

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

NICOLAI HILDEBRANDT

INAUGURAL-DISSERTATION

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



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

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

1. Auflage 2006

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

1st Edition 2006

© 2006 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

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

www.doktorverlag.de

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

Betreuer: PD Dr. M. Schneider

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

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Nicolai Hildebrandt

Tierarzt aus Stuttgart

Gießen 2006

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

Dekan: Prof. Dr. M. Reinacher

Gutachter:

PD Dr. M. Schneider

PD Dr. R. Hospes

Tag der Disputation: 06.04.2006

Im Rahmen der Arbeit verwendete Abkürzungen:

A	Arterie
ADO	Amplatzer Duct Occluder
ADP	Arteria dorsalis pedis
ASD	Atrium Septum Defekt
Ao asc.	Aorta ascendens
Ao desc.	Aorta descendens
CO ₂	Kohlendioxid
DSH	Deutscher Schäferhund
F	French
FS	Fractional Shortening
FPNA	First-Pass Nuclear Angiokardiographie
G	Gauge
GGVOD	Gianturco-Grifka Vascular Occlusion device
ggr.	geringgradig
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
n	Patientenanzahl
n.d.	nicht durchgeführt
PA	Pulmonalarterie
LPA	linke Pulmonalarterie
MPA	Pulmonalarterienstamm
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PON	Polsky Owczarek Niziny
Q _p	Pulmonaler Blutfluss
Q _s	Systemischer Blutfluss
RA	Rechter Vorhof
ROS	Rashkind PDA Occluder System
RV	Rechter Ventrikel
S _A O ₂	Systemisch arterielle Sauerstoffsättigung
S _{MV} O ₂	Gemischt venöse Sauerstoffsättigung
SO ₂	Sauerstoffsättigung
S _{PA} O ₂	Sauerstoffsättigung innerhalb der Pulmonalarterie
V	Vene

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.

Meiner Frau, meinen Söhnen und meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Aufgabenstellung	2
2	LITERATURÜBERSICHT	3
2.1	Persistierender Ductus arteriosus beim Hund.....	3
2.2	Invasive Diagnostik.....	6
2.2.1	Vorbereitung, Narkose und Gefäßzugänge	6
2.2.2	Angiographie	6
2.2.2.1	Durchführung.....	6
2.2.2.2	Angiographische Morphologie beim Menschen	7
2.2.2.3	Angiographische Morphologie beim Hund	10
2.2.2.4	Ausmessung des Ductus.....	13
2.2.3	Quantifizierung des Shunts	13
2.2.3.1	Methodik.....	13
2.2.3.1.1	Angiographische Klassifizierung.....	13
2.2.3.1.2	Quantifizierung mittels Oxymetrie.....	14
2.2.3.1.3	First-Pass Nuclear Angiokardiography (FPNA)	16
2.2.4	Veränderungen der Druckwerte	16
2.3	Therapie des PDA	18
2.3.1	Indikation	18
2.3.2	Medikamentelle Therapie	18
2.3.3	Chirurgische Therapie	19
2.3.3.1	„Klassische“ Chirurgie	19
2.3.3.2	Videounterstützte thorakoskopische Methodik	23
2.3.4	Interventionelle Therapie	24
2.3.4.1	Schaum-Pfropf-Verschlussysteme.....	26
2.3.4.1.1	Porstmann Ivalon-Pfropf.....	26
2.3.4.1.2	Abwerfbares Schaumstoffschirmchen	27
2.3.4.1.3	BotalloOccluder	27
2.3.4.1.4	Monoblock-Occluder.....	27
2.3.4.1.5	SKS-Ductus Plug.....	28
2.3.4.2	Verschluss durch doppelseitige „Flicker“	28
2.3.4.2.1	Rashkind PDA Occluder System (ROS).....	28
2.3.4.2.2	Doppel-Ballon-Verschluss	29
2.3.4.2.3	Clamshell Septal Occluder	30

