ist diese Pathogenese auch in der Veterinärmedizin denkbar. Eine möglichst normale Durchblutung des Lebergewebes sollte angestrebt werden.

Wie bereits in einer aktuellen Studie zum chirurgischen Verschluss des intrahepatischen Lebershunts gezeigt werden konnte (Tivers et al. 2017), ist das Langzeit-Follow-up-Ergebnis vollständig verschlossener Shunts signifikant besser als das nach einem partiellen Verschluss. Die Autoren der vorliegenden Studie vertreten daher die Meinung, dass ein vollständiger Verschluss des Shunts in jedem Fall wünschenswert ist. Das Minimalziel sollte jedoch immer ein funktioneller Verschluss sein. Interessant ist vor diesem Hintergrund die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie bei fünf Patienten ein funktionelles Reopening auftrat. Allerdings wies keiner der Patienten, bei denen irgendwann ein funktioneller Verschluss erzielt werden konnte, jemals wieder klinische Symptome auf.

5.15 Limitation der Studie

Alle Hunde der vorliegenden Studie wurden in einem Zentrum und von einem Untersucher mit langjähriger Erfahrung in der Intervention und dem postoperativen Management behandelt. Ob sich ähnlich gute Ergebnisse auch in anderen Kliniken bei entsprechender Einarbeitung erzielen lassen, ist zu prüfen. Die Intervention erfolgte unter einer biplanen Durchleuchtungsanlage, dies führte zur Vereinfachung der Erfassung der dreidimensionalen Strukturen. Bei Verwendung einer Einebenen-Durchleuchtung muss darauf geachtet werden, dass die Ebenen ohne Positionsänderung des Patienten gewechselt werden können. Eine Alternative könnte die Einbeziehung anderer Bildgebungsverfahren, wie z.B. des Ultraschalls sein (Knapp et al. 2015).

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu prüfen, ob die Embolisation eines nicht unmittelbar komplett verschließbaren intrahepatischen Lebershunts beim Hund mit einem singulären Coil und anschließender intravenöser Heparintherapie sicher durchführbar ist und gute Ergebnisse liefert.

Über einen Zeitraum von circa 4 Jahren wurden Hunde mit einem nicht komplett verschließbaren Shunt inkludiert. Exkludiert waren Hunde mit einem Körpergewicht unter 3 kg, einer systemischen anderen Erkrankung und Hunde mit multiplen Shunts oder einem window-type Shunt. Alle Patienten wurden für mindestens 8 Wochen einer medikamentösen und diätetischen Therapie unterzogen.

Die Tiere wurden in Vollnarkose gelegt. Über einen Zugang in der rechten Jugularvene wurde ein Katheter retrograd über den Shunt in der Pfortader platziert. Zunächst erfolgte eine Angiographie zur genauen Bestimmung der Shuntmorphologie und der nativen Pfortaderdurchblutung. Es folgten hämodynamische Messungen (Herzfrequenz, arterieller Blutdruck) sowie Druckmessungen in der Vena cava und der Pfortader vor und während der vollständigen Blockade des Shunts mit einem Ballonkatheter. Eine Angiographie diente der Beurteilung der Pfortaderausbildung im geblockten Zustand. Beim Ablassen des Ballons wurde der geblockte Shuntdurchmesser bestimmt. Ein stufenförmiger Coil aus einem 0,050 Inch Edelstahlfederstrang wurde so ausgewählt, dass seine größte Windung mindestens 1 mm größer als der geblockte Shuntdurchmesser war. Vor dem Implantationsbeginn wurde allen Hunden Heparin-Boli von je 100 IE/kg KGW unfraktioniertem Heparin verabreicht, bis die ACT-Zeit mindestens über 300 Sekunden lag, weiterhin erfolgte die kontinuierliche Gabe von 25 IE/kg/h. Die Implantation des Coils wurde über einen 8 F Guidingkatheter in die Engstelle des Shunts vorgenommen. Die intravenöse Heparintherapie wurde fortgeführt und so gesteuert, dass die ACT-Sollzeit für mindestens die ersten 24 h zwischen 180 - 200 Sekunden lag. Das weitere Heparinmanagement richtete sich nach der Bildung von Aszites, als Hinweis auf eine portale Hypertension. Kontrolluntersuchungen inklusive oralem Ammoniak-Toleranztest erfolgten nach 3, 12 und 24 Monaten.

Zusammenfassung

Insgesamt wurden 47 Hunde in die Studie aufgenommen. Am häufigsten war mit zehn Hunden der Golden Retriever ($n = 10$) vertreten, gefolgt vom Mischling ($n = 9$), Labrador Retriever ($n = 5$), dem Berner Sennenhund ($n = 4$) und dem Hoverwart ($n = 4$). Die übrigen Rassen waren maximal zweimal vertreten. Es waren 23 unkastrierte Rüden, 22 unkastrierte und 2 kastrierte Hündinnen. Das Alter der Hunde lag zwischen 5 und 28 Monaten (Median: 9 Monate), das Körpergewicht lag zwischen 4,1 und 47,0 kg ($MW \pm SD: 20,81 \pm 9,03$ kg).

Die Angiographie zeigte bei allen Patienten einen Porto-hepatovenösen Shunt. 6 Tiere wiesen einen intrahepatischen rechts-lateralen Shunt auf, 18 einen rechts-medialen. Der linksseitige intrahepatische Shunt war am häufigsten vertreten ($n = 23$) und gliederte sich in den links-medialen ($n = 16$) und links-lateralen Shunt ($n = 7$) auf.

Für den geblockten Shunt Durchmesser lag der Mittelwert bei $12,8 \pm 2,41$ mm (Bereich 6,6 – 16,8 mm). Einmalig wurde der primär ausgewählte Coil gewechselt, da der initiale Coil keinen Platz im Shunt hatte. Hieraus ergab sich, dass final dreimal ein 10er Coil, siebzehnmal ein 13er Coil, achtzehnmal ein 16er Coil und neunmal ein 19er Coil implantiert wurde.

Insgesamt 85 % der operierten Hunde entwickelten in der postoperativen Phase Aszites, die mediane Dauer lag dabei bei 3 Tagen (Bereich 0 – 10 Tage). Die daraus resultierende Dauer der intravenösen Heparintherapie lag im Median bei 5 Tagen (Bereich 3 – 12 Tage).

Zwei Hunde wiesen intraoperativ Minor-Komplikationen in Form einer Coil-Protrusion in die Vena cava ($n = 1$) und in die Pfortader ($n = 1$) auf. Intraoperative Major-Komplikationen traten nicht auf.

Weitere 16/47 Hunde entwickelten in der postoperativen Phase Major-Komplikationen. Magen-Darm-Blutungen ($n = 5$) war die häufigste Komplikation, gefolgt von starken Blutungen ($n = 4$) aus der Nase oder in Körperhöhlen sowie Krampfanfälle ($n = 3$). Alle diese Komplikationen konnten erfolgreich behandelt werden. Bei 3/47 Hunden trat in den Tagen nach der Intervention eine vollständige ($n = 2$) oder partielle ($n = 1$) Dislokation des Coils auf. Alle vollständig dislozierten Coils wurden entfernt, der partiell dislozierte Coil konnte erfolgreich repositioniert werden. Alle Dislokationen waren auf eine fehlerhafte Implantation des Coils oder einer intraoperativen Fehlmessung des Shunts zurückzuführen, und damit als Fehler

des Operators zu werten. Mittels erneuter Intervention konnte bei allen Patienten erfolgreich ein Coil implantiert werden. Ein Hund verstarb in Folge einer Magendrehung.

Sechsendvierzig Hunde konnten bei gutem Allgemeinbefinden aus der Klinik entlassen werden. Zum Zeitpunkt der 3-Monatskontrolle lagen Ergebnisse von 42/46 Hunden vor. Bei 38 % (16/42 Hunde) wies der Ammoniumchlorid-Toleranztest physiologische Werte auf und sprach damit zu diesem Zeitpunkt für einen funktionellen Verschluss. Bei neun dieser Hunde konnte in einer Angiographie ein vollständiger Shuntverschluss mit physiologischer Pfortaderdurchblutung belegt werden.

Innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Intervention stieg der Anteil der Hunde mit funktionellem Verschluss auf 58 % (25/43 Hunde), wobei fünf dieser Hunde ein funktionelles Reopening zeigten. Bei insgesamt 13 Hunden (30 %) konnte im Laufe der Zeit mittels Portographie ein kompletter Shuntverschluss nachgewiesen werden. Drei dieser Patienten zeigten als Nebebefund in der Portographie einzelne, erworbene extrahepatische Shunts. Diese konnten jedoch nur in der Portographie dargestellt werden und besaßen keinen funktionellen Einfluss.

Aufgrund von rezidivierenden Symptomen oder erhöhten Ammoniakwerten wurde bei 12 Hunden eine Reintervention durchgeführt. Anschließend konnte in den weiteren Kontrolluntersuchungen dieser Patienten bei 75 % (9/12 Hunden) ein funktioneller Verschluss bewiesen werden. Ein angiographischer Kompletverschluss lag bei 5/12 Hunden (42 %) vor.

Die mittels Kaplan-Meier-Analyse errechneten Verschlussraten erreichten nach Intervention und Reintervention eine funktionelle Verschlussrate von 94 % und eine angiographische Verschlussrate von 70 %. Der Effektivitätsindex (Akut-Erfolgsrate x funktionelle Verschlussrate/10000) betrug zum Ende der Studie 0,70.

Anhand der Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen und der telefonischen Besitzerbefragungen nach dem Eingriff zeigte sich, dass 39/44 Hunde (89 %) ohne Therapie frei von klinischen Beschwerden waren und somit die Definition eines klinischen Erfolgs zutraf. Die anhand der Kaplan-Meier-Analyse geschätzte klinische Erfolgsrate lag bei 96 %.

Zusammenfassung

Die im Vergleich zur Literatur überdurchschnittlich hohen klinischen und funktionellen Erfolgsraten in dieser Studie bestätigen, dass das untersuchte Verfahren aus singulärem Coil und Heparintherapie für Hunde mit nicht sofort verschließbarem Shunt relativ sicher durchführbar ist und sehr effektiv eingesetzt werden kann.

7 Summary

The goal of this study was to examine, if embolization with a singular coil of not immediately closable congenital intrahepatic shunts in dogs in combination with intravenous unfractionated heparin therapy was safe and could achieve good longtime results.

Over a period of approximately 4 years dogs with not immediately closable congenital intrahepatic shunts met the inclusion criteria. Dogs with body weight under 3.0 kg, with a systemic disease, multiple shunts or window-type shunts were excluded. All dogs were treated medicamentously and dietary for at least 8 weeks, prior to being presented to intervention.

After all, dogs were in general anesthetic and in dorsal recumbency. An introducer was placed percutaneously into the right jugular vein and retrograde a catheter was placed in the portal vein. Afterwards an angiography was done to evaluate the morphology of the shunt and the native portal vein branches. To also evaluate the initial position, the native portal pressure, the native central venous pressure and hemodynamic measurements (arterial blood pressure, heart rate) were carried out. To simulate a complete closure, a balloon catheter was temporarily placed into the shunt. All measurements were repeated again under these circumstances. For getting a better impression of the development of intrahepatic portal vein branches, a second angiography was done while the shunt was blocked temporarily. In addition, the diameter of the blocked shunt was measured when the balloon catheter was drained and contrast medium passed.

The conical coil with polyester fibers, which consists of 0.050 inch stainless steel, was selected to be at least 1 mm larger in diameter than the blocked shunt.

Heparin-boluses of 100 IU/kg unfractionated heparin were injected until the ACT had to be > 300 seconds, followed by a continuous rate infusion of 25 IU/kg/h. Thereafter, the coil was implanted through an 8 F guiding catheter into the shunt's bottleneck. Postoperatively, intravenous heparin therapy was continued to achieve an ACT of 180 – 200 seconds for the first 24 h, and then adjusted based on sonographic to prove the development/resolution of ascites.

Summary

Regular check-ups including ATT were performed 3, 12 and 24 months after intervention.

In total, 47 dogs met the inclusion criteria. Golden Retrievers (n = 10) are most commonly represented, closely followed by mongrel (n = 9), Labrador Retrievers (n = 5), Berner Sennhund (n = 4) and Hoverwart (n = 4). A maximum of two dogs of all other breeds were represented. The study population included 23 male intact dogs, 22 female intact and 2 female spayed dogs.

The age of the patients spanned from 5 to 28 months (median: 9 month), the body weight was between 4.1 and 47 kg (Mean $\pm$ SD: 20.81 $\pm$ 9.03 kg).

The angiographic results showed porto-hepatovenous shunts with the highest possible shunt grading (grade 3) in all dogs. The most common was the left divisional shunt (n = 23), which was divided into a left medial (n = 16) and left lateral (n = 7) shunt. Further 18 dogs had a right medial divisional shunt and 6 dogs a right divisional shunt.

The mean of the blocked shunt was 12.8 $\pm$ 2.41 mm (range 6.6 – 16.8 mm). In one instance the initially selected coil needed to be replaced, because there was not enough room in the shunt. As a total result there were three 10 mm coils, seventeen 13 mm coils, eighteen 16 mm coils and nine 19 mm coils.

Overall, 85 % of the patients developed transient ascites, which could be interpreted as a result of transient portal hypertension. The median period with ascites was 3 days (range 0 – 10), the resulted median period of intravenous heparin therapy was 5 days (range 3 – 12).

Two dogs developed intraoperatively minor complications, originating from coil protrusion into the vena cava caudalis (n = 1) and portal vein (n = 1). There were no intraoperative major complications.

16/47 of the remaining dogs developed postoperatively major complications. Gastrointestinal bleeding (n = 5) was the most common complication, followed by severe epistaxis or bleeding into body cavity (n = 4) and seizures (n = 3). All these complications could be treated successfully. Further 3/47 dogs developed partial (n = 1) or complete (n = 2) coil dislocations postoperatively. All completely dislocated coils were removed, the repositioning of the partially dislocated coil was successful.

Summary

Reasons for migration were incorrect implantation or incorrect measurements of the shunt diameter during the intervention. Therefore, the results cannot be interpreted as a failure of the technique, but they should rather be interpreted as malpractices of the surgeon. In a second intervention the implantation could be performed successfully in all patients.

One dog died seven days after the intervention from consequences of gastric dilation with partial volvulus.

Forty-six dogs discharged from the clinic in excellent condition. After 3 months patients were re-examined and results of 42/46 dogs could be collected. Functional closure was judged according to the result of the oral ammonia tolerance test. 38 % (16/42 dogs) showed physiological ATT results, which indicates functional closure until now. Portography verified complete shunt occlusion and physiological development, as well as circulation of the portal vein in nine of these dogs.

Within the first two years after intervention ammonia tolerance test results showed functional closure in up to 58 % (25/43 dogs), however, five dogs showed functional reopening. With the help of angiography, complete shunt occlusion could be documented in 13 of these dogs (30 %). As an additional finding three dogs developed a few of acquired extrahepatic shunts. These shunts only could be seen during portography and their functional effect was absent.

In consequence of the recurring symptoms or high ammonia levels 12 dogs received reintervention. Afterwards 75 % (9/12 dogs) showed functional closure, and in 42 % (5/12 dogs) complete closure could be demonstrated with the help of angiography.

To evaluate closure rate findings with Kaplan-Meier-Analysis, including the results of first and reintervention at the point after the recoil, a functional closure rate up to 94 % and a complete closure rate up to 70 % could be achieved. The efficacy index (immediate success rate x functional closure rate/10000) was 0.7.

With follow-up examinations and telephone surveys 39/44 dogs (89 %) showed excellent clinical conditions without medicamentous or dietary therapy. This must be considered to be clinically successful. With Kaplan-Meier-Analysis the clinic success rate climbed up to 96 %.

Summary

Compared to studies in literature this study generated clinical success rate and functional closure rates above average. So, as a result, the described procedures for dogs with partially closable intrahepatic shunts is relatively sure practicable and highly effective.

8 Literaturverzeichnis

Abernethy, J.; Banks, J. (1793): Account of Two Instances of Uncommon Formation, in the Viscera of the Human Body. By Mr. John Abernethy, Assistant Surgeon to St. Bartholomew's Hospital. Communicated by Sir Joseph Banks, Bart. P. R. S. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 83, S. 59–66.