2.3.4.2.4	Adjustable Buttoned Device	30
2.3.4.3	Ballondilatierbare Verschlussysteme	31
2.3.4.3.1	Stent Sleeve Occluder.....	31
2.3.4.3.2	Constricted Stent Occluder.....	31
2.3.4.4	Verschluss durch Flussreduktion und/oder Induktion von Thrombosen	31
2.3.4.4.1	Nylon Sack	31
2.3.4.4.2	Gianturco-Grifka vascular occlusion device (GGVOD).....	32
2.3.4.4.3	Tulip selbstexpandierender Occluder	32
2.3.4.4.4	Amplatz-PDA-Occluder = Amplatzer Duct Occluder (ADO)	33
2.3.4.4.5	Coils mit Polyesterfasern.....	35
2.3.4.4.6	Coils ohne Polyesterfasern.....	41
2.3.4.5	Komplikationen nach interventionellem PDA-Verschluss	44
2.3.4.5.1	Abschwemmung.....	44
2.3.4.5.2	Rhythmusstörungen	45
2.3.4.5.3	Stenose der linken Pulmonalarterie oder der Aorta.....	45
2.3.4.5.4	Blutungen	46
2.3.4.5.5	Hämolyse	46
2.4	Langzeitkontrollen.....	47
2.4.1	Auskultatorische Beurteilung	47
2.4.2	Sonographische Beurteilung	48
2.4.2.1	Methodik in der Humanmedizin	48
2.4.2.2	Methodik in der Veterinärmedizin	49
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....	51
3.1	Material und Methoden	51
3.1.1	Patientenauswahl	51
3.1.2	Durchführung der Ductus Embolisation	52
3.1.2.1	Ablösbare PDA Coils	52
3.1.2.2	Narkose und Patientenvorbereitung	53
3.1.2.3	Diagnostisches Vorgehen.....	54
3.1.2.4	Coil-Embolisation.....	54
3.1.2.5	Kontrollmessungen und postoperative Überwachung	55
3.1.2.6	Langzeitkontrollen	56
3.1.2.7	Datenerhebung.....	56
3.1.3	Statistische Untersuchungen	60
3.1.4	Ergebnisse	61

3.1.4.1	Angiographie, hämodynamische Daten und Embolisation	61
3.1.4.2	Komplikationen	68
3.1.4.3	Langzeitkontrolle des PDA-Verschlusses	69
4	DISKUSSION	78
4.1	Patientenauswahl und -daten	79
4.2	Angiographie.....	80
4.3	Morphologie des PDA.....	81
4.4	Größe und Shuntvolumen des PDA.....	82
4.5	Methodik der Coil-Embolisation	83
4.5.1	Embolisationssystem.....	83
4.5.2	Transvenöse Implantation	83
4.5.3	Singuläre Coil Applikation.....	84
4.6	Implantationserfolg	85
4.6.1	Ductusgröße und relative Coilgröße	85
4.6.2	Ductusmorphologie.....	86
4.6.3	Embolisationssystem.....	86
4.7	Angiographische Verschlussrate	90
4.8	Hämodynamische Veränderungen nach Coil-Implantation	93
4.9	Komplikationen	94
4.10	Kontrolluntersuchung nach PDA Verschluss	96
4.10.1	Methoden	96
4.10.2	Definitionen	97
4.10.3	Verschlussraten.....	97
4.10.3.1	Vergleich zu anderen Coils mit Polyesterfasern	98
4.10.3.2	Vergleich zu anderen Kathetersystemen.....	100
4.10.3.3	Vergleich zur chirurgischen Behandlung beim Hund.....	101
4.11	Kosten der verschiedenen Therapiemaßnahmen	103
4.12	Schlussfolgerung	104
5	ZUSAMMENFASSUNG	106
6	SUMMARY	109
7	LITERATURVERZEICHNIS	111
	DANKSAGUNG	1334

1 Einleitung

Der persistierende Ductus arteriosus (PDA) wird nach seinem vermeintlichen Erstbeschreiber auch als persistierender Ductus Botalli benannt. Als Querverbindung zwischen Aorta descendens und Arteria pulmonalis führt er durch den Links-Rechts Shunt zu einer Volumenüberlastung des linken Herzens, die ihrerseits eine Dilatation mit Hypertrophie des linken Ventrikels und eine Erweiterung des linken Vorhofes auslöst. Abhängig von dem Shuntvolumen ist der Organismus in der Lage, die Folgeerscheinungen über einen gewissen Zeitraum zu kompensieren. Versagen die Kompensationsmechanismen, kommt es zur kongestiven Linksherzinsuffizienz mit resultierendem Lungenödem¹⁸. Die Sterblichkeitsrate innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung liegt bei 64% der Patienten, wenn kein Verschluss des Shunts durchgeführt wird⁶⁰. Der PDA stellt somit eine absolute Indikation für eine kausale Therapie dar¹²⁰.

Seit PORSTMANN und Mitarbeiter (1967)¹⁶⁸ den ersten nichtchirurgischen Verschluss des PDA durchgeführt haben, stellt die interventionelle Therapie ein wesentliches Standbein in der Behandlung dieser Herzmissbildung in der Humanmedizin dar. In der Tiermedizin gilt derzeit noch die „klassisch“ chirurgische Korrektur als Therapie der Wahl^{22,31,59,60,77,116,133,159}. Seit Mitte der 90er Jahre werden jedoch zunehmend verschiedene interventionelle Verfahren aus der Humanmedizin übernommen, um den PDA auch beim Hund nichtchirurgisch zu behandeln. Neben einzelnen Veröffentlichungen zu anderen Kathetersystemen befasst sich die Mehrzahl der Studien oder Fallserien mit der transarteriellen Embolisation mit Drahtspiralen(Coils)^{41,70,83,84,107,146,191,214,218,223,224,242,243}. Das relativ große Lumen des PDA beim Hund erfordert allerdings oft die Applikation mehrerer Drahtspiralen und dieses ist beim Mensch bekanntermaßen mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden^{7,73,86,102,204}.

1.1 Aufgabenstellung

Ziel dieser prospektiven Arbeit war es, zu prüfen, ob eine transvenöse Coil-Applikation bei einem kleinen und mittelgroßen PDA ($\leq 4,0\text{mm}$) sicher möglich ist, sowie den Erfolg nach Applikation eines einzelnen Coils anhand von invasiv gemessenen hämodynamischen Daten und mittels klinischer und sonographischer Langzeitkontrollen zu beurteilen.

2 Literaturübersicht

2.1 Persistierender Ductus arteriosus beim Hund

Häufigkeit

Die Prävalenz des PDA beim Hund wird von EYSTER und Mitarbeitern (1993)⁶¹ mit 0,13% aller lebend geborenen Hundewelpen angegeben. Mit nationalen Unterschieden gehört der PDA zu den häufigsten angeborenen Herz- und Gefäßmissbildungen des Hundes. In Amerika³² und Australien¹¹⁰ repräsentiert er die häufigste kongenitale kardiale Anomalie. In Großbritannien⁵², Deutschland¹⁹⁴, Schweden²³² und Ungarn¹³⁹ dagegen steht der PDA an dritter bzw. vierter Stelle in der Vorkommenshäufigkeit angeborener Herzmissbildungen.

Anatomie und Entwicklung

Embryonal entwickelt sich der Ductus arteriosus aus dem distalen Anteil der sechsten linken Kiemenbogenarterie¹⁹⁸. Beim Fetus stellt er die Verbindung zwischen Pulmonalarterienstamm und dem Anfangsteil der Aorta descendens dar. Durch den Ductus arteriosus wird das in der Plazenta mit Sauerstoff angereicherte Blut, an der noch nicht funktionstüchtigen Lunge vorbei, direkt aus der Pulmonalarterie in die Aorta transportiert²¹². Histologisch besteht die physiologische Ductuswand zu 98% aus glatten Muskelzellen, die zirkulär angeordnet sind³³. Das verbleibende Gewebe besteht aus verstreut liegenden subadventitialen elastischen Fasern, die sich mit kollagenem Gewebe der Adventitia verbinden³³.