Acherman, R. J.; Evans, W. N.; Galindo, A.; Collazos, J. C.; Rothman, A.; Mayman, G. A. et al. (2007): Diagnosis of absent ductus venosus in a population referred for fetal echocardiography. association with a persistent portosystemic shunt requiring postnatal device occlusion. In: *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 26 (8), S. 1077–1082.

Adam, F. H.; German, A. J.; McConnell, J. Fraser; Trehy, M. R.; Whitley, N.; Collings, A. et al. (2012): Clinical and clinicopathologic abnormalities in young dogs with acquired and congenital portosystemic shunts. 93 cases (2003-2008). In: *J Am Vet Med Assoc* 241 (6), S. 760–765.

Adin, C. A.; Farese, J. P.; Cross, A. R.; Provitola, M. K.; Davidson, J. S.; Jankunas, H. (2004a): Urodynamic effects of a percutaneously controlled static hydraulic urethral sphincter in canine cadavers. In: *American Journal of Veterinary Research* 65 (3), S. 283–288.

Adin, C. A.; Gregory, C. R.; Kyles, A. E.; Griffey, S. M.; Kendall, L. (2004b): Effect of petrolatum coating on the rate of occlusion of ameroid constrictors in the peritoneal cavity. In: *Veterinary surgery : VS* 33 (1), S. 11–16.

Adin, C. A.; Sereda, C. W.; Thompson, M. S.; Wheeler, J. L.; Archer, L. L. (2006): Outcome associated with use of a percutaneously controlled hydraulic occluder for treatment of dogs with intrahepatic portosystemic shunts. In: *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association* 229 (11), S. 1749–1755.

Ahn, J.; Li, Q.; Lee, Y.; Han, S.; Hwang, C.; Youn, H.; Chung, J. (2016): Hyperammonemic hepatic encephalopathy management through L-ornithin-L-aspartate administration in dogs. In: *Journal of veterinary science* 17 (3), S. 431–433.

Amitrano, L.; Guardascione, M. A.; Brancaccio, V.; Balzano, A. (2002): Coagulation disorders in liver disease. In: *Seminars in liver disease* 22 (1), S. 83–96.

Araki, T.; Kamada, M.; Okamoto, Y.; Arai, S.; Oba, O. (2003a): Coil embolization of a patent ductus venosus in a 52-day-old girl with congenital heart disease. In: *The Annals of thoracic surgery* 75 (1), S. 273–275.

Araki, T.; Konishi, T.; Yasuda, S.; Osada, T. (2003b): Embolization of the patent ductus venosus in an adult patient. In: *AJR. American journal of roentgenology* 180 (3), S. 716–718.

Asano, K.; Watari, T.; Kuwabara, M.; Sasaki, Y.; Teshima, K.; Kato, Y.; Tanaka, S. (2003): Successful treatment by percutaneous transvenous coil embolization in a

small-breed dog with intrahepatic portosystemic shunt. In: *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science* 65 (11), S. 1269–1272.

Badylak, S. F. (1988): Coagulation disorders and liver disease. In: *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Pract.* 18 (1), S. 87–93.

Bahr, A.; Grevel, V. (2005): Congenital portosystemic shunt in 56 dogs. Signs, diagnostic evaluation and operation. In: *Kleintierpraxis* 50 (4), S. 235.

Bajaj, J. S.; Heuman, D. M.; Wade, J. B.; Gibson, D. P.; Saeian, K.; Wegelin, J. A. et al. (2011): Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. In: *Gastroenterology* 140 (2), S. 478.

Barth, K. H.; Udoff, E. J. (1980): Transfemoral balloon catheterization for hepatic wedge pressure measurements. In: *Radiology* 135 (3), S. 779–780.

Barton, J. W. 3rd; Keller, M. S. (1989): Liver transplantation for hepatoblastoma in a child with congenital absence of the portal vein. In: *Pediatric radiology* 20 (1-2), S. 113–114.

Bauer, J. E. (1986): Nutrition and liver function - nutrient metabolism in health and disease. In: *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 8 (12), S. 923–931.

Bemeur, C.; Desjardins, P.; Butterworth, R. F. (2010): Role of nutrition in the management of hepatic encephalopathy in end-stage liver failure. In: *Journal of nutrition and metabolism* 2010, S. 489823.

Berman, J. K.; Fields, D. C.; Judy, H.; Mori, V.; Parker, R. J. (1956): Gradual vascular occlusion. In: *Surgery* 39 (3), S. 399–410.

Besancon, M. F.; Kyles, A. E.; Griffey, S. M.; Gregory, C. R. (2004): Evaluation of the characteristics of venous occlusion after placement of an ameroid constrictor in dogs. In: *Veterinary surgery : VS* 33 (6), S. 597–605.

Bexfield, N.; Watson, P. (2009): Treatment of canine liver disease 1. Drugs and dietary management. In: *In Practice* 31 (3), S. 130–135.

Bexfield, N. H.; Andres-Abdo, C.; Scase, T. J.; Constantino-Casas, F.; Watson, P. J. (2011): Chronic hepatitis in the English springer spaniel. Clinical presentation, histological description and outcome. In: *The Veterinary record* 169 (16), S. 415.

Birchard, S. J. (1984): Surgical-management of portosystemic shunts in dogs and cats. In: *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 6 (9), S. 795–801.

Bishop, S. P.; Cole, C. R. (1969): Production of externally controlled progressive pulmonic stenosis in dog. In: *Journal of Applied Physiology* 26 (5), S. 659.

Bismuth, M.; Funakoshi, N.; Cadranel, J.; Blanc, P. (2011): Hepatic encephalopathy. From pathophysiology to therapeutic management. In: *European journal of gastroenterology & hepatology* 23 (1), S. 8–22.

- Blanco Vela, C. I.; Poo Ramirez, J. L. (2011): Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. In: *Annals of hepatology* 10 Suppl 2, S55-9.
- Bostwick, D. R.; Twedt, D. C. (1995): Intrahepatic and extrahepatic portal venous anomalies in dogs. 52 cases (1982-1992). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 206 (8), S. 1181–1185.
- Brader, R. A.; Kim, K. R. (2017): Transhepatic embolization of a congenital intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of hepatic encephalopathy in a noncirrhotic patient using Amplatzer vascular plug device. In: *Radiology case reports* 12 (2), S. 318–322.
- Bredée, J. J.; Blickman, J. R.; Homan van der Heide, J. N.; Kootstra, G. J.; Zeelenberg, H. J.; Zijlstra, W. G. (1975): Standardized Induction of Myocardial Ischaemia in the Dog. In: *European Surgical Research* 7 (4-5), S. 269–286.
- Breuhl, E. L.; Moore, G.; Brooks, M. B.; Scott-Moncrieff, J. C. (2009): A prospective study of unfractionated heparin therapy in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. In: *J Am Anim Hosp Assoc* 45 (3), S. 125–133.
- Breznock, E. M. (1979): Surgical manipulation of portosystemic shunts in dogs. In: *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 174 (8), S. 819–826.
- Breznock, E. M.; Berger, B.; Pendray, D.; Wagner, S.; Manley, P.; Whiting, P. et al. (1983): Surgical manipulation of intrahepatic portocaval shunts in dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 182 (8), S. 798–805.
- Bridger, N.; Glanemann, B.; Neiger, R. (2008): Comparison of postprandial and ceruletide serum bile acid stimulation in dogs. In: *Journal of veterinary internal medicine* 22 (4), S. 873–878.
- Bright, S. R.; Williams, J. M.; Niles, J. D. (2006): Outcomes of intrahepatic portosystemic shunts occluded with ameroid constrictors in nine dogs and one cat. In: *Veterinary surgery : VS* 35 (3), S. 300–309.
- Broome, C. J.; Walsh, V. P.; Braddock, J. A. (2004): Congenital portosystemic shunts in dogs and cats. In: *New Zealand veterinary journal* 52 (4), S. 154–162.
- Bueno, L.; Fioramonti, J.; Ruckebusch, Y. (1981): Gastric pH changes associated with duodenal motility in fasted dogs. In: *The Journal of physiology* 316, S. 319–325.
- Bunch, S. E.; Johnson, S. E.; Cullen, J. M. (2001): Idiopathic noncirrhotic portal hypertension in dogs. 33 cases (1982-1998). In: *J Am Vet Med Assoc* 218 (3), S. 392–399.
- Buob, S.; Johnston, A. N.; Webster, C. R. (2011): Portal hypertension. pathophysiology, diagnosis, and treatment. In: *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* 25 (2), S. 169–186.

- Burroughs, A. K. (2011): The Hepatic Artery, Portal Venous System and Portal Hypertension. The Hepatic Veins and Liver in Circulatory Failure. In: Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System: Wiley-Blackwell, S. 152–209.
- Burton, C. A.; White, R. N. (2001): Portovenogram findings in cases of elevated bile acid concentrations following correction of portosystemic shunts. In: *The Journal of small animal practice* 42 (11), S. 536–540.
- Bussadori, R.; Bussadori, C.; Millan, L.; Costilla, S.; Rodriguez-Altonaga, J. A.; Orden, M. A.; Gonzalo-Orden, J. M. (2008): Transvenous coil embolisation for the treatment of single congenital portosystemic shunts in six dogs. In: *Veterinary journal (London, England : 1997)* 176 (2), S. 221–226.
- Butler, L. M.; Fossum, T. W.; Boothe, H. W. (1990): Surgical management of extrahepatic portosystemic shunts in the dog and cat. In: *Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)* 5 (2), S. 127–133.
- Campbell, F. E.; Thomas, W. P.; Miller, S. J.; Berger, D.; Kittleson, M. D. (2006): Immediate and late outcomes of transarterial coil occlusion of patent ductus arteriosus in dogs. In: *J Vet Intern Med* 20 (1), S. 83–96.
- Campbell, T. M.; Lording, P. M.; Wrigley, R. H.; Lavelle, R. B. (1980): portal-vein anomaly and hepatic-encephalopathy in 3 dogs. In: *Aust. Vet. J.* 56 (12), S. 593–598.
- Canty, T. G.; Jauregizar, E.; Fernandez-Cruz, L. (1980): Experimental portal hypertension in the rat. In: *Journal of pediatric surgery* 15 (6), S. 819–826.
- Caporali, E. H.G.; Phillips, H.; Underwood, L.; Selmic, L. E. (2015): Risk factors for urolithiasis in dogs with congenital extrahepatic portosystemic shunts. 95 cases (1999-2013). In: *J Am Vet Med Assoc* 246 (5), S. 530–536.
- Case, J. B.; Marvel, S. J.; Stiles, M. C.; Maisenbacher, H. W. 3rd; Toskich, B. B.; Smeak, D. D.; Monnet, E. L. (2017): Outcomes of cellophane banding or percutaneous transvenous coil embolization of canine intrahepatic portosystemic shunts. In: *Veterinary surgery : VS*.
- Center, S. A. (1990): Liver function tests in the diagnosis of portosystemic vascular anomalies. In: *Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)* 5 (2), S. 94–99.
- Center, S. A. (1996): Diagnostic procedures for evaluation of hepatic disease. S. 133 - 188 In: Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, Williams DA Meyer D; Strombeck's Small Animal Gastroenterology. Philadelphia: W.B. Saunders.
- Center, S. A. (1998): Nutritional support for dogs and cats with hepatobiliary disease. In: *The journal of nutrition* 128 (12, S), 2733S-2746S.
- Center, S. A.; Baldwin, B. H.; Erb, H. N.; Tennant, B. C. (1985a): Bile acid concentrations in the diagnosis of hepatobiliary disease in the dog. In: *J Am Vet Med Assoc* 187 (9), S. 935–940.

- Center, S. A.; Baldwin, B. H.; Lahunta, A. de; Dietze, A. E.; Tennant, B. C. (1985b): Evaluation of serum bile acid concentrations for the diagnosis of portosystemic venous anomalies in the dog and cat. In: *J Am Vet Med Assoc* 186 (10), S. 1090–1094.
- Center, S. A.; Magne, M. L. (1990): Historical, physical examination, and clinicopathologic features of portosystemic vascular anomalies in the dog and cat. In: *Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)* 5 (2), S. 83–93.
- Center, S. A.; ManWarren, T.; Slater, M. R.; Wilentz, E. (1991): Evaluation of twelve-hour preprandial and two-hour postprandial serum bile acids concentrations for diagnosis of hepatobiliary disease in dogs. In: *J Am Vet Med Assoc* 199 (2), S. 217–226.
- Chen, M.; Li, R.; Chen, C.; Gao, X. (2005): Therapeutic effect of L-ornithine-L-aspartate on liver cirrhosis complicated by hepatic encephalopathy. In: *Di 1 jun yi da xue xue bao = Academic journal of the first medical college of PLA* 25 (6), 718-9, 722.
- Cheng, T.; Mathews, K. A.; Abrams-Ogg, A. C. G.; Wood, R. Darren (2009): Relationship between assays of inflammation and coagulation. A novel interpretation of the canine activated clotting time. In: *Can J Vet Res* 73 (2), S. 97–102.
- Cho, Y. K.; Chang, N. K.; Ma, J. S. (2009): Successful transcatheter closure of a large patent ductus venosus with the Amplatzer vascular plug II. In: *Pediatric cardiology* 30 (4), S. 540–542.
- Christiansen, J. S.; Hottinger, H. A.; Allen, L.; Phillips, L.; Aronson, L. R. (2000): Hepatic microvascular dysplasia in dogs. A retrospective study of 24 cases (1987–1995). In: *J Am Anim Hosp Assoc* 36 (5), S. 385–389.
- Chun, D.; Baik, S.; Kim, S. Y.; Shim, J. K.; Kim, J. C.; Kwak, Y. L. (2011): Heparin responsiveness during off-pump coronary artery bypass graft surgery. Predictors and clinical implications. In: *Acta pharmacologica Sinica* 32 (1), S. 133–138.
- Clayton, D. G. (1988): Inaccuracies in manometric central venous pressure measurement. In: *Resuscitation* 16 (3), S. 221–230.
- Congdon, J. E.; Kardinal, C. G.; Wallin, J. D. (1973): Monitoring heparin therapy in hemodialysis. A report on the activated whole blood coagulation time tests. In: *JAMA* 226 (13), S. 1529–1533.
- Connery, N. A.; McAllister, H.; Skelly, C.; Pawson, P.; Bellenger, C. R. (2002): Cellophane banding of congenital intrahepatic portosystemic shunts in two Irish wolfhounds. In: *The Journal of small animal practice* 43 (8), S. 345–349.
- Cook, D. A.; Gavaghan, B. J.; Moses, P. A. (2015): Balloon occlusion of the caudal vena cava for vascular contrast studies as an aid to intravascular coil embolisation for the treatment of intrahepatic portosystemic shunts in three dogs. In: *Aust Vet J* 93 (12), S. 452–459.