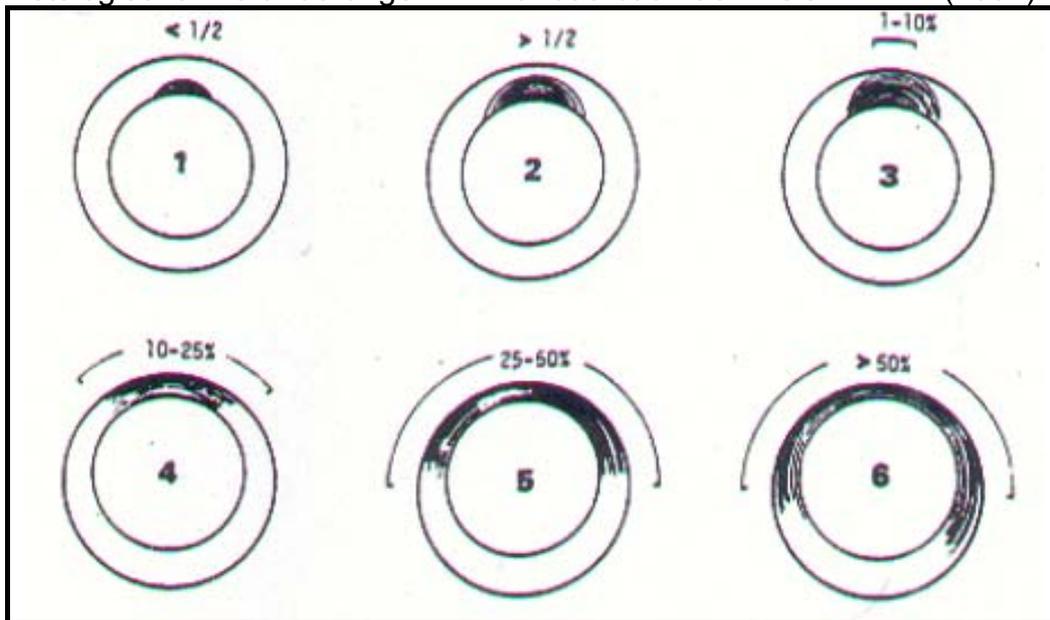
Postnatal kommt es durch das Einsetzen der Atmung zu einem drastischen Abfall des Lungengefäßwiderstandes und einem Anstieg der systemischen Sauerstoffsättigung. Letztere führt durch eine Hemmung der lokalen Prostaglandinsynthese zur Kontraktion der glatten Muskelzellen in der Ductuswand. Dieser Prozess beginnt an der pulmonalen Seite des Ductus⁸¹, schreitet dann in Richtung Aorta fort und führt innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Geburt zum funktionellen Verschluss^{19,33,85,120,212}. Es schließt sich eine nichtentzündliche Muskeldegeneration an, die gewöhnlich in den ersten 48 Stunden einsetzt. Innerhalb

eines Monats ist diese Zytolyse vollendet und es verbleiben die adventitial gelegenen elastischen Fasern und bilden das Ligamentum Botalli^{33,133,164}.

Pathogenese des Persistierens des Ductuslumens

Beim Persistieren des Ductuslumens ist die Muskelmasse in der Wand reduziert und durch nicht kontraktile, elastische Elemente ersetzt, wodurch dieser Abschnitt im Aufbau der Aortenwand ähnelt^{27,33}. Abhängig vom Verhältnis zwischen muskulösen und elastischen Wandabschnitten erfolgt die Einteilung des persistierenden Ductus arteriosus in sechs Schweregrade^{27,33}. Sowohl das Fehlen glatter Muskelzellen in der Ductuswand, als auch die Zunahme des nicht kontraktilen, elastischen Materials bedingen den mangelhaften Ductusverschluss³³.