- Couto, C. G. (1999): Disseminated intravascular coagulation in dogs and cats. In: *Veterinary Medicine* 94 (6), S. 547–553.
- Cullen, J. M.; van den Ingh, T. S.G.A.M.; Bunch, S. E.; Rothuizen, J.; Washabau, R. J.; Desmet, V. J. (2006): Morphological classification of circulatory disorders of the canine and feline liver. In: J. Rothuizen, S. E. Bunch, J. A. Charles., J. M. Cullen, V. J. Desmet, V. Szatmári et al. (Hg.): WSAVA standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver disease. Edinburgh, New York: Saunders/Elsevier, S. 41–59.
- Culp, W. T. N.; Zwingenberger, A. L.; Giuffrida, M. A.; Wisner, E. R.; Hunt, G. B.; Steffey, M. A. et al. (2017): Prospective evaluation of outcome of dogs with intrahepatic portosystemic shunts treated via percutaneous transvenous coil embolization. In: *Veterinary surgery* : VS.
- Cummings, J. H. (1981): Short chain fatty acids in the human colon. In: *Gut* 22 (9), S. 763–779.
- Currao, R. L.; Berent, A. C.; Weisse, C.; Fox, P. (2013): Use of a Percutaneously Controlled Urethral Hydraulic Occluder for Treatment of Refractory Urinary Incontinence in 18 Female Dogs. In: *Vet. Surg.* 42 (4), S. 440–447.
- Daniel, G. B.; Bright, R.; Ollis, P.; Shull, R. (1991): Per Rectal Portal Scintigraphy Using 99mTechnetium Pertechnetate to Diagnose Portosystemic Shunts in Dogs and Cats. In: *J. Vet. Intern. Med.* 5 (1), S. 23–27.
- d'Anjou, M. A. (2007): The sonographic search for portosystemic shunts. In: *Clinical techniques in small animal practice* 22 (3), S. 104–114.
- d'Anjou, M. A.; Penninck, D.; Cornejo, L.; Pibarot, P. (2004): Ultrasonographic diagnosis of portosystemic shunting in dogs and cats. In: *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association* 45 (5), S. 424–437.
- Dertwinkel, M. (2008): Die Stent unterstützte Coil-Embolisation des kongenitalen portosystemischen Shuntes beim Hund. Dissertation. Justus-Liebig-Universität; VVB Laufersweiler Verlag, Gießen.
- Despotis, G. J.; Avidan, M.; Levy, J. H. (2007): Heparin resistance and the potential impact on maintenance of therapeutic coagulation. In: *EJA* 24 (S40), S. 37.
- Dessouky, B. A. M.; El Abd, O. L.; Abdel Aal, E. S. M. (2011): Intrahepatic vascular shunts. Strategy for early diagnosis, evaluation and management. In: *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 42 (1), S. 19–34.
- Dinkel, E.; Lehnart, R.; Troger, J.; Peters, H.; Dittrich, M. (1984): Sonographic evidence of intraperitoneal fluid. An experimental study and its clinical implications. In: *Pediatric radiology* 14 (5), S. 299–303.
- Dowling, R. H. (1972): The enterohepatic circulation. In: *Gastroenterology* 62 (1), S. 122–140.

- Edmunds, L. H. Jr.; Rudy, L. W.; Heymann, M. A.; Boucher, J. K. (1972): An adjustable pulmonary arterial band. In: *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs* 18 (0), S. 217–225.
- Egberts, E. H.; Schomerus, H.; Hamster, W.; Jurgens, P. (1985): Branched chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. A double-blind placebo-controlled crossover study. In: *Gastroenterology* 88 (4), S. 887–895.
- Elwyn, D. H. (1987): Protein metabolism and requirements in the critically ill patient. In: *Critical care clinics* 3 (1), S. 57–69.
- Essawy, M. M.; Nafeh, A. I.; Ezzat, H. M.; Elsebae, M. M. A.; Marei, S. A.; Salama, A. F. A.; Badawy, A. A. (2007): The effect of portal vein branch plus heterochronous hepatic artery branch ligation on liver regeneration (experimental study). In: *Journal of the Egyptian Society of Parasitology* 37 (2), S. 557–570.
- Ewing, G. O.; Suter, P. F.; Bailey, C. S. (1974): Hepatic insufficiency associated with congenital anomalies of the portal vein in dogs. In: *Journal of the American Animal Hospital Association* 10 (5), S. 463–476.
- Farrant, P.; Meire, H. B.; Karani, J. (1996): Ultrasound diagnosis of portocaval anastomosis in infants--a report of eight cases. In: *The British journal of radiology* 69 (821), S. 389–393.
- Franchi-Abella, S.; Branchereau, S.; Lambert, V.; Fabre, M.; Steimberg, C.; Losay, J. et al. (2010): Complications of congenital portosystemic shunts in children. Therapeutic options and outcomes. In: *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 51 (3), S. 322–330.
- Frankel, D.; Seim, H.; MacPhail, C.; Monnet, E. (2006): Evaluation of cellophane banding with and without intraoperative attenuation for treatment of congenital extrahepatic portosystemic shunts in dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228 (9), S. 1355–1360.
- Fryer, K. J.; Levine, J. M.; Peycke, L. E.; Thompson, J. A.; Cohen, N. D. (2011): Incidence of postoperative seizures with and without levetiracetam pretreatment in dogs undergoing portosystemic shunt attenuation. In: *J Vet Intern Med* 25 (6), S. 1379–1384.
- Furneaux, R. W. (2011): Liver haemodynamics as they relate to portosystemic shunts in the dog. A review. In: *Res Vet Sci* 91 (2), S. 175–180.
- Galal, M. O.; Bulbul, Z.; Kakadekar, A.; Fatani, A. E.; Moor, M. de; el-Oufi, S. 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. In: *Journal of interventional cardiology* 14 (2), S. 169–177.
- Gärtner, K.; Bornscheuer, A.; Kunstyr, I.; Maess, J.; Neumann, E.; Otto, K. (1996): Dorsal recumbency in dogs--a circulatory risk during surgical treatment? In: *Tierarztl Prax* 24 (6), S. 596–599.

- Garvin, S.; Fitzgerald, D.; Muehlschlegel, J. D.; Perry, T. E.; Fox, A. A.; Shernan, S. K. et al. (2010): Heparin dose response is independent of preoperative antithrombin activity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery using low heparin concentrations. In: *Anesthesia and analgesia* 111 (4), S. 856–861.
- Gellasch, K. L.; Patricelli, A. J.; Sicard, G. K.; McAnulty, J. E. (2003): Use of portocaval venografts with ameroid constrictor placement and hepatic lobectomy for treatment of intralobular intrahepatic portocaval shunts in four dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222 (4), S. 455.
- Gerber, B.; Taboada, J.; Lothrop, C. D., JR; Busato, A.; Hosgood, G.; Goodman, S. A.; Gaschen, F. P. (1999): Determination of normal values using an automated coagulation timer for activated coagulation time and its application in dogs with hemophilia. In: *J Vet Intern Med* 13 (5), S. 433–436.
- Gerritzen-Bruning, M. J.; van den Ingh, T. S. G. A. M.; Rothuizen, J. (2006): Diagnostic value of fasting plasma ammonia and bile acid concentrations in the identification of portosystemic shunting in dogs. In: *J Vet Intern Med* 20 (1), S. 13–19.
- Gheorghiu, D.; Leibowits, O.; Bloom, R. A. (1994): Case report. asymptomatic aneurysmal intrahepatic porto-hepatic venous shunt--diagnosis by ultrasound. In: *Clinical radiology* 49 (1), S. 64–65.
- Gianturco, C.; Anderson, J. H.; Wallace, S. (1975): Mechanical devices for arterial occlusion. In: *Am. J. Roentgenol.* 124 (3), S. 428–435.
- Gillespie, M. J.; Golden, A.; Sivarajan, V. B.; Rome, J. J. (2006): Transcatheter closure of patent ductus venosus with the Amplatzer vascular plug in twin brothers. In: *Pediatric cardiology* 27 (1), S. 142–145.
- Glaus, T.; Hudak-Glaus, D.; Hoeptner, C.; Arnold, P.; Lutz, H. (1996): Die "Activated Coagulation Time (ACT)": zwei einfache Screening-Methoden zur Erfassung von Gerinnungsstörungen beim Hund. In: *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 138 (11), S. 532–536.
- Gofton, N. (1978): Surgical ligation of congenital portosystemic venous shunts in dog - Report of 3 cases. In: *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 14 (6), S. 728–733.
- Goggs, R.; Serrano, S.; Szladovits, B.; Keir, I.; Ong, R.; Hughes, D. (2008): Clinical investigation of a point-of-care blood ammonia analyzer. In: *Veterinary clinical pathology* 37 (2), S. 198–206.
- Gommeren, K.; Claeys, S.; Rooster, H.; Hamaide, A.; Daminet, S. (2010): Outcome from status epilepticus after portosystemic shunt attenuation in 3 dogs treated with propofol and phenobarbital. In: *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 20 (3), S. 346–351.
- Gonzalo-Orden, J. M.; Altonaga, J. R.; Costilla, S.; Gonzalo Cordero, J. M.; Millan, L.; Recio, A. O. (2000): Transvenous coil embolization of an intrahepatic portosystemic shunt in a dog. In: *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the*

American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association 41 (6), S. 516–518.

Gräsbeck, R. (2006): Imerslund-Grasbeck syndrome (selective vitamin B(12) malabsorption with proteinuria). In: *Orphanet journal of rare diseases* 1, S. 17.

Green, R. A. (1980): Activated coagulation time in monitoring heparinized dogs. In: *American journal of veterinary research* 41 (11), S. 1793–1797.

Greenhalgh, S. N.; Dunning, M. D.; McKinley, T. J.; Goodfellow, M. R.; Kelman, K. R.; Freitag, T. et al. (2010): Comparison of survival after surgical or medical treatment in dogs with a congenital portosystemic shunt. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236 (11), S. 1215–1220.

Greenhalgh, S. N.; Reeve, J. A.; Johnstone, T.; Goodfellow, M. R.; Dunning, M. D.; O'Neill, E. J. et al. (2014): Long-term survival and quality of life in dogs with clinical signs associated with a congenital portosystemic shunt after surgical or medical treatment. In: *J Am Vet Med Assoc* 245 (5), S. 527–533.

Grevel, V.; Oechtering, G.; Alef, M.; Ludewig, E. (2004): Attenuation/ligation of congenital portosystemic shunts in dogs and cats with two threads. (Abstract). In: *ECVS Proceedings, Prague*, S. 323–324.

Grevel, V.; Schmidt, S.; Lettow, E.; Suter, P. F.; Schmidt, G. U. (1987a): Der abgebohrte portosystemische Shunt bei Hund und Katze - Teil 1. In: *Tierärztliche Praxis* (15), S. 77–92.

Grevel, V.; Schmidt, S.; Lettow, E.; Suter, P. F.; Schmidt, G. U. (1987b): Der abgebohrte portosystemische Shunt bei Hund und Katze - Teil 2. In: *Tierärztliche Praxis* 15 (2), S. 185–194.

Grifka, R. G. (2001): Transcatheter PDA closure. equipment and technique. In: *Journal of interventional cardiology* 14 (1), S. 97–107.

Grifka, R. G.; Mullins, C. E.; Gianturco, C.; Nihill, M. R.; O'Laughlin, M. P.; Slack, M. C. et al. (1995): New Gianturco-Grifka vascular occlusion device. Initial studies in a canine model. In: *Circulation* 91 (6), S. 1840–1846.

Grimaldi, C.; Monti, L.; Falappa, P.; d'Ambrosio, G.; Manca, A.; de Ville de Goyet, J. (2012): Congenital intrahepatic portohepatic shunt managed by interventional radiologic occlusion. a case report and literature review. In: *Journal of pediatric surgery* 47 (2), S. 31.

Gruenewald, C. E.; Manlhiot, C.; Chan, A. K.; Crawford-Lean, L.; Foreman, C.; Holtby, H. M. et al. (2010): Randomized, controlled trial of individualized heparin and protamine management in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. In: *Journal of the American College of Cardiology* 56 (22), S. 1794–1802.

Gupta, V.; Kalra, N.; Vyas, S.; Sodhi, K. S.; Thapa, B. R.; Khandelwal, N. (2009): Embolization of congenital intrahepatic porto-systemic shunt by n-butyl cyanoacrylate. In: *Indian journal of pediatrics* 76 (10), S. 1059–1060.

- Gupta, V.; Tanvir, R.; Garg, A.; Gaikwad, S. B.; Mishra, N. K. (2007): Heparin-induced thrombocytopenia in a case of endovascular aneurysm coiling. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 28 (1), S. 155–158.
- Hackner, S. (2009): Pulmonary thrombembolism. In: Kirk, R. W.; Bonagura, J. D.; Kirk's Current Veterinary Therapy XIV. XIV: W.B. Saunders.
- Haers, H.; Paepe, D.; Vermote, K.; Saunders, J. H.; Daminet, S.; Risselada, M. (2007): Portosystemic shunts in dogs and cats: imaging portosystemic shunts in small animals - ultrasonography, nuclear scintigraphy, computer tomography, magnetic resonance imaging. In: *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 76, S. 322–330.
- Hales, S. (2000): Foundations of anesthesiology - An account of some Hydraulic and Hydrostatical experiments made on the blood and blood-vessels of animals. In: *J. Clin. Monitor. Comp.* 16 (1), S. 45–47.
- Hamano, S.; Komatsu, H.; Ikeda, S.; Takahashi, K.; Oguma, Y.; Sakuragawa, N. (1989): Beneficial effect of low molecular weight heparin on the hemodialysis model in dogs. In: *Thrombosis Research* 55 (4), S. 439–449.
- Hamel, E.; Pacouret, G.; Vincentelli, D.; Forissier, J. F.; Peycher, P.; Pottier, J. M.; Charbonnier, B. (2001): Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation*. Results from a 128-patient monocenter registry. In: *CHEST Journal* 120 (1), S. 120–125.
- Harari, J.; Lincoln, J.; Alexander, J.; Miller, J. (1990): Lateral thoracotomy and cellophane banding of a congenital portoazygos shunt in a dog. In: *J. Small Anim. Pract.* 31 (11), S. 571–573.
- Hardie, E. M.; Kornegay, J. N.; Cullen, J. M. (1990): Status epilepticus after ligation of portosystemic shunts. In: *Veterinary surgery : VS* 19 (6), S. 412–417.
- Harvey, J.; Erb, H. N. (1998): Complete ligation of extrahepatic congenital portosystemic shunts in nonencephalopathic dogs. In: *Veterinary surgery : VS* 27 (5), S. 413–416.
- Häussinger, D. (2007): Ammonia, urea production and pH regulation. S. 181 - 192 In: Rodés J., Benhamou JP, Reichen J, Rizzetto M; Textbook of hepatology: From basic science to clinical practice. 3rd ed. Malden, MA: Blackwell.
- Helmond, S. E.; Polzin, D. J.; Armstrong, P. J.; Finke, M.; Smith, S. A. (2010): Treatment of immune-mediated hemolytic anemia with individually adjusted heparin dosing in dogs. In: *J Vet Intern Med* 24 (3), S. 597–605.
- Henry, W. L.; Ploeg, C.; Kountz, S. L.; Harrison, D. C. (1968): An improved hydraulic vascular occluder for chronic electromagnetic blood flow measurements. In: *Journal of applied physiology* 25 (6), S. 790–792.
- Hogan, D. F.; Benitez, M. E.; Parnell, N. K.; Green, H. W., 3rd; Sederquist, K. (2010): Intravascular occlusion for the correction of extrahepatic portosystemic shunts in

dogs. In: *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* 24 (5), S. 1048–1054.

Holt, D. E.; Schelling, C. G.; Saunders, H. M.; Orsher, R. J. (1995): Correlation of ultrasonographic findings with surgical, portographic, and necropsy findings in dogs and cats with portosystemic shunts. 63 cases (1987-1993). In: *J Am Vet Med Assoc* 207 (9), S. 1190–1193.

Horisberger, U.; Stark, K. D.; Rufenacht, J.; Pillonel, C.; Steiger, A. (2004): Demographic characteristics of dog population in Switzerland. In: *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde* 146 (5), S. 223–232.

Hottinger, H. A.; Walshaw, R.; Hauptman, J. G. (1995): Long-term results of complete and partial ligation of congenital portosystemic shunts in dogs. In: *Veterinary surgery : VS* 24 (4), S. 331–336.

Howe, L. M.; Boothe, D. M.; Boothe, H. W. (1999): Detection of portal and systemic bacteremia in dogs with severe induced hepatic disease and multiple portosystemic shunts. In: *Am J Vet Res* 60 (2), S. 181–185.

Howe, L. M.; Boothe, H. W. (2002): Diagnosing and treating portosystemic shunts in dogs and cats. In: *Veterinary Medicine* 97 (6), S. 448–459.

Howe, L. M.; Boothe, H. W., JR; Miller, M. W.; Boothe, D. M. (2000): A canine model of multiple portosystemic shunting. In: *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research* 13 (1), S. 45–57.

Hunt, G. B. (2004): Effect of breed on anatomy of portosystemic shunts resulting from congenital diseases in dogs and cats. A review of 242 cases. In: *Aust Vet J* 82 (12), S. 746–749.

Hunt, G. B.; Bellenger, C. R.; Pearson, M. R. (1996): Transportal approach for attenuating intrahepatic portosystemic shunts in dogs. In: *Veterinary surgery : VS* 25 (4), S. 300–308.

Hunt, G. B.; Hughes, J. (1999): Outcomes after extrahepatic portosystemic shunt ligation in 49 dogs. In: *Australian veterinary journal* 77 (5), S. 303–307.

Hunt, G. B.; Kummeling, A.; Tisdall, P. L.; Marchevsky, A. M.; Liptak, J. M.; Youmans, K. R. et al. (2004): Outcomes of cellophane banding for congenital portosystemic shunts in 106 dogs and 5 cats. In: *Veterinary surgery : VS* 33 (1), S. 25–31.

Hunt, G. B.; Tisdall, P. L.; Webb, A.; MacPherson, G. C.; Brain, P.; Malik, R. (2000): Congenital portosystemic shunts in toy and miniature poodles. In: *Australian veterinary journal* 78 (8), S. 530–532.

Hunt, G. B.; Youmans, K. R.; Sommerlad, S.; Swinney, G.; Nicholson, A.; Melville, L. et al. (1998): Surgical management of multiple congenital intrahepatic shunts in two dogs. case report. In: *Veterinary surgery : VS* 27 (3), S. 262–267.

- Ikeda, S.; Sera, Y.; Yoshida, M.; Izaki, T.; Uchino, S.; Endo, F. et al. (1999): Successful coil embolization in an infant with congenital intrahepatic portosystemic shunts. In: *Journal of pediatric surgery* 34 (6), S. 1031–1032.
- Ishihara, H.; Ishihara, S.; Niimi, J.; Neki, H.; Kakehi, Y.; Uemiya, N. et al. (2015): Risk factors for coil protrusion into the parent artery and associated thrombo-embolic events following unruptured cerebral aneurysm embolization. In: *Interventional Neuroradiology* 21 (2), S. 178–183.
- Jacobson, E. D.; Swan, K. G. (1966): Hydraulic occluder for chronic electromagnetic blood flow determinations. In: *Journal of applied physiology* 21 (4), S. 1400–1402.
- Jensen, A. L. (1991): Evaluation of fasting and postprandial total serum bile acid concentration in dogs with hepatobiliary disorders. In: *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A* 38 (4), S. 247–254.
- Jeske, W.; Lormeau, J. C.; Callas, D.; Iqbal, O.; Hoppensteadt, D.; Fareed, J. (1995): Antithrombin III affinity dependence on the anticoagulant, antiprotease, and tissue factor pathway inhibitor actions of heparins. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis* 21 (2), S. 193–200.
- Johnson, C. A.; Armstrong, P. J.; Hauptman, J. G. (1987): Congenital portosystemic shunts in dogs. 46 cases (1979-1986). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191 (11), S. 1478–1483.
- Johnson, S. E. (1987): Portal-Hypertension. 1. Pathophysiology and clinical consequences. In: *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 9 (7), 741-&.
- Johnson, S. E.; Rogers, W. A.; Bonagura, J. D.; Caldwell, J. H. (1985): Determination of serum bile acids in fasting dogs with hepatobiliary disease. In: *Am J Vet Res* 46 (10), S. 2048–2053.
- Johnson, W. H., Jr.; Peterson, R. K.; Howland, D. F.; Lock, J. E. (1990): Systemic heparinization does not prevent clot formation in coil embolization. In: *Catheterization and cardiovascular diagnosis* 20 (4), S. 267–270.
- Jones, E. A.; Gammal, S. H.; Martin, P. (1988): Hepatic encephalopathy. new light on an old problem. In: *The Quarterly journal of medicine* 69 (259), S. 851–867.
- Jones, E. A.; Schafer, D. F. (1986): Hepatic encephalopathy: a neurochemical disorder. In: *Prog Liver Dis.* 8, S. 525–540.
- Kanemoto, I.; Taguchi, D.; Yokoyama, S.; Mizuno, M.; Suzuki, H.; Kanamoto, T. (2010): Open heart surgery with deep hypothermia and cardiopulmonary bypass in small and toy dogs. In: *Veterinary surgery : VS* 39 (6), S. 674–679.
- Kerl, M. E.; Langston, C. E.; Cohn, L. A. (2005): Anticoagulation with unfractionated heparin during Hemodialysis in dogs. (Abstract). In: *J. Vet. Intern. Med.* 19 (3), S. 433–434.
- Keyes, M. L.; Rush, J. E.; Knowles, K. E. (1993): Pulmonary Thromboembolism in Dogs. In: *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 3 (1), S. 23–32.

- Kim, I. O.; Cheon, J. E.; Kim, W. S.; Chung, J. W.; Yeon, K. M.; Yoo, S. J. et al. (2000): Congenital intrahepatic portohepatic venous shunt. treatment with coil embolisation. In: *Pediatric radiology* 30 (5), S. 336–338.
- Kim, T.; Murakami, T.; Sugihara, E.; Hori, M.; Wakasa, K.; Nakamura, H. (2004): Hepatic nodular lesions associated with abnormal development of the portal vein. In: *AJR. American journal of roentgenology* 183 (5), S. 1333–1338.
- Knapp, T.; Navalon, I.; Medda, M.; Pradelli, D.; Borgonovo, S.; Crosta, C.; Bussadori, C. M. (2015): A multimodality imaging approach for guiding a modified endovascular coil embolization of a single intrahepatic portosystemic shunt in dogs. In: *Res Vet Sci* 103, S. 156–163.
- Knirsch, W.; Benz, D. C.; Buhr, P.; Quandt, D.; Weber, R.; Kellenberger, C. et al. (2016): Catheter interventional treatment of congenital portosystemic venous shunts in childhood. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 87 (7), S. 1281–1292.
- Komtebedde, J.; Forsyth, S. F.; Breznock, E. M.; Koblik, P. D. (1991): Intrahepatic portosystemic venous anomaly in the dog. Perioperative management and complications. In: *Veterinary surgery : VS* 20 (1), S. 37–42.
- Komtebedde, J.; Koblik, P. D.; Breznock, E. M.; Harb, M.; Garrow, L. A. (1995): Long-term clinical outcome after partial ligation of single extrahepatic vascular anomalies in 20 dogs. In: *Veterinary surgery : VS* 24 (5), S. 379–383.
- Kozuka, S.; Sassa, R.; Kakumu, S. (1975): An enormous intrahepatic shunt between portal vein and hepatic one. In: *Angiology* 26 (4), S. 365–371.
- Krahwinkel, D. J. (1998): Ameroid constrictors in portosystemic shunts. In: *Vet. Surg.* 27 (4), S. 364.
- Kudo, M.; Tomita, S.; Tochio, H.; Minowa, K.; Todo, A. (1993): Intrahepatic portosystemic venous shunt. diagnosis by color Doppler imaging. In: *The American journal of gastroenterology* 88 (5), S. 723–729.
- Kumar, A.; Sharma, P.; Sarin, S. K. (2008): Hepatic venous pressure gradient measurement. In: *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 27 (2), S. 74–80.
- Kummeling, A.; Teske, E.; Rothuizen, J.; van Sluijs, F. J. (2006): Coagulation profiles in dogs with congenital portosystemic shunts before and after surgical attenuation. In: *J Vet Intern Med* 20 (6), S. 1319–1326.
- Kummeling, A.; van Sluijs, F. J.; Rothuizen, J. (2004): Prognostic implications of the degree of shunt narrowing and of the portal vein diameter in dogs with congenital portosystemic shunts. In: *Veterinary surgery : VS* 33 (1), S. 17–24.
- Kyles, A. E.; Gregory, C. R.; Adin, C. A. (2004): Re-evaluation of a portocaval venograft without an ameroid constrictor as a method for controlling portal hypertension after occlusion of intrahepatic portocaval shunts in dogs. In: *Vet. Surg.* 33 (6), S. 691–698.

- Kyles, A. E.; Gregory, C. R.; Jackson, J.; Ilkiw, J. E.; Pascoe, P. J.; Adin, C. et al. (2001): Evaluation of a portocaval venograft and ameroid ring for the occlusion of intrahepatic portocaval shunts in dogs. In: *Veterinary surgery* : VS 30 (2), S. 161–169.
- Kyles, A. E.; Hardie, E. M.; Mehl, M.; Gregory, C. R. (2002): Evaluation of ameroid ring constrictors for the management of single extrahepatic portosystemic shunts in cats. 23 cases (1996-2001). In: *J Am Vet Med Assoc* 220 (9), S. 1341–1347.
- Laflamme, D. P. (1988): Dietary management of canine hepatic encephalopathy. In: *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 10 (11), S. 1258.
- Laflamme, D. P.; Allen, S. A.; Huber, T. L. (1994): Recent advances in dietary management of hepatic diseases. In: *The Veterinary quarterly* 16 Suppl 1, S. 34.
- Laflamme, D. P.; Allen, S. W.; Huber, T. L. (1993): Apparent dietary protein requirement of dogs with portosystemic shunt. In: *American journal of veterinary research* 54 (5), S. 719–723.
- Laforcade, A. M. de; Rozanski, E. A. (2001): Central venous pressure and arterial blood pressure measurements. In: *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 31 (6), 1163-74, vi.
- Lamb, C. R. (1996): Ultrasonographix diagnosis of congenital portosystemic shunts in dogs: Results of a prospective study. In: *Veterinary Radiology & Ultrasound* 37 (4), S. 281–288.
- Lamb, C. R. (1998): Ultrasonography of portosystemic shunts in dogs and cats. In: *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 28 (4), S. 725–753.
- Lamb, C. R.; White, R. N. (1998): Morphology of congenital intrahepatic portacaval shunts in dogs and cats. In: *The Veterinary record* 142 (3), S. 55–60.
- Landon, B. P.; Abraham, L. A.; Charles, J. A. (2008): Use of transcolonic portal scintigraphy to evaluate efficacy of cellophane banding of congenital extrahepatic portosystemic shunts in 16 dogs. In: *Aust Vet J* 86 (5), 169-79; quiz CE1.
- Langston, C. (2002): Hemodialysis in dogs and cats. In: *compendium* 24, S. 540–549.
- Lautt, W. W.; Legare, D. J.; Turner, G. A. (1990): Evaluation of hepatic venous balloon occluder to estimate portal pressure. In: *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale* 13 (5), S. 247–255.
- Lautz, T. B.; Tantemsapya, N.; Rowell, E.; Superina, R. A. (2011): Management and classification of type II congenital portosystemic shunts. In: *Journal of pediatric surgery* 46 (2), S. 308–314.
- Lawrence, D.; Bellah, J. R.; Diaz, R. (1992): Results of surgical management of portosystemic shunts in dogs. 20 cases (1985-1990). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 201 (11), S. 1750–1753.

- Lee, K. C.; Lipscomb, V. J.; Lamb, C. R.; Gregory, S. P.; Guitian, J.; Brockman, D. J. (2006): Association of portovenographic findings with outcome in dogs receiving surgical treatment for single congenital portosystemic shunts. 45 cases (2000-2004). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229 (7), S. 1122–1129.
- Leeuwenburgh, B. P.; Schoof, P. H.; Steendijk, P.; Baan, J.; Mooi, W. J.; Helbing, W. A. (2003): Chronic and adjustable pulmonary artery banding. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 125 (2), S. 231–237.
- Leveille, R.; Johnson, S. E.; Birchard, S. J. (2003): Transvenous coil embolization of portosystemic shunt in dogs. In: *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association* 44 (1), S. 32–36.
- Leveille, R.; Pibarot, P.; Soulez, G.; Wisner, E. R. (2000): Transvenous coil embolization of an extrahepatic portosystemic shunt in a dog. a naturally occurring model of portosystemic malformations in humans. In: *Pediatric radiology* 30 (9), S. 607–609.
- Levy, J. H.; Sniecinski, R. M. (2010): Activated clotting times, heparin responses, and antithrombin. Have we been wrong all these years? In: *Anesthesia and analgesia* 111 (4), S. 833–835.
- Lidbury, J. A.; Cook, A. K.; Steiner, J. M. (2016): Hepatic encephalopathy in dogs and cats. In: *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 26 (4), S. 471–487.
- Litvak, J.; Vineberg, A. (1959): Experimental gradual arterial occlusions with invitro and invivo observations. In: *Surgery* 46 (5), S. 953–963.
- Lohse, C. L.; Suter, P. F. (1977): Functional closure of the ductus venosus during early postnatal life in the dog. In: *American journal of veterinary research* 38 (6), S. 839–844.
- Maddison, J. E. (1981): Portosystemic encephalopathy in 2 young dogs - some additional diagnostic and therapeutic considerations. In: *J. Small Anim. Pract.* 22 (11), S. 731–739.
- Maddison, J. E. (1988): Canine congenital portosystemic encephalopathy. In: *Australian veterinary journal* 65 (8), S. 245–249.
- Maddison, J. E. (1992): Hepatic Encephalopathy. Current Concepts of the Pathogenesis. In: *J. Vet. Intern. Med.* 6 (6), S. 341–353.
- Maeda, T.; Mori, H.; Aikawa, H.; Komatsu, E.; Kagawa, K. (1993): Therapeutic embolization of intrahepatic portosystemic shunts by retrograde transcaval catheterization. In: *Cardiovascular and interventional radiology* 16 (4), S. 245–247.
- Marks, S. L. (2012): Nutritional Management of Hepatobiliary Diseases. In: Fascetti AJ, Delaney SJ; *Applied Veterinary Clinical Nutrition*, S. 235–250.

- Marks, S. L.; Rogers, Q. R.; Strombeck, D. R. (1994a): Nutritional support in Hepatic disease. 1. Metabolic alterations and nutritional considerations in dogs and cats. In: *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 16 (8), 971-&.
- Marks, S. L.; Rogers, Q. R.; Strombeck, D. R. (1994b): Nutritional support in hepatic disease. 2. Dietary-management of common liver disorders in dogs and cats. In: *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 16 (10), S. 1287.
- Marretta, S. M.; Pask, A. J.; Greene, R. W.; Liu, S. (1981): Urinary calculi associated with portosystemic shunts in six dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 178 (2), S. 133–137.
- Martin, R. A. (1993): Congenital portosystemic shunts in the dog and cat. In: *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 23 (3), S. 609–623.
- Martin, R. A.; August, J. R.; Barber, D. L.; Luther, F. (1986): Left hepatic vein attenuation for treatment of patent ductus venosus in a dog. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 189 (11), S. 1465–1468.
- Martin, R. A.; Freeman, L. E. (1987): Identification and Surgical-Management of Portosystemic Shunts in the dog and cats. In: *Semin. Vet. Med. Surg.-Small Anim.* 2 (4), S. 302–306.
- Martin, R. A.; Payne, J. T. (1990): Angiographic results of intrahepatic portocaval shunt attenuation in three dogs. In: *Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)* 5 (2), S. 134–141.
- Marx, M.; Huber, W. D.; Crone, J.; Lammer, J.; Perneczky-Hintringer, E.; Heller, S. et al. (2001): Interventional stent implantation in a child with patent ductus venosus and pulmonary hypertension. In: *European journal of pediatrics* 160 (8), S. 501–504.
- Mathews, K.; Gofton, N. (1988): Congenital extrahepatic portosystemic shunt occlusion in the dog - gross observations during surgical correction. In: *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 24 (4), S. 387–394.
- Matushek, K. J.; Bjorling, D.; Mathews, K. (1990): Generalized motor seizures after portosystemic shunt ligation in dogs. five cases (1981-1988). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 196 (12), S. 2014–2017.
- McLean, J. (1967): Jay mclean (1890-1957) discoverer of heparin. In: *JAMA* 201 (10), S. 770.
- McMichael, J. (1932): The portal circulation. I. The action of adrenaline and pituitary pressor extract. In: *The Journal of physiology* 75 (2), S. 241–263.
- Mehl, M. L.; Kyles, A. E.; Case, J. B.; Kass, P. H.; Zwingenberger, A.; Gregory, C. R. (2007): Surgical management of left-divisional intrahepatic portosystemic shunts. outcome after partial ligation of, or ameroid ring constrictor placement on, the left hepatic vein in twenty-eight dogs (1995-2005). In: *Veterinary surgery : VS* 36 (1), S. 21–30.