Abbildung 1: Einteilung des persistierenden Ductus arteriosus auf Grund histologischer Veränderungen im Wandaufbau nach BUCHANAN (2001)³³



Schwarz dargestellt der Anteil an nicht kontraktile, elastischen Elementen

Die sechs Grade der Wandaufbaustörung (s. Abbildung 1) führen zu unterschiedlichen klinischen Folgen:

1.) *Ductus Divertikel:*

Bei den histologischen Graden 1 und 2 kommt es zum Verschluss ausschließlich auf der pulmonalen Seite des Gefäßes, auf der aortalen Seite bleibt dagegen ein Divertikel bestehen. Klinisch haben solche Patienten keine Probleme.

2.) *Persistierender Ductus arteriosus mit Links-Rechts-Shunt:*

Je stärker die histologische Ausprägung (Grade 3, 4 und 5), umso größer ist der Shunt von der Aorta in die Pulmonalarterie und die damit verbundene Linksherzbelastung bzw. -insuffizienz mit Belastungsschwäche, später auch Dyspnoe und Husten.

3.) *Persistierender Ductus arteriosus mit Rechts-Links-Shunt:*

Aus der histologischen Form mit der niedrigsten Muskelmasse (Grad 6) entwickelt sich durch die Volumenüberladung der Pulmonalarterien und den daraus resultierenden Veränderungen deren Wandung oft ein pulmonaler Hochdruck. Dieser führt zu einem Shuntfluss von der Pulmonalarterie in die Aorta (Rechts-Links-Shunt) und die Patienten zeigen klinisch eine Zyanose und in der Blutuntersuchung eine Polyzythämie.

Diese mit 5 – 15% relativ seltene Form des PDA^{32,164} kann auch auftreten, wenn ein pulmonaler Hochdruck durch primäre Lungenerkrankungen besteht^{19,85}.

2.2 Invasive Diagnostik

Die Befunde der Anamnese sowie der klinischen, elektrokardiographischen, radiologischen und echokardiographischen Untersuchung sind sowohl für den Menschen^{99,213}, als auch für den Hund^{1,19,25,120,232} hinreichend beschrieben und werden daher an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt.

Zu Zeiten einer rein operativen Therapie spielte die genaue Morphologie des PDA eine untergeordnete Rolle, daher wurde weder in der Humanmedizin¹⁶² noch in der Tiermedizin^{22,25,217} regelmäßig eine Katheterdiagnostik durchgeführt. Mit der Einführung der interventionellen Technik gewinnen jedoch sowohl die angiographische Morphologie als auch die Quantifizierung des Shunts zunehmend an Bedeutung.

2.2.1 Vorbereitung, Narkose und Gefäßzugänge

Zur präoperativen Stabilisierung werden bei human-^{132,187} und tiermedizinischen^{25,33,60,120,123,159} Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz i.d.R. Diuretika, Digitalis und ACE-Hemmer eingesetzt.

Während in der Humanmedizin rein diagnostische Herzkatheter unter Sedation und Eingriffe mit Implantation eines Verschlusssystems unter Sedation^{21,54,106,188} oder Vollnarkose^{80,188} durchgeführt werden, müssen Hunde für alle Kathetereingriffe narkotisiert werden^{65,69,83,93,141,144,145,191,193,196,214,218}.

Die Mehrzahl der Gefäßzugänge in der Humanmedizin wird heute mittels Seldinger Technik durchgeführt^{117,187}. In der Veterinärmedizin findet neben diesem Verfahren oftmals auch noch der chirurgische Cut-down Anwendung^{119,218,231}.

2.2.2 Angiographie

2.2.2.1 Durchführung

Für Mensch und Hund gilt gleichermaßen, dass zur optimalen Darstellung des PDA die Injektion eines Kontrastmittels in ausreichender Menge (0,5 - 1,5 ml/kg KM) und

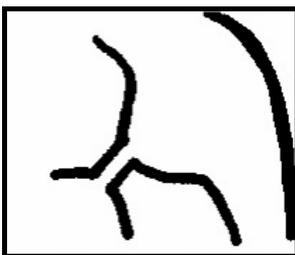
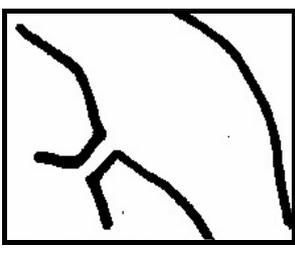
Geschwindigkeit (in etwa 1 sec) in die Aorta descendens, nahe dem Ductusursprung^{1,69,191,214}, erfolgen sollte. Injektionen in den linken Ventrikel³⁴ oder die Aorta ascendens^{34,77,191} führen dagegen zur Überlagerung der Aorta mit der Ductusmündung in die Pulmonalarterie und sind daher nicht sinnvoll.