- Mehl, M. L.; Kyles, A. E.; Hardie, E. M.; Kass, P. H.; Adin, C. A.; Flynn, A. K. et al. (2005): Evaluation of ameroid ring constrictors for treatment for single extrahepatic portosystemic shunts in dogs. 168 cases (1995-2001). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226 (12), S. 2020–2030.
- Mendenhall, C. L.; Rouster, S.; Marshall, L.; Weesner, R. (1986): A new therapy for portal systemic encephalopathy. In: *The American journal of gastroenterology* 81 (7), S. 540–543.
- Menozzi, A.; Dall'Aglio, M.; Quintavalla, F.; Dallavalle, L.; Meucci, V.; Bertini, S. (2016): Rifaximin is an effective alternative to metronidazole for the treatment of chronic enteropathy in dogs. A randomised trial. In: *BMC veterinary research* 12 (1), S. 217.
- Meyer, D. J.; Strombeck, D. R.; Stone, E. A.; Zenoble, R. D.; Buss, D. D. (1978): Ammonia tolerance test in clinically normal dogs and in dogs with portosystemic shunts. In: *J Am Vet Med Assoc* 173 (4), S. 377–379.
- Meyer, H. P.; Rothuizen, J.; van Sluijs, F. J.; Voorhout, G.; van den Brom, W. E. (1999): Progressive remission of portosystemic shunting in 23 dogs after partial closure of congenital portosystemic shunts. In: *The Veterinary record* 144 (13), S. 333–337.
- Mischke, R.; Jacobs, C. (2001): The monitoring of heparin administration by screening tests in experimental dogs. In: *Res Vet Sci* 70 (2), S. 101–108.
- Morgan, G.; Superina, R. (1994): Congenital absence of the portal vein. two cases and a proposed classification system for portasystemic vascular anomalies. In: *Journal of pediatric surgery* 29 (9), S. 1239–1241.
- Mullen, K. D.; Sanyal, A. J.; Bass, N. M.; Poordad, F.; Huang, S.; Merchant, K. et al. (2012): The Long Term Efficacy and Safety of Rifaximin in the Maintenance of Remission From Overt Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients. In: *Gastroenterology* 142 (5), S. S41-S42.
- Mullins, C. E. (1998): History of pediatric interventional catheterization. pediatric therapeutic cardiac catheterizations. In: *Pediatric cardiology* 19 (1), S. 3.
- Murphy, S. T.; Ellison, G. W.; Long, M.; van Gilder, J. (2001): A comparison of the Ameroid constrictor versus ligation in the surgical management of single extrahepatic portosystemic shunts. In: *Journal of the American Animal Hospital Association* 37 (4), S. 390–396.
- Myers, J. D.; Taylor, W. J. (1951): An estimation of portal venous pressure by occlusive catheterization of an hepatic venule. In: *Journal of Clinical Investigation* 30 (6), S. 662–663.
- Neumann, S. (2013): Leber. S. 250 - 275; In: Moritz, A.; *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. 7. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Schattauer.

- Niles, J. D.; Williams, J. M.; Cripps, P. J. (2001): Hemostatic profiles in 39 dogs with congenital portosystemic shunts. In: *Veterinary surgery* 30 (1), S. 97–104.
- Nunez, A.; Gomez-Villamandos, J. C.; Sanchez-Cordon, P. J.; Fernandez de Marco, M.; Pedrera, M.; Salguero, F. J.; Carrasco, L. (2005): Expression of proinflammatory cytokines by hepatic macrophages in acute classical swine fever. In: *Journal of comparative pathology* 133 (1), S. 23–32.
- Oguz, B.; Akata, D.; Balkanci, F.; Akhan, O. (2003): Intrahepatic portosystemic venous shunt. diagnosis by colour/power Doppler imaging and three-dimensional ultrasound. In: *The British journal of radiology* 76 (907), S. 487–490.
- Ohtomo, K.; Furui, S.; Saito, M.; Kokubo, T.; Itai, Y.; Iio, M. (1986): Enormous intrahepatic communication between the portal vein and the hepatic vein. In: *Clinical radiology* 37 (5), S. 513–514.
- Okada, Y.; Endo, T.; Kusano, S.; Yoshida, M. (1991): Multiple intrahepatic portohepatic venous shunts - treatment with steel-coil embolization. In: *Am. J. Roentgenol.* 157 (5), S. 971–973.
- O'Leary, C. A.; Parslow, A.; Malik, R.; Hunt, G. B.; Hurford, R. I.; Tisdall, P. L. C.; Duffy, D. L. (2014): The inheritance of extra-hepatic portosystemic shunts and elevated bile acid concentrations in Maltese dogs. In: *J Small Anim Pract* 55 (1), S. 14–21.
- Ono, H.; Mawatari, H.; Mizoguchi, N.; Eguchi, T.; Sakura, N. (1998): Clinical features and outcome of eight infants with intrahepatic porto-venous shunts detected in neonatal screening for galactosaemia. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 87 (6), S. 631–634.
- Paepe, D.; Haers, H.; Vermote, K.; Saunders, J.; Risselada, M.; Daminet, S. (2007): Portosystemic shunts in dogs and cats: Laboratory diagnosis of congenital portosystemic shunts. In: *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 76, S. 234–248.
- Paltauf, R. (1888): Ein Fall von mangel des Ductus venosus Arantii. In: *Wien Klin Wochenschr* 7, S. 165–167.
- Papazoglou, L. G.; Monnet, E.; Seim, H. B. 3rd (2002): Survival and prognostic indicators for dogs with intrahepatic portosystemic shunts. 32 cases (1990-2000). In: *Veterinary surgery : VS* 31 (6), S. 561–570.
- Park, J. H.; Cha, S. H.; Han, J. K.; Han, M. C. (1990): Intrahepatic portosystemic venous shunt. In: *Am. J. Roentgenol.* 155 (3), S. 527–528.
- Park, S. C.; Griffith, B. P.; Siewers, R. D.; Hardesty, R. L.; Ladowski, J.; Zoltun, R. A. et al. (1985): A percutaneously adjustable device for banding of the pulmonary trunk. In: *International journal of cardiology* 9 (4), S. 477–484.
- Parkman, H. P.; Urbain, J. L.; Knight, L. C.; Brown, K. L.; Trate, D. M.; Miller, M. A. et al. (1998): Effect of gastric acid suppressants on human gastric motility. In: *Gut* 42 (2), S. 243–250.

- Partington, B. P.; Partington, C. R.; Biller, D. S.; Toshach, K. (1993): Transvenous coil embolization for treatment of patent ductus venosus in a dog. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 202 (2), S. 281–284.
- Payne, J. T.; Martin, R. A.; Constantinescu, G. M. (1990): The anatomy and embryology of portosystemic shunts in dogs and cats. In: *Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)* 5 (2), S. 76–82.
- Payne, J. T.; Martin, R. A.; Moon, M. L.; Saunders, G. K.; Donaldson, L.; Richey, M. et al. (1991): Effect of left hepatic vein ligation on hepatic circulation, function, and microanatomy in dogs. In: *Am J Vet Res* 52 (5), S. 774–780.
- Peacock, J. T.; Fossum, T. W.; Bahr, A. M.; Miller, M. W.; Edwards, J. F. (2003): Evaluation of gradual occlusion of the caudal vena cava in clinically normal dogs. In: *American journal of veterinary research* 64 (11), S. 1347–1353.
- Phillips, L.; Tappe, J.; Lyman, R.; Dubois, J.; Jarboe, J. (1996): Hepatic microvascular dysplasia in dogs. In: *Prog Vet Neurol* 7 (3), S. 88–96.
- Pocha, C.; Maliakkal, B. (2004): Spontaneous intrahepatic portal-systemic venous shunt in the adult. Case report and review of the literature. In: *Digestive diseases and sciences* 49 (7-8), S. 1201–1206.
- Porstmann, W.; Wierny, L.; Warnke, H. (1967): The closure of the patent ductus arteriosus without thoractomy. (preliminary report). In: *Thoraxchirurgie, vaskulare Chirurgie* 15 (2), S. 199–203.
- Postlethwait, R. W. (1970): Long-term comparative study of nonabsorbable sutures. In: *Annals of surgery* 171 (6), S. 892–898.
- Probst, A.; Kunzel, W. (1993): Sonographic differentiation of liver lobes in the dog. In: *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 80 (7), S. 200–207.
- Proot, S.; Biourge, V.; Teske, E.; Rothuizen, J. (2009): Soy protein isolate versus meat-based low-protein diet for dogs with congenital portosystemic shunts. In: *J Vet Intern Med* 23 (4), S. 794–800.
- Przywara, J. F.; Abel, S. B.; Peacock, J. T.; Shott, S. (2014): Occurrence and recurrence of gastric dilatation with or without volvulus after incisional gastropexy. In: *Can Vet J* 55 (10), S. 981–984.
- Ramadori, G.; Armbrust, T. (2001): Cytokines in the liver. In: *European journal of gastroenterology & hepatology* 13 (7), S. 777–784.
- Ranucci, M.; Isgro, G.; Cazzaniga, A.; Ditta, A.; Boncilli, A.; Cotza, M. et al. (2002): Different patterns of heparin resistance. Therapeutic implications. In: *Perfusion* 17 (3), S. 199–204.
- Rapaport, S. I.; Ames, S. B. (1957): Clotting factor assays on plasma from patients receiving intramuscular or subcutaneous heparin. In: *The American journal of the medical sciences* 234 (6), S. 678–686.

- Raskin, N. H.; Price, J. B.; Fishman, R. A. (1964): Portal-Systemic Encephalopathy Due to Congenital Intrahepatic Shunts. In: *New England Journal of Medicine* 270 (5), S. 225–229.
- Rasmussen, L.; Oster-Jorgensen, E.; Qvist, N.; Pedersen, S. A. (1999): The effects of omeprazole on intragastric pH, intestinal motility, and gastric emptying rate. In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 34 (7), S. 671–675.
- Rawlings, C. A.; Wilson, S. A. (1983): Intracaval Repair of a Persistent Ductus Venosus in a Dog. In: *Vet. Surg.* 12 (3), S. 155–158.
- Richter, K. P. (2003): Diseases of the liver and hepatobiliary system. S. 286 - 352. In: Tams TR.; *Handbook of small animal gastroenterology*. 2. ed. St. Louis Mo.: Saunders.
- Ross, S. (2011): Anticoagulation in intermittent hemodialysis. Pathways, protocols, and pitfalls. In: *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 41 (1), S. 163–175.
- Rothuizen, J. (1993): Portosystemic hepatic encephalopathy related with congenital and acquired hepatopathies in the dog. In: *Advances in veterinary science and comparative medicine* 37, S. 403–416.
- Rothuizen, J.; Bunch, S. E.; Charles, J. A.; Cullen, J. M.; Desmet, V. J.; Szatmári, V. et al. (Hg.) (2006): WSAVA standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver disease. World Small Animal Veterinary Association; ScienceDirect (Online service). Edinburgh, New York: Saunders/Elsevier.
- Rothuizen, J.; van den Ingh, T. S. (1982): Rectal ammonia tolerance test in the evaluation of portal circulation in dogs with liver disease. In: *Res Vet Sci* 33 (1), S. 22–25.
- Rothuizen, J.; Van Den Ingh, Th S. G. A. M.; Voorhoutm, G.; Van Der Luer, R. J. T.; Wouda, W. (1982): Congenital porto-systemic shunts in sixteen dogs and three cats. In: *J. Small Anim. Pract.* 23 (2), S. 67–81.
- Ruland, K. (2009): Sensitivität und Spezifität von Serum-Ammoniak und Serum-Gallensäuren zur Diagnose portosystemischer Shunts bei Hunden und Katzen. München, Univ., Diss., 2009.
- Samii, V. F.; Kyles, A. E.; Long, C. D.; Mellema, L. M.; Pollard, R. E.; Kass, P. H.; Hornof, W. J. (2001): Evaluation of interoperator variance in shunt fraction calculation after transcolonic scintigraphy for diagnosis of portosystemic shunts in dogs and cats. In: *J Am Vet Med Assoc* 218 (7), S. 1116–1119.
- Sanyal, A.; Mullen, K. D.; Bass, N. M.; Frederick, T.; Poordad, F.; Hee, J. et al. (2012): Rates of commonly occurring infections in cirrhosis patients remain stable during long-term rifaximin treatment. In: *J. Hepatol.* 56, S. S255-S256.
- Scavelli, T. D. (1989): Complications associated with the diagnostic, medical, and surgical management of portosystemic shunts. In: *Problems in veterinary medicine* 1 (2), S. 145–158.

- Scheid, S. (2012): Die Embolisation des kongenitalen extrahepatischen portosystemischen Shunts beim Hund mit multiplen Coils. Dissertation. Justus-Liebig-Universität; VVB Lauferweiler Verlag, Gießen.
- Schlesinger, D. P.; Rubin, S. I. (1993): Serum bile acids and the assessment of hepatic function in dogs and cats. In: *Can Vet J* 34 (4), S. 215–220.
- Schmidt, S.; Suter, P. F. (1980a): Angiography of the hepatic and portal venous system in the dog and cat. An investigative method. In: *Veterinary Radiology & Ultrasound* 21 (2), S. 57–77.
- Schmidt, S.; Suter, P. F. (1980b): Indirect and direct determination of the portal vein pressure in normal and abnormal dogs and cats. In: *Veterinary Radiology* 21 (6), S. 246–259.
- Schneider, M.; Hildebrandt, N.; Schweigl, T.; Schneider, I.; Hagel, K.; Neu, H. (2001): Transvenous Embolization of Small Patent Ductus Arteriosus with Single Detachable Coils in Dogs. In: *J. Vet. Intern. Med.* 15 (3), S. 222–228.
- Schneider, M.; Plassmann, M.; Rauber, K. (2009): Intrahepatic venous collaterals preventing successful stent-supported coil embolization of intrahepatic shunts in dogs. In: *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association* 50 (4), S. 376–384.
- Schneider, M.; Scheid, S.; Plassmann, M. (2005): Coil-Embolization of extrahepatic portosystemic shunt in dogs. (Abstract). In: *J. Vet. Intern. Med.* 19 (6), S. 948.
- Schneider, M.; Stosic, A.; Bayer, S. (2016): Embolization of intrahepatic portosystemic shunts in dogs with a prototype coil. (Abstract). In: *J. Vet. Intern. Med.* 30 (4), S. 1472.
- Schnorr, B.; Kressin, M. (2006): Fetal Blutkreislauf (S.217-218) In: Schnorr, B.; Kressin, M.; Embryologie der Haustiere. Ein Kurzlehrbuch: Enke.
- Schwartz, Y. M.; Berkowitz, D.; Lorber, A. (1999): Transvenous coil embolization of a patent ductus venosus in a 2-month-old child. In: *Pediatrics* 103 (5 Pt 1), S. 1045–1047.
- Scrivani, P. V.; Yeager, A. E.; Dykes, N. L.; Scarlett, J. M. (2001): Influence of patient positioning on sensitivity of mesenteric portography for detecting an anomalous portosystemic blood vessel in dogs. 34 cases (1997-2000). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 219 (9), S. 1251–1253.
- Seldinger, S. I. (1953): Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. In: *Acta radiologica* 39 (5), S. 368–376.
- Sereda, C. W.; Adin, C. A. (2005): Methods of gradual vascular occlusion and their applications in treatment of congenital portosystemic shunts in dogs. a review. In: *Veterinary surgery : VS* 34 (1), S. 83–91.

- Sereda, C. W.; Adin, C. A.; Ginn, P. E.; Farese, J. P. (2005): Evaluation of a percutaneously controlled hydraulic occluder in a rat model of gradual venous occlusion. In: *Vet. Surg.* 34 (1), S. 35–42.
- Sette, P.; Dorizzi, R. M.; Azzini, A. M. (2012): Vascular access. an historical perspective from Sir William Harvey to the 1956 Nobel prize to Andre F. Cournand, Werner Forssmann, and Dickinson W. Richards. In: *The journal of vascular access* 13 (2), S. 137–144.
- Sharma, B. C.; Sharma, P.; Agrawal, A.; Sarin, S. K. (2009): Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy. An open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. In: *Gastroenterology* 137 (3), 885-91, 891.e1.
- Sikorska, H.; Cianciara, J.; Wiercinska-Drapalo, A. (2010): Physiological functions of L-ornithine and L-aspartate in the body and the efficacy of administration of L-ornithine-L-aspartate in conditions of relative deficiency. In: *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego* 28 (168), S. 490–495.
- Simpson, K. W.; Meyer, D. J.; Boswood, A.; White, R. N.; Maskell, I. E. (1997): Iron status and erythrocyte volume in dogs with congenital portosystemic vascular anomalies. In: *J Vet Intern Med* 11 (1), S. 14–19.
- Slaughter, T. F.; Greenberg, C. S. (1997): Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis. Implications for perioperative management. In: *Anesthesiology* 87 (3), S. 667–675.
- Sleight, D. R.; Thomford, N. R. (1970): Gross anatomy of the blood supply and biliary drainage of the canine liver. In: *The Anatomical record* 166 (2), S. 153–160.
- Smith, K. R.; Bauer, M.; Monnet, E. (1995): Portosystemic communications. Follow-up of 32 cases. In: *J Small Anim Pract* 36 (10), S. 435–440.
- Smith, R. R.; Hunt, G. B.; Garcia-Nolen, T. C.; Stump, S.; Stover, S. M. (2013): Spectroscopic and mechanical evaluation of thin film commonly used for banding congenital portosystemic shunts in dogs. In: *Veterinary surgery : VS* 42 (4), S. 478–487.
- Solis, E.; Heck, C. F.; Seward, J. B.; Kaye, M. P. (1986): Percutaneously adjustable pulmonary artery band. In: *The Annals of thoracic surgery* 41 (1), S. 65–69.
- Sourour, N.; Góngora-Rivera, F.; Biondi, A. (2006): Additional Rescue Stent Placement for Stabilization of a Prolapsed Coil during Stent-assisted Coil Embolization of a Wide-Neck Intracranial Aneurysm. In: *Interventional Neuroradiology* 12 (3), S. 257–262.
- Stanton, M. E.; Bright, R. M. (1989): Gastroduodenal ulceration in dogs. Retrospective study of 43 cases and literature review. In: *J Vet Intern Med* 3 (4), S. 238–244.
- Stashak, T. S.; Yturraspe, D. J. (1978): Considerations for Selection of Suture Materials. In: *Vet. Surg.* 7 (2), S. 48–55.

- Sterczar, A.; Meyer, H. P.; Boswijk, H. C.; Rothuizen, J. (1999): Evaluation of ammonia measurements in dogs with two analysers for use in veterinary practice. In: *The Veterinary record* 144 (19), S. 523–526.
- Stosic, A. (2011): Die Embolisation des kongenitalen extrahepatischen portosystemischen Shunts beim Hund mit einem singulären Coil. Dissertation. Justus-Liebig-Universität; VVB Laufersweiler Verlag, Gießen.
- Streetz, K. L.; Luedde, T.; Manns, M. P.; Trautwein, C. (2000): Interleukin 6 and liver regeneration. In: *Gut* 47 (2), S. 309–312.
- Stringer, M. D. (2008): The clinical anatomy of congenital portosystemic venous shunts. In: *Clinical anatomy (New York, N.Y.)* 21 (2), S. 147–157.
- Strombeck, D. R.; Breznock, E. M.; McNeel, S. (1977): Surgical treatment for portosystemic shunts in 2 dogs. In: *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 170 (11), S. 1317–1319.
- Sutherland, R. J. (1989): Biochemical evaluation of the hepatobiliary system in dogs and cats. In: *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 19 (5), S. 899–927.
- Suzuki, K.; Shimohira, M.; Hashizume, T.; Suzuki, Y.; Shibamoto, Y. (2013): Dual microcather-dual detachable coil technique in embolization for a congenital intrahepatic portosystemic venous shunt (IPSVS). In: *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 22 (5), S. 316–318.
- Swalec, K. M.; Smeak, D. D. (1990): Partial versus complete attenuation of single portosystemic shunts. In: *Veterinary surgery : VS* 19 (6), S. 406–411.
- Szatmári, V.; Rothuizen, J. (2006): Ultrasonographic identification and characterization of congenital portosystemic shunts and portal hypertensive disorders in dogs and cats. In: J. Rothuizen, S. E. Bunch, J. A. Charles., J. M. Cullen, V. J. Desmet, V. Szatmári et al. (Hg.): *WSAVA standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver disease*. Edinburgh, New York: Saunders/Elsevier, S. 15–39.
- Taboada, J. (1990): Medical management of animals with portosystemic shunts. In: *Semin. Vet. Med. Surg.-Small Anim.* 5 (2), S. 107–119.
- Taboada, J.; Dimski, D. S. (1995): Hepatic encephalopathy: clinical signs, pathogenesis, and treatment. In: *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Pract.* 25 (2), S. 337–355.
- Tamiya, T.; Thal, A. P. (1960): Esophageal varices produced in the experimental in the dog. In: *Surgery, gynecology & obstetrics* 111, S. 147–154.
- Tams, T. R. (1985): Hepatic-Encephalopathy. In: *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Pract.* 15 (1), S. 177–195.
- Tanoue, S.; Kiyosue, H.; Komatsu, E.; Hori, Y.; Maeda, T.; Mori, H. (2003): Symptomatic intrahepatic portosystemic venous shunt. embolization with an alternative approach. In: *AJR. American journal of roentgenology* 181 (1), S. 71–78.

- Thalmeier, S. M. (2017): Methodenvalidierung fünf verschiedener Analysegeräte für die Ammoniakmessung des Hundes unter Einbeziehung wichtiger präanalytischer Faktoren. Dissertation. Justus-Liebig-Universität; VVB Lauferweiler Verlag, Gießen.
- Thunberg, L.; Backstrom, G.; Lindahl, U. (1982): Further characterization of the antithrombin-binding sequence in heparin. In: *Carbohydrate research* 100, S. 393–410.
- Tiemessen, I.; Rothuizen, J.; Voorhout, G. (1995): Ultrasonography in the diagnosis of congenital portosystemic shunts in dogs. In: *The Veterinary quarterly* 17 (2), S. 50–53.
- Tisdall, P. L.; Hunt, G. B.; Bellenger, C. R.; Malik, R. (1994): Congenital portosystemic shunts in Maltese and Australian cattle dogs. In: *Australian veterinary journal* 71 (6), S. 174–178.
- Tisdall, P. L.; Hunt, G. B.; Tsoukalas, G.; Malik, R. (1995): Post-prandial serum bile acid concentrations and ammonia tolerance in Maltese dogs with and without hepatic vascular anomalies. In: *Aust Vet J* 72 (4), S. 121–126.
- Tivers, M. S.; Handel, I.; Gow, A. G.; Lipscomb, V. J.; Jalan, R.; Mellanby, R. J. (2014): Hyperammonemia and systemic inflammatory response syndrome predicts presence of hepatic encephalopathy in dogs with congenital portosystemic shunts. In: *PloS one* 9 (1), e82303.
- Tivers, M. S.; Lipscomb, V. J.; Bristow, P.; Brockman, D. J. (2017): Intrahepatic congenital portosystemic shunts in dogs. Short- and long-term outcome of suture attenuation. In: *J Small Anim Pract.*
- Tobias, K. M. (2003a): Determination of inheritance of single congenital portosystemic shunts in Yorkshire terriers. In: *J Am Anim Hosp Assoc* 39 (4), S. 385–389.
- Tobias, K. M. (2003b): Portosystemic Shunts and Other Hepatic Vascular Anomalies (S.727-752). In: Slatter, D. H.; *Textbook of Small Animal Surgery*: Saunders (Bd. 2).
- Tobias, K. M.; Besser, T. E. (1997): Evaluation of leukocytosis, bacteremia, and portal vein partial oxygen tension in clinically normal dogs and dogs with portosystemic shunts. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211 (6), S. 715–718.
- Tobias, K. M.; Byarlay, J. M.; Henry, R. W. (2004): A new dissection technique for approach to right-sided intrahepatic portosystemic shunts. anatomic study and use in three dogs. In: *Veterinary surgery* : VS 33 (1), S. 32–39.
- Tobias, K. M.; Rohrbach, B. W. (2003): Association of breed with the diagnosis of congenital portosystemic shunts in dogs. 2,400 cases (1980-2002). In: *J Am Vet Med Assoc* 223 (11), S. 1636–1639.
- Tobias, K. M. S.; Rawlings, C. A. (1996): Surgical techniques for extravascular occlusion of intrahepatic shunts. In: *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 18 (7), S. 745.

- Tobias, K. S.; Barbee, D.; Pluhar, G. E. (1996): Intraoperative use of subtraction angiography and an ultrasonic aspirator to improve identification and isolation of an intrahepatic portosystemic shunt in a dog. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 208 (6), S. 888–890.
- Tolbert, K.; Bissett, S.; King, A.; Davidson, G.; Papich, M.; Peters, E.; Degernes, L. (2011): Efficacy of oral famotidine and 2 omeprazole formulations for the control of intragastric pH in dogs. In: *J Vet Intern Med* 25 (1), S. 47–54.
- Torigoe, M.; Maeshima, K.; Takeshita, Y. (2013): Congenital intrahepatic portosystemic venous shunt presenting with paraparesis as the initial symptom. In: *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 52 (21), S. 2439–2442.
- Traverson, M.; Lussier, B.; Huneault, L.; Gatineau, M. (2018): Comparative outcomes between ameroid ring constrictor and cellophane banding for treatment of single congenital extrahepatic portosystemic shunts in 49 dogs (1998-2012). In: *Veterinary surgery : VS* 47 (2), S. 179–187.
- Tseng, L. W.; Hughes, D.; Giger, U. (2001): Evaluation of a point-of-care coagulation analyzer for measurement of prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and activated clotting time in dogs. In: *Am J Vet Res* 62 (9), S. 1455–1460.
- Turgut, K.; Demir, C.; Ok, M.; Ciftci, K. (1997): Pre- and postprandial total serum bile acid concentration following acute liver damage in dogs. In: *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A* 44 (1), S. 25–29.
- Twedt, D. C. (1981): Jaundice, hepatic trauma, and hepatic encephalopathy. In: *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 11 (1), S. 121–145.
- Uchino, T.; Matsuda, I.; Endo, F. (1999): The long-term prognosis of congenital portosystemic venous shunt. In: *The Journal of pediatrics* 135 (2 Pt 1), S. 254–256.
- Valls, E.; Ceres, L.; Urbaneja, A.; Munoz, R.; Alonso, I. (2000): Color Doppler sonography in the diagnosis of neonatal intrahepatic portosystemic shunts. In: *Journal of clinical ultrasound : JCU* 28 (1), S. 42–46.
- van Straten, G.; Spee, B.; Rothuizen, J.; van Straten, M.; Favier, R. P. (2015): Diagnostic value of the rectal ammonia tolerance test, fasting plasma ammonia and fasting plasma bile acids for canine portosystemic shunting. In: *Veterinary journal (London, England : 1997)* 204 (3), S. 282–286.
- Van Vechten, B. J.; Komtebedde, J.; Koblik, P. D. (1994): Use of transcolonic portal scintigraphy to monitor blood flow and progressive postoperative attenuation of partially ligated single extrahepatic portosystemic shunts in dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 204 (11), S. 1770–1774.
- Venturini, A. P. (1983): Pharmacokinetics of L/105, a new rifamycin, in rats and dogs, after oral administration. In: *Chemotherapy* 29 (1), S. 1–3.
- Vermote, K.; Risselada, M.; Haers, H.; Saunders, J.; Paepe, D.; Daminet, S. (2007): Surgical management of congenital extrahepatic portosystemic shunts in dogs and cats. In: *Vlaams Diergen.skund. Tijds.* 76 (6), S. 401–409.

- Vicente, N.; Perez, M.; Gander, R.; Segarra, A.; Leganes, C.; Bueno, J. (2015): Congenital portosystemic shunt. Importance of early treatment. In: *Cirugia pediatrica : organo oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica* 28 (2), S. 67–73.
- Viskov, C.; Elli, S.; Urso, E.; Gaudesi, D.; Mourier, P.; Herman, F. et al. (2013): Heparin Dodecasaccharide Containing Two Antithrombin-binding Pentasaccharides. Structural features and biological properties. In: *The Journal of biological chemistry* 288 (36), S. 25895–25907.
- Vogels, B. A.; Karlsen, O. T.; Mass, M. A.; Bovee, W. M.; Chamuleau, R. A. (1997): L-ornithine vs. L-ornithine-L-aspartate as a treatment for hyperammonemia-induced encephalopathy in rats. In: *J. Hepatol.* 26 (1), S. 174–182.
- Vogt, J. C.; Krahwinkel, D. J., Jr.; Bright, R. M.; Daniel, G. B.; Toal, R. L.; Rohrbach, B. (1996): Gradual occlusion of extrahepatic portosystemic shunts in dogs and cats using the ameroid constrictor. In: *Veterinary surgery : VS* 25 (6), S. 495–502.
- Vollmerhaus, B.; Roos, H. (2004): Speiseröhre, Magen, Darm und Darmanhangsdrüsen S. 130-156; In: Nickel, R.; Seiferle, E.; Frewein, J. Eingeweide; Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. 9. Aufl.: Paul Parey (Bd. 2).
- Volwiler, W.; Grindlay, J. H.; Bollman, J. L. (1950): The Relation of Portal Vein Pressure to the Formation of Ascites—An Experimental Study. In: *Gastroenterology* 14 (1), S. 40–55.
- Vulgamott, J. C. (1985): Portosystemic shunts. In: *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 15 (1), S. 229–242.
- Waibl, H.; Wilkens, H. (2005): Arterien, Venen (S. 74-275) In: Nickel, R.; Schummer, A.; Seiferle, E.; Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere: Paul Parey (Bd. 3).
- Walker, M. C.; Hill, R. C.; Guilford, W. G.; Scott, K. C.; Jones, G. L.; Buergelt, C. D. (2001): Postprandial venous ammonia concentrations in the diagnosis of hepatobiliary disease in dogs. In: *J Vet Intern Med* 15 (5), S. 463–466.
- Wardrop, D.; Keeling, D. (2008): The story of the discovery of heparin and warfarin. In: *British journal of haematology* 141 (6), S. 757–763.
- Watson, P. J.; Herrtage, M. E. (1998): Medical management of congenital portosystemic shunts in 27 dogs--a retrospective study. In: *The Journal of small animal practice* 39 (2), S. 62–68.
- Weinbren, K.; Washington, S. L. A. (1976): Hyperplastic nodules after portacaval anastomosis in rats. In: *NATURE* 264 (5585), S. 440–442.
- Weiner, R. A.; Korenkov, M.; Matzig, E.; Weiner, S.; Karcz, W. K. (2006): Initial clinical experience with telemetrically adjustable gastric banding. In: *Surgical technology international* 15, S. 63–69.
- Weisse, C.; Berent, A. C.; Todd, K.; Solomon, J. A.; Cope, C. (2014): Endovascular evaluation and treatment of intrahepatic portosystemic shunts in dogs. 100 cases

(2001-2011). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 244 (1), S. 78–94.

Weisse, C.; Mondschein, J. I.; Itkin, M.; Iyooob, C.; Solomon, J. A. (2005): Use of a percutaneous atrial septal occluder device for complete acute occlusion of an intrahepatic portosystemic shunt in a dog. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227 (2), S. 249.

White, R. N.; Burton, C. A.; McEvoy, F. J. (1998): Surgical treatment of intrahepatic portosystemic shunts in 45 dogs. In: *The Veterinary record* 142 (14), S. 358–365.

White, R. N.; Forster-van Hijfte, M. A.; Petrie, G.; Lamb, C. R.; Hammond, R. A. (1996a): Surgical treatment of intrahepatic portosystemic shunts in six cats. In: *The Veterinary record* 139 (13), S. 314–317.

White, R. N.; Macdonald, N. J.; Burton, C. A. (2003): Use of intraoperative mesenteric portovenography in congenital portosystemic shunt surgery. In: *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association* 44 (5), S. 514–521.

White, R. N.; Trower, N. D.; McEvoy, F. J.; Garden, O. A.; Boswood, A. (1996b): A method for controlling portal pressure after attenuation of intrahepatic portacaval shunts. In: *Veterinary surgery : VS* 25 (5), S. 407–413.

Whiting, P.; Peterson, S. L. (1993): Portosystemic Shunts. S.660-667. In: Slatter, D. ; *Textbook of Small Animal Surgery*; 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders.

Wiles, C. E. Jr.; Schenk, W. G. Jr.; Lindenberg, J. (1952): The experimental production of portal hypertension. In: *Annals of surgery* 136 (5), S. 811–817.

Wilkerson, R. D.; Conran, P. B.; Greene, S. L. (1984): Activated coagulation time test. a convenient monitor of heparinization for dogs used in cardiovascular research. In: *Laboratory animal science* 34 (1), S. 62–65.