Die Aufzeichnung der Angiographie in rein latero-lateraler Projektion gibt sowohl beim Menschen^{54,124,166} als auch beim Hund^{1,84,191} i.d.R. ausreichende Informationen über die Morphologie. Nur in seltenen Fällen kommt eine biplane Aortographie beim Menschen zum Einsatz^{2,228}.

2.2.2.2 Angiographische Morphologie beim Menschen

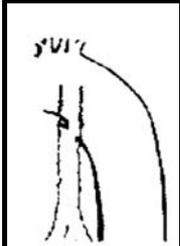
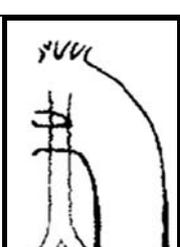
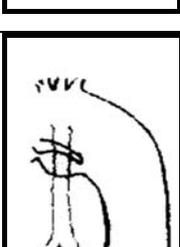
SATO und Mitarbeiter¹⁸⁹ schlugen bereits 1975 eine angiographische Klassifikation des PDA in drei Gruppen vor (s. Abbildung 2). Die Verteilung auf die drei Gruppen war sehr heterogen, so wurden 85% der Patienten der Gruppe 1, 13% der Gruppe 2 und 2% der Gruppe 3 zugeordnet.

Abbildung 2: Angiographische Klassifikation des PDA (nach SATO et al., 1975)¹⁸⁹

Gruppe 1		Konische Gestalt, mit flacher oder gut ausgeprägter Ampulle auf der aortalen Seite
		Zylindrische Gestalt, mit gut ausgebildeter aortaler Ampulle
Gruppe 2		Zylindrische Form, mit nur schwach ausgebildeter Ampulle
Gruppe 3		„Fenster-Typ“, mit kurzem Ductus und schwach ausgeprägter Ampulle

Diese Einteilung nach SATO und Mitarbeitern¹⁸⁹ fand in der Humanmedizin kaum Anwendung. Im Jahre 1989 wurde von KRICHENKO und Mitarbeitern¹²⁴ eine Klassifikation in fünf morphologische Haupttypen (A bis E) publiziert (s. Abbildung 3). Die Haupttypen A und B wurden anhand der Lage der pulmonalen Ductusmündung zur Trachea in je drei Subtypen unterteilt.

Abbildung 3: Angiographische Klassifikation des persistierenden Ductus arteriosus (nach KRICHENKO et al., 1989)¹²⁴

Typ A		Engstelle an der pulmonalen Seite mit deutlich ausgeprägter aortaler Ampulle.
Typ B		PDA ist kurz ausgebildet mit einer aortal gelegenen Engstelle.
Typ C		Tubulär ausgebildeter Ductus ohne Einengung.
Typ D		Mehrfache Einengungen im Verlauf des PDA.
Typ E		Langgestrecktes konisches Erscheinungsbild des PDA, wobei die pulmonale Einengung weit von der vorderen Kontur der Trachea entfernt ist.

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

Der Typ A mit einer pulmonal gelegenen Engstelle und deutlicher aortaler Ampulle ist beim Menschen mit 60% bis 77% die häufigste Form^{2,36,124,166,228}.

Der Typ B besitzt eine Engstelle an der aortalen Seite und ist mit 6% bis 18% die zweithäufigste^{124,228} oder dritthäufigste Form^{2,36}.

Der Typ C zeigt eine tubuläre Form ohne erkennbare Engstelle und ist mit 3% bis 16% der Fälle selten zu finden^{2,36,124,166,228}.