Winkler, J. T.; Bohling, M. W.; Tillson, D. M.; Wright, J. C.; Ballagas, A. J. (2003): Portosystemic shunts. diagnosis, prognosis, and treatment of 64 cases (1993-2001). In: *Journal of the American Animal Hospital Association* 39 (2), S. 169–185.

Wolschrijn, C. F.; Mahapokai, W.; Rothuizen, J.; Meyer, H. P.; van Sluijs, F. J. (2000): Gauged attenuation of congenital portosystemic shunts. results in 160 dogs and 15 cats. In: *The Veterinary quarterly* 22 (2), S. 94–98.

Wongcharatrawee, S.; Groszmann, R. J. (2000): Diagnosing portal hypertension. In: *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology* 14 (6), S. 881–894.

Wrigley, R. H.; Konde, L. J.; Park, R. D.; Lebel, J. L. (1987): Ultrasonographic diagnosis of portacaval shunts in young dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191 (4), S. 421–424.

- Wrigley, R. H.; Macy, D. W.; Wykes, P. M. (1983): Ligation of ductus venosus in a dog, using ultrasonographic guidance. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 183 (12), S. 1461–1464.
- Yamagami, T.; Yoshimatsu, R.; Matsumoto, T.; Terayama, K.; Nishiumra, A.; Maeda, Y.; Nishimura, T. (2007): Successful embolization using interlocking detachable coils for a congenital extrahepatic portosystemic venous shunt in a child. In: *Journal of pediatric surgery* 42 (11), S. 1949–1952.
- Yamagami, T.; Yoshimatsu, R.; Miura, H.; Hasebe, T.; Koide, K. (2012): Hepatic encephalopathy due to intrahepatic portosystemic venous shunt successfully treated by balloon occluded retrograde transvenous embolization with GDCs. In: *Acta radiologica short reports* 1 (10).
- Yoshimatsu, R.; Takeuchi, Y.; Morishita, H.; Iida, N.; Okabe, H.; Yamagami, T.; Nishimura, T. (2006): Successful embolisation of intrahepatic portosystemic venous shunt using coils and n-butyl cyanoacrylate through two approach routes. In: *The British journal of radiology* 79 (947), S. 5.
- Youmans, K. R.; Hunt, G. B. (1998): Cellophane banding for the gradual attenuation of single extrahepatic portosystemic shunts in eleven dogs. In: *Australian veterinary journal* 76 (8), S. 531–537.
- Youmans, K. R.; Hunt, G. B. (1999): Experimental evaluation of four methods of progressive venous attenuation in dogs. In: *Veterinary surgery* : VS 28 (1), S. 38–47.
- Zandvliet, M. M. J. M.; Rothuizen, J. (2007): Transient hyperammonemia due to urea cycle enzyme deficiency in Irish wolfhounds. In: *J Vet Intern Med* 21 (2), S. 215–218.

9 Anhang

9.1 Daten zum Zeitpunkt der 3-Monatskontrolluntersuchung

Tabelle 18: Klinik und Therapie zum Zeitpunkt der 3-Monatskontrolle

Patient	Klinik	Therapie zum Zeitpunkt der Kontrolle
1	PU/PD, sonst symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
2	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
3	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
4	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
5	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
6	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
7	PU/PD, sonst symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
8	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
9	PU/PD, sonst symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
10	symptomfrei	ohne Therapie
11	Kontrolle fehlt	
12	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
13	Kontrolle fehlt	
14	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
15	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
16	symptomfrei	Leberdiät, Omeprazol
17	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
18	Kontrolle fehlt	
19	PU/PD, sonst symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
20	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
21	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
22	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
23	verstorben	
24	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
25	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
26	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
27	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
28	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
29	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
30	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
31	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
32	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
33	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
34	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
35	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
36	Kontrolle fehlt	
37	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
38	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol

Patient	Klinik	Therapie zum Zeitpunkt der Kontrolle
39	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
40	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
41	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
42	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
43	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
44	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
45	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose
46	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
47	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol

Tabelle 19: Ergebnisse der Blutuntersuchungen zum Zeitpunkt der 3-Monatskontrolle

Parameter	Alb	HN	MCV	GS-0	GS-120	NH ₃ -0	NH ₃ -30	NH ₃ -45
Einheit	[g/l]	[mmol/l]	[fl]	[μmol/l]	[μmol/l]	[μmol/l]	[μmol/l]	[μmol/l]
Referenz	29,6 – 37,01	3,3 – 9,82	62,61 – 73,5	< 20	< 35	< 60	≤ 100	≤ 100
Patient								
1	25,2	2,82	43,2	80	87	84	195	
2	26,4	9,95	57,9	12	15	35	29	32
3	28,7	3,4	59,6	42	67	46	173	
4 ^v	nd	nd	nd	39	64	37	74	78
5	27,5	3,49	56,7	31	127	86	154	
6	30,1	4,39	66,6	10	11	7	11	17
7	27,1	2,99	59,5	147	154	152	287*	
8	25,8	1,86	51,9	208	168	71	176	
9	31,9	2,18	52,3	87	85	7	261	
10	31	3,78	44,8	62	70	30	54	108
11	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
12	25,2	2,61	39,7	37	71	81	124	
13	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
14	30,3	3,49	55,3	53	63	42	49	110
15	23,3	2,43	58,1	19	19	64	140	
16	28,5	4,03	51,8	25	53	57	153	
17	32	6,86	57,4	12	9	33	89	35
18	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
19	30,6	2,58	54,5	86	75	44	211	
20	28,9	3,95	56,5	24	10	42	46	76
21	29	6	62,2	11	8	33	41	38
22	30,3	3,02	64,7	55	37	44	119	
23	verstorben	verstorben	verstorben	verstorben	verstorben	verstorben	verstorben	
24	32,7	3,7	45,4	14	22	31	104	
25	26,2	2,84	56,4	45	38	74	74	72
26	29	2,42	64,8	52	135	30	110	
27	29,6	4,62	49	13	15	9	11	7
28	28,1	3,57	51,2	40	32	71	155	
29	24,9	2,34	56,5	118	116	65	232	

Anhang

Parameter	Alb	HN	MCV	GS-0	GS-120	NH ₃ -0	NH ₃ -30	NH ₃ -45
Einheit	[g/l]	[mmol/l]	[fl]	[μmol/l]	[μmol/l]	[μmol/l]	[μmol/l]	[μmol/l]
Referenz	29,6 – 37,01	3,3 – 9,82	62,61 – 73,5	< 20	< 35	< 60	≤ 100	≤ 100
Patient								
30	34,4	2,44	41,4	46	120	85	239	
31	34	8,56	53,2	15	13	35	37	32
32	29,6	4,05	54,3	19	28	32	80	76
33	29,2	2,55	42	76	92	89	208	
34	27,2	3,89	51	84	82	242	287*	
35	30,4	3,17	55,8	53	95	30	63	84
36	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
37	28,1	2,69	55	112	110	56	56	174
38	30,1	2,95	61,8	18	10	55	18	31
39	29,1	1,66	62	14	10	34	106	
40	30,2	2,33	61,1	33	60	26	91	84
41	31,8	3,4	54,3	52	37	46	171	
42	28,9	4,1	58,2	10	6	29	49	14
43	34,8	3,18	45,1	17	21	46	104	
44	28,2	4,1	58,9	9	21	49	14	65
45	30,7	3,85	60,7	15	16	143	287*	
46	33,3	5,59	50	11	11	32	64	17
47	31,7	3,6	55,4	8	9	18	61	65
Bereich	23,3 -34,8	1,66 -9,95	39,7 -66,6	8 -208	6 -168	7 -242	11 -287	7 -174
Median	29,2	3,4	55,4	35	37,5	44	104	65
MW ± SD	29,37 ± 2,651				54,6 ± 45,29		119,2 ± 81,67	60,8 ± 41,11

nd = nicht durchgeführt; *= Wert wurde angenommen, da bereits Basalwert erhöht, y= Patient wurde in einer anderen Tierklinik vorgestellt

Tabelle 20: Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen und der Angiographien zum Zeitpunkt der 3-Monatskontrolle

Patient	Ultraschall	Splenoportographie
1	Restshunt	nd
2	Restshunt	Restshunt Grad 1
3	Restshunt	nd
4	nd	nd
5	Restshunt	nd
6	kein Restshunt	vollständig verschlossen
7	Restshunt	nd
8	Restshunt	nd
9	Restshunt	nd
10	Restshunt	nd
11	nd	nd
12	Restshunt	nd
13	nd	nd
14	Restshunt	nd
15	Restshunt	nd

Anhang

Patient	Ultraschall	Splenoportographie
16	Restshunt	nd
17	kein Restshunt	nd
18	nd	nd
19	Restshunt	nd
20	kein Restshunt	Restshunt Grad 1 einzelne erworbene extrahepatische Shunts, partielle Obstruktion des links-medialen und links- lateralen Pfortaderastes durch Coilmaterial im Pfortaderstamm
21	kein Restshunt	vollständig verschlossen, einzelne erworbene extrahepatische Shunts, partielle Obstruktion des links-lateralen Pfortaderastes durch Coilmaterial
22	kein Restshunt	nd
23	verstorben	verstorben
24	Restshunt	nd
25	Restshunt	nd
26	Restshunt	nd
27	kein Restshunt	vollständig verschlossen
28	Restshunt	nd
29	Restshunt	nd
30	Restshunt	nd
31	kein Restshunt	vollständig verschlossen
32	Restshunt	Restshunt Grad 1
33	Restshunt	nd
34	Restshunt	nd
35	Restshunt	nd
36	nd	nd
37	Restshunt	nd
38	kein Restshunt	vollständig verschlossen
39	Restshunt	nd
40	Restshunt	nd
41	Restshunt	nd
42	kein Restshunt	vollständig verschlossen
43	Restshunt	nd
44	kein Restshunt	vollständig verschlossen
45	Restshunt	nd
46	kein Restshunt	vollständig verschlossen
47	kein Restshunt	vollständig verschlossen

nd = nicht durchgeführt

9.2 Daten zum Zeitpunkt der 1-Jahreskontrolluntersuchung

Tabelle 21: Überblick über Verschlussgrad, Klinik und Therapie zum Zeitpunkt der 1-Jahreskontrolle

Patient	Klinik	Therapie zum Zeitpunkt der Kontrolle
1	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
3	symptomfrei	Leberdiät
6	symptomfrei	keine
7	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
14	symptomfrei	keine
15	symptomfrei	Omeprazol
16	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
18	symptomfrei	keine
19	massive PU/PD	normales Futter 50/50 Leberdiät, Lactulose, Omeprazol,
20	symptomfrei	keine
21	symptomfrei	keine
22	symptomfrei	keine
24	symptomfrei	keine
25	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
26	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
27	symptomfrei	keine
28	PU/PD	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
29	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
30	symptomfrei	keine
32	symptomfrei	keine
33	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
34	PU/PD	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
35	symptomfrei	keine
37	symptomfrei	normales Futter 50/50 Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
39	symptomfrei	Leberdiät
40	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
41	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
43	symptomfrei	keine
44	symptomfrei	keine
45	symptomfrei	normales Futter 50/50 Leberdiät, Lactulose
46	symptomfrei	keine
47	symptomfrei	keine

■ = bereits angiographisch bewiesener Kompletverschluss; ■ = funktioneller Verschluss bei der 3-Monatskontrolle

Tabelle 22: Ergebnisse der Blutuntersuchungen zum Zeitpunkt der 1-Jahreskontrolle

Parameter	Alb	HN	MCV	GS-0	GS-120	NH ₃ -0	NH ₃ -30	NH ₃ -45
Einheit	[g/l]	[mmol/l]	[fl]	[μmol/l]	[μmol/l]	[μmol/l]	[μmol/l]	[μmol/l]
Referenz	29,6 – 37,01	3,3 – 9,82	62,61 – 73,5	< 20	< 35	< 60	≤ 100	≤ 100
Patient								
1	25,9	3,47	53,6	101	94	79	210	
3	31	10,96	65,9	44	93	28	109	
6	33,3	2,96	68,1	10	9	25	30	20
7	26,8	2,57	65	178	190	151	287*	
14	27,8	2,87	70,8	123	57	61	81	124
15	31,7	4,4	65,9	39	62	48	55	104
16	29,7	2,67	66,2	132	45	7	142	
18	32,1	5,92	69,9	28	12	18	10	12
19	26,9	1,52	60,7	134	76	29	50	114
20	29,2	5,09	62,7	46	73	67	69	128
21	34,5	7,5	69,4	11	11	32	33	30
22	31,5	3,52	67,8	129	69	29	79	124
24	31,1	6,62	67,4	9	10	45	140	
25	29,2	2,81	67,6	96	42	16	23	28
26	31,4	3,48	69,4	82	86	66	287 ^w	
27	26,8	5,26	71,1	6	6	7	11	7
28	24,6	3,16	64,7	28	24	44	129	
29	27,8	2,04	55	292	300	148	287*	
30	28	2,98	60,1	82	48	88	287 ^w	
32	30,2	6,74	70,8	104	98	63	111	
33	29,4	2,44	59,4	108	149	43	141	
34	25,8	1,76	57,4	229	168	124	287*	
35	32,1	3,59	71,9	75	163	45	104	
37	30,4	4,52	66,7	224	66	41	100	134
39	26,7	1,86	70,1	11	11	12	33	14
40	30,3	2,36	68	71	81	51	80	87
41	29,4	1,75	59,8	57	48	65	170	
43	33,6	4,29	73,1	32	27	54	85	58
44	30,3	6,7	70,2	16	11	10	56	36
45	32,3	4,23	70,5	10	9	16	30	23
46	33,6	6,31	69,1	8	19	37	48	23
47	40	5,89	61,7	14	10	15	10	8
Bereich	24,6 - 40	1,52 - 10,96	53,6 - 73,1	6 - 292	6 - 300	7 - 151	10 - 287	7 - 134
Median	30,25	3,50	67,50	64,0	52,5	43,5	83,0	33
MW ± SD			65,94 ± 5,087				111,7 ± 90,51	

*= Wert wurde angenommen, da bereits Basalwert erhöht, ^w= Wert wurde angenommen, da oberhalb des Messbereiches, ■ = bereits angiographisch bewiesener Kompletverschluss; ■ = funktioneller Verschluss bei der 3-Monatskontrolle

Anhang

Tabelle 23: Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen und der Angiographien zum Zeitpunkt der 1-Jahreskontrolle

Patient	Ultraschall	Splenoportographie
1	Restshunt	nd
3	Restshunt	nd
6	kein Restshunt	bereits bewiesener Kompletverschluss
7	Restshunt	nd
14	Restshunt	nd
15	Restshunt	nd
16	Restshunt	nd
18	kein Restshunt	vollständig verschlossen
19	Restshunt	nd
20	Restshunt	nd
21	kein Restshunt	bereits bewiesener Kompletverschluss
22	kein Restshunt	nd
24	Restshunt	nd
25	Restshunt	nd
26	Restshunt	nd
27	kein Restshunt	bereits bewiesener Kompletverschluss
28	Restshunt	nd
29	Restshunt	nd
30	Restshunt	nd
32	Restshunt	nd
33	Restshunt	nd
34	Restshunt	nd
35	Restshunt	nd
37	Restshunt	nd
39	Restshunt	Restshunt Grad 1
40	Restshunt	nd
41	Restshunt	nd
43	kein Restshunt	Restshunt Grad 1
44	kein Restshunt	bereits bewiesener Kompletverschluss
45	kein Restshunt	vollständig verschlossen
46	kein Restshunt	bereits bewiesener Kompletverschluss
47	kein Restshunt	bereits bewiesener Kompletverschluss

nd = nicht durchgeführt; ■ = bereits angiographisch bewiesener Kompletverschluss

9.3 Daten zum Zeitpunkt der 2-Jahreskontrolluntersuchung

Tabelle 24: Überblick über Verschlussgrad, Klinik und Therapie zum Zeitpunkt der 2-Jahreskontrolle

Patient	Klinik	Therapie zur 2 Jahres Kontrolle
3	symptomfrei	keine
7	1x Krampfanfall, Aggression, PU/PD	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
8	symptomfrei	keine
9	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose
14	symptomfrei	keine
15	symptomfrei	keine
16	symptomfrei	Leberdiät
19	PU/PD	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
20	symptomfrei	keine
24	symptomfrei	keine
25	symptomfrei	keine
28	symptomfrei	normales Futter 50/50 Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
32	symptomfrei	keine
33	PU/PD, sonst symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
35	symptomfrei	keine
37	symptomfrei	normales Futter 50/50 Leberdiät, Lactulose
40	symptomfrei	keine
41	Ab und an epileptiforme Anfälle	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol
44	symptomfrei	keine
46	symptomfrei	keine
47	symptomfrei	keine

■ = Bereits angiographisch bewiesener Kompletverschluss; ■ = funktioneller Verschluss bei der 1-Jahreskontrolle

Anhang

Tabelle 25: Ergebnisse der Blutuntersuchungen zum Zeitpunkt der 2-Jahreskontrolle

Parameter	Alb	HN	MCV	GS-0	GS-120	NH ₃ -0	NH ₃ -30	NH ₃ -45
Einheit	[g/l]	[mmol/l]	[fl]	[μmol/l]	[μmol/l]	[μmol/l]	[μmol/l]	[μmol/l]
Referenz	29,6 – 37,01	3,3 – 9,82	62,61 – 73,5	< 20	< 35	< 60	<100	<100
Patient								
3	25,5	4,67	66	11	56	33	50	40
7	25,7	2,61	65,5	67	36	73	180	
8	28,2	4,73	66,1	19	44	28	25	14
9	29,4	1,53	54,4	63	42	44	287 ^w	
14	29,3	2,18	68,8	36	87	82	54	204
15	30,5	3,97	69,7	42	94	86	184	
16	31,7	1,75	67,2	37	57	52	78	145
19	27	1,6	60,4	171	83	109	287 [*]	
20	34,6	5,3	67,3	10	29	24	87	103
24	30,9	4,12	68,3	9	10	9	10	10
25	32,3	2,21	70,8	181	122	12	131	
28	27,5	3,6	66,6	14	22	35	97	84
32	31,6	4,31	70,7	80	19	48	120	
33	28,1	1,33	56	316	57	72	260	
35	28,9	3,1	70,1	115	134	33	132	
37	28,4	3,03	66,1	138	124	38	134	
40	28,5	2,24	69,4	65	20	39	193	
41	27,3	2,02	60,7	29	nd	35	87	144
44	30,6	5,69	69,9	11	11	38	19	8
46	32,5	4,75	69,1	11	28	29	22	20
47	36,7	5,02	63,1	14	18	43	18	33
Bereich	25,5 -36,7	1,33 -5,69	54,4 -70,8	9 -316	10 -134	9 -109	10 -287	8 -204
Median	29,3	3,1	67,2	37	43	38	97	40
MW ± SD	29,77 ± 2,814				54,7 ± 39,62	45,8 ± 25,20	116,9 ± 87,67	73,2 ± 67,51

nd= nicht durchgeführt; *= Wert wurde angenommen, da bereits Basalwert erhöht, ^w= Wert wurde angenommen, da oberhalb des Messbereiches; ■ = bereits bewiesener Kompletverschluss; ■ = funktioneller Verschluss bei der 1-Jahreskontrolle

Anhang

Tabelle 26: Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen und der Angiographien zum Zeitpunkt der 2-Jahreskontrolle

Patient	Ultraschall	Splenoportographie
3	Restshunt	nd
7	Restshunt	nd
8	kein Restshunt	vollständig verschlossen
9	Restshunt	nd
14	Restshunt	nd
15	Restshunt	nd
16	Restshunt	nd
19	Restshunt	nd
20	Restshunt	nd
24	kein Restshunt	vollständig verschlossen
25	Restshunt	nd
28	Restshunt	Restshunt Grad 1, einzelne erworbene extrahepatische Shunts, partielle Obstruktion des links-lateralen Pfortaderastes durch Coilmaterial
32	Restshunt	nd
33	Restshunt	nd
35	Restshunt	nd
37	Restshunt	nd
40	Restshunt	nd
41	Restshunt	nd
44	kein Restshunt	bereits bewiesener Kompletverschluss
46	kein Restshunt	bereits bewiesener Kompletverschluss
47	kein Restshunt	bereits bewiesener Kompletverschluss

nd = nicht durchgeführt; ■ = bereits bewiesener Kompletverschluss

9.4 Reintervention

Tabelle 27: Klinik, Therapie und Zeitpunkt der Reintervention

Patient	Klinik	Therapie zum Zeitpunkt der Reintervention	Zeitpunkt der Reintervention nach initialem Verschluss
7	epileptiformer Anfall, Aggression, PU/PD	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol	20 Monate
9	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose	43 Monate
14	symptomfrei	Keine	26 Monate
15	symptomfrei	Keine	26 Monate
16	symptomfrei	Leberdiät	26 Monate
19	PU/PD	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol	26 Monate
20	symptomfrei	Keine	25 Monate
25	symptomfrei	Keine	26 Monate
35	symptomfrei	Keine	23 Monate
37	symptomfrei	Futter 50/50, Lactulose	29 Monate
40	symptomfrei	Futter 50/50, Omeprazol	25 Monate
41	epileptiforme Anfälle	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol	24 Monate

Tabelle 28: Anzahl der verwendeten Coils und angiographische Auswertung

Patient	PA Grad			Restshunt vor Intervention	Anzahl Tornado-Coils	Restshunt nach Intervention
	RL-PA	RM-PA	L-PA			
7	1	1	1	Grad 2	10	Grad 1
9	1	1	3	Grad 2 (leichte Protrusion von Coilmaterial in den Pfortaderstamm, mit partieller Obstruktion des links-medialen und links-lateralen Pfortaderastes)	10	Grad 1 (vollständige Verlegung des links-medialen und links-lateralen Pfortaderastes durch das Coilmaterial)
14	1	4	4	Grad 2	6	Grad 1
15	4	4	4	Grad 2	4	Grad 1
16	4	4	4	Grad 2	6	Grad 1
19	4	4	1	Grad 3	8	Grad 2
20	4	1	4	Grad 2 (einzelne erworbene extrahepatische Shunts, partielle Obstruktion des links-medialen und links-lateralen Pfortaderastes durch Coilmaterial im Pfortaderstamm- Zustand unverändert zur 3-Monatskontrolle)	1	Grad 0 (einzelne erworbene extrahepatische Shunts, partielle Obstruktion des links-medialen und links-lateralen Pfortaderastes durch Coilmaterial im Pfortaderstamm- unverändert im Vergleich zu vor der Reintervention)
25	4	4	4	Grad 2 (keine Obstruktion anderer Pfortaderäste)	6	Grad 0 (vollständiger Verschluss des links-lateralen Pfortaderastes)
35	4	4	4	Grad 2	3	Grad 1
37	4	4	4	Grad 2	8	Grad 1
40	4	4	4	Grad 2	2	Grad 0
41	1	1	1	Grad 3	10	Grad 2
Bereich	1 - 4	1 - 4	1 - 4	2 - 3	1 - 10	0 - 2
Median	4	4	4	2	6	1

RL-PA = rechts-lateraler Pfortaderast; RM-PA = rechts-medialer Pfortaderast; L-PA = linker Pfortaderast

9.5 Daten der Kontrolluntersuchungen nach Reintervention

Tabelle 29: Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei Kontrolluntersuchungen nach der Reintervention

Parameter	GS-0	GS-120	NH ₃ -basal	NH ₃ -30min	NH ₃ -45min
Einheit	[µmol/l]	[µmol/l]	[µmol/l]	[µmol/l]	[µmol/l]
Referenz	< 20	< 35	< 60	< 100	< 100
Patient					
7	34	33	25	63	45
9	29	76	59	98	81
14	52	39	42	287 ^w	
15	8	10	9	11	11
16 ^v	8	35	5 ^a	12	5 ^a
19	79	98	18	56	145
20	25	47	20	33	23
25	10	9	18	26	10
35	10	22	37	30	15
37	10	16	5 ^a	5 ^a	5 ^a
40	11	19	13	13	25
41	56	63	42	48	106
Bereich	8 - 79	9 - 98	5 - 59	6 - 287	5 - 145
Median	18	34	19	31,5	23
MW ± SD	27,7 ± 23,48	38,9 ± 27,80	24,5 ± 16,95		42,9 ± 47,18

^a= Wert wurde angenommen, da unterhalb des Messbereichs von 7 µmol/l, ^w= Wert wurde angenommen, da oberhalb des Messbereichs; ^v= Patient wurde in einer anderen Tierklinik vorgestellt; ■ = bereits im Recoil bewiesener Kompletverschluss

Tabelle 30: Klinik, Therapie, Ultraschall- und Angiographie-Ergebnisse bei Kontrollen nach der Reintervention

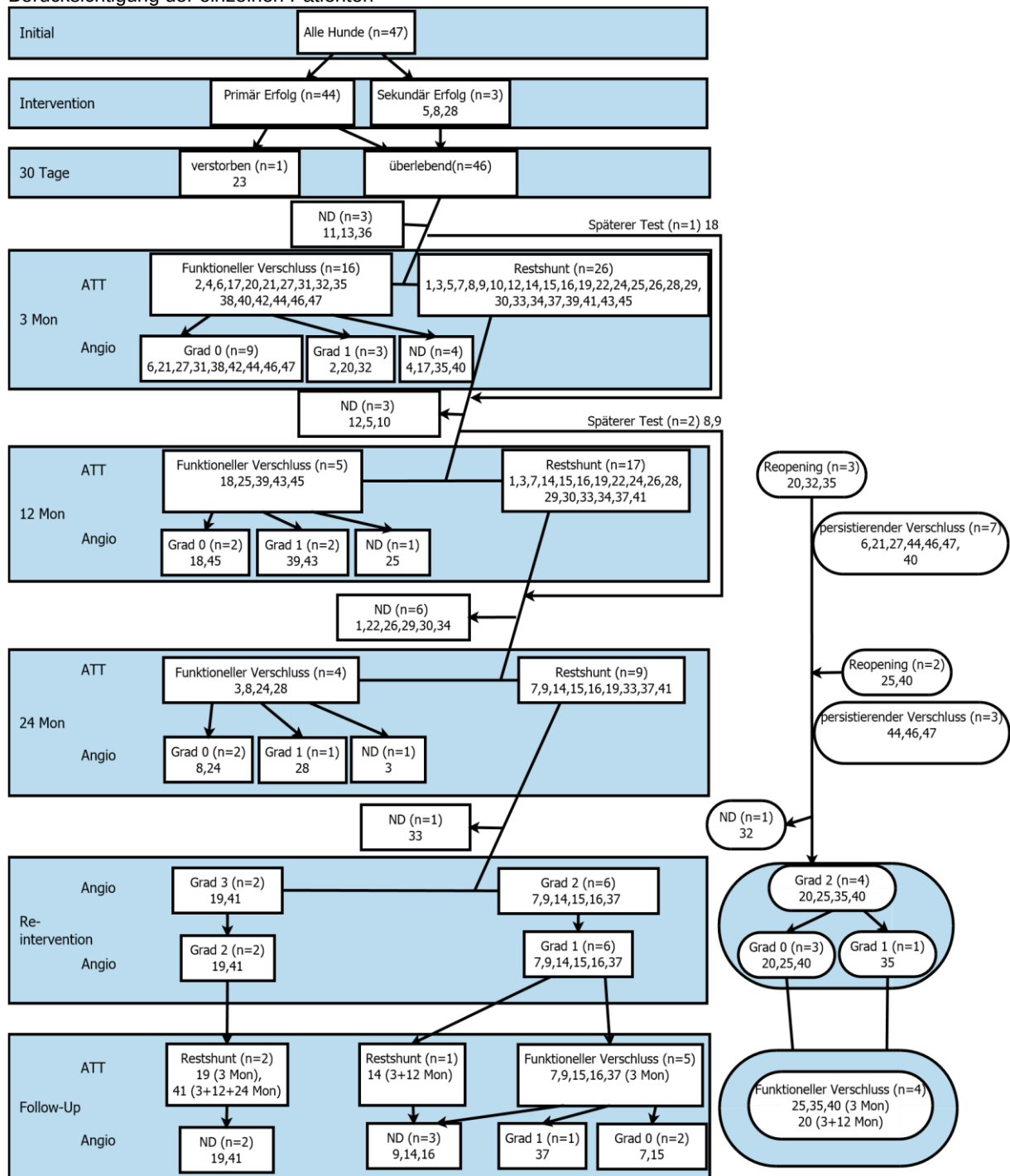
Patient	Klinik	Therapie	Ultraschall	Splenoportographie nach Recoil
7	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol	kein Restshunt	Restshunt Grad 0
9	symptomfrei	keine Therapie	kein Restshunt	nd
14	symptomfrei	Phenobarbital (2x tgl. 2 mg/kg) wegen einmaligem Krampfanfall	Restshunt	nd
15	symptomfrei	keine Therapie	kein Restshunt	Restshunt Grad 0
16	symptomfrei	keine Therapie	kein Restshunt	nd (CT unauffällig)
19	symptomfrei	Leberdiät, Lactulose, Omeprazol	Restshunt	nd
20	symptomfrei	keine Therapie	kein Restshunt	Bereits im Recoil Grad 0
25	symptomfrei	keine Therapie	kein Restshunt	Bereits im Recoil Grad 0
35	symptomfrei	keine Therapie	Restshunt	Restshunt Grad 1,
37	symptomfrei	keine Therapie	Restshunt	Restshunt Grad 1,
40	symptomfrei	keine Therapie	kein Restshunt	Bereits im Recoil Grad 0
41	symptomfrei	normales Futter 50/50 Leberdiät, Lactulose, Omeprazol	Restshunt	nd

■ = bereits angiographisch bewiesener Kompletverschluss

9.6 Darstellung des Flussdiagramms mit Zuordnung der einzelnen Patienten

Im Folgenden (Abbildung 27) findet sich eine detaillierte Darstellung des Flussdiagramms (Abbildung 13) zur Darstellung der Ergebnisse der Intervention und der Kontrolluntersuchungen inklusive des Recoils.

Abbildung 27: Ergebnisse der Intervention und Kontrolluntersuchungen im Detail dargestellt unter Berücksichtigung der einzelnen Patienten



10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Prof. Dr. Matthias Schneider für die Überlassung dieses interessanten und anspruchsvollen Themas.

Seine fachliche und persönliche Unterstützung, verbunden mit seinem großen zeitlichen Engagement, weiß ich besonders zu schätzen. Ich danke ihm außerdem für meine hervorragende Ausbildung auf dem Gebiet der Kardiologie, des portosystemischen Shunts, der Interventions- und der Intensivmedizin.

Ein weiterer Dank geht an Andreas Stosic, Daniel Venema und Christine Urban, die mich bei der Betreuung der Patienten unterstützt haben und mir nützliche Hilfestellungen lieferten.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Alexandra Krämer für die tatkräftige Unterstützung, die hervorragenden Narkosen und die vielen gemeinsamen Stunden im Katheterlabor.

Außerdem danke ich dem gesamten Lebershunt-Team für die tatkräftige Unterstützung in den letzten Jahren.

Ein großer Dank geht zudem an Arne Güssow dafür, dass er stets ein offenes Ohr für Probleme jeglicher Art hatte, mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und einfach als Freund für mich da war.

Auch den restlichen Mitarbeitern/Mitarbeiterinnen der Klinik für Kleintiere gebührt mein Dank für ihre Hilfe und bereitwillige Unterstützung in all der Zeit.

Sabrina und Christian danke ich zum einen für das grafische Design und zum anderen für die persönliche Unterstützung.

Meine Eltern und mein Bruder haben immer an mich geglaubt und mich aus voller Überzeugung die ganzen Jahre unterstützt. Danke für dieses Vertrauen und die stete Aufmunterung. Ich bin unendlich dankbar, dass ich euch habe!

Kiwi und Tilda danke ich für die Bereicherung und Abwechslung in meinem Leben sowie die stets gute Laune, die sie verbreiten.

Meiner Frau Lena danke ich für ihr Verständnis und ihre nicht enden wollende Unterstützung und Hilfe in den vielen Jahren. Da wir einige Zeit an verschiedenen Orten verbringen mussten, freue ich mich unendlich auf die kommende, gemeinsame Zeit. Du bist mein Anker, erdest mich und zeigst mir, worauf es wirklich ankommt. Ohne deine Liebe und deine tiefe Verbundenheit hätte ich das alles nicht schaffen können.



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: 978-3-8359-6787-8