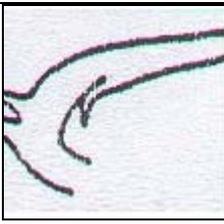
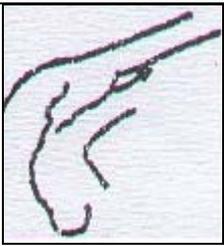
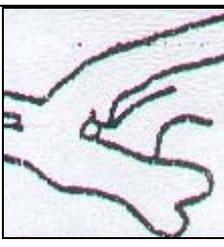
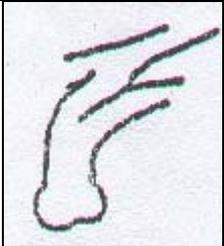
Der Typ D ist durch mehrere Engstellen im Bereich des Ductus gekennzeichnet und zählt mit etwa 3% bis 8% der Fälle zu den seltenen Formen^{2,36,124,166,228}.

Der Typ E beinhaltet eine lange aortale Ampulle mit einer pulmonalen Engstelle, die weit von der anterioren Begrenzung der Trachea entfernt ist. Die Mehrzahl der Autoren findet diese Form beim Menschen mit 4% bis 7% sehr selten^{2,124,166,229}. Dagegen beschreiben BUHEITEL und Mitarbeiter (1997)³⁶ diese Form in 17% ihrer Fälle.

2.2.2.3 Angiographische Morphologie beim Hund

In vielen älteren Arbeiten zur PDA Morphologie beim Hund finden sich entweder lediglich eine Beschreibung der Größendimension oder eine kurze Beschreibung der Ductusform als „trichterförmig“ oder „röhrenförmig“, mit pulmonaler Engstelle^{25,232,245}. Anhand der angiographischen Befunde von 35 Patienten wurde im Jahre 1998¹⁴⁸ eine Klassifizierung der Ductusmorphologie in vier Gruppen für den Hund vorgeschlagen (s. Abbildung 4).

Abbildung 4: Angiographische Klassifikation des persistierenden Ductus arteriosus (nach MILLER et al., 1998)¹⁴⁸

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

In einigen späteren tiermedizinischen Arbeiten ist diese Einteilung benutzt worden^{69,107,191}. Andere Autoren greifen auf die humanmedizinische Klassifizierung von KRICHENKO und Mitarbeitern (1989) zurück^{124,140,218} oder bleiben bei der rein verbalen Beschreibung der Ductusform²¹¹.

Der Vergleich der Häufigkeit bestimmter Formen ist durch die verschiedenen Einteilungen schwierig und wird nur möglich durch die Zusammenfassung unterschiedlicher Typen.

Formen mit pulmonaler Engstelle und aortaler Ampulle:

Hierzu zählen in der Klassifikation nach MILLER und Mitarbeitern (1998)¹⁴⁸ die Typen I, IIA und IIB. Typ IIA war in der genannten Studie mit 43% die am häufigsten vertretene morphologische Variante.

In einer anderen Arbeit hatten alle Hunde eine solche Morphologie, wobei meist eine Trichterform (87%) und seltener eine Röhrenform mit diskreter Engstelle (13%) vorkam²¹¹.

Die Typen A und E in der Klassifikation nach KRICHENKO und Mitarbeitern (1989)¹²⁴ machen beim Hund den Hauptanteil aus, sind aber mit 33% bzw. 66% heterogen verteilt¹⁴⁰.

Form ohne Engstelle:

Ein tubulärer Ductus (Typ C nach KRICHENKO und Mitarbeitern (1989)¹²⁴ oder Typ III nach MILLER und Mitarbeitern (1998)¹⁴⁸) kommt gar nicht^{140,211} oder nur sehr selten vor^{148,191}. Das Besondere dieser Form ist der durch das Fehlen einer Engstelle signifikant höhere Durchmesser in Relation zu den anderen Formen¹⁴⁸.

Form des PDA mit mehreren Engstellen:

Diese Form (Typ D nach KRICHENKO und Mitarbeitern (1998)¹²⁴) stellt beim Hund eine absolute Seltenheit dar¹⁴⁰.

Aortale Engstelle:

Eine rein aortale Engstelle ist bisher beim Hund nicht beschrieben.

In der oben genannten Aufzählung konnte eine Studie leider nicht berücksichtigt werden²¹⁸, da es in der Arbeit Differenzen zwischen der verbalen Beschreibung als tubuläre Form und Klassifizierung als Typ E (= lange konische Form) gibt.

2.2.2.4 Ausmessung des Ductus

In allen human- und veterinärmedizinischen Arbeiten wird der minimale Ductusdurchmesser (PDA-Engstelle) bestimmt. Als zusätzliche Parameter finden sich mitunter die Angabe des Durchmessers und der Länge der Ampulle.

Bei Auswertung der Arbeiten zeigt sich, dass der Hund im Durchschnitt (Median 6,36 mm, Bereich $3,0 \pm 10,0$ mm⁷⁰; Bereich 2,0 – 20,0 mm²⁴²; $3,78 \pm 1,55$ mm¹⁹⁷; Bereich 3,0 – 5,0 mm¹⁹⁰) einen deutlichen größeren minimalen PDA-Durchmesser im Vergleich zum Menschen ($3,2 \pm 1,0$ mm¹²⁴; $1,7 \pm 0,8$ mm¹³⁵; $1,6 \pm 0,8$ mm²⁰³) aufweist

2.2.3 Quantifizierung des Shunts

2.2.3.1 Methodik

Zur Quantifizierung des Shunts werden beim PDA vor allem die Angiographie und die Oxymetrie eingesetzt. Ein neues Verfahren, die sog. First-pass-nuclear-angiocardiology (FPNA), wurde kürzlich für den Hund vorgestellt¹².

2.2.3.1.1 Angiographische Klassifizierung

Eine angiographische Klassifizierung des bestehenden Shunts wurde von LLOYD und Mitarbeitern (1993)¹³⁵ entwickelt (s. Tabelle 1). Hierbei stellen sowohl die Intensität der angefärbten Strukturen als auch die Ausdehnung der Kontrastierung innerhalb des rechten Herzens ein Kriterium dar. Weitere Anwendung in der Humanmedizin fand diese Klassifikation nicht, obwohl auch viele Autoren eine ähnliche semiquantitative Quantifizierung des Shunts vorgenommen haben fehlt dort meist eine genaue Beschreibung der Einteilung^{79,187,249}. In der Veterinärmedizin wurde die Einteilung von LLOYD und Mitarbeitern (1993)¹³⁵ bisher nur einmal benutzt²¹¹

Tabelle 1: Angiographische Klassifizierung des Shuntgrades (in Anlehnung an LLOYD et al., 1993)¹³⁵:

Klasse	Merkmal
kein Shunt	keine Anfärbung der Pulmonalarterie
trivialer Shunt	teilweise Anfärbung der Pulmonalarterienbifurkation, aber nicht des Pulmonalarterienstammes oder der Pulmonalarterienäste
kleiner Shunt	Anfärbung des Pulmonalarterienstammes
mäßiger Shunt	intensive Anfärbung des Pulmonalarterienstammes mit teilweiser Anfärbung der Pulmonalarterienäste
großer Shunt	Anfärbung der Pulmonalarterienäste in nahezu gleicher Intensität wie die Aorta.

LLOYD und Mitarbeiter (1993)¹³⁵ konnten bei den untersuchten Humanpatienten in 1/24 einen großen, in 18/24 einen mäßigen, und in 5/24 einen kleinen Shunt finden. In der Studie von SISSON (2003)²¹¹ hatten 6/23 Hunde einen großen, 14/23 Hunde einen mäßigen und 3/23 Hunde einen kleinen angiographischen Shunt vor Katheterintervention. Ein trivialer Shunt war in dem Patientengut nicht vertreten.

2.2.3.1.2 Quantifizierung mittels Oxymetrie

Unter Oxymetrie wird die Bestimmung der prozentualen Sauerstoffsättigung (%) des Hämoglobins bzw. des Sauerstoffgehaltes (vol%, ml/dl oder ml/l) des Blutes verstanden¹¹⁹. Die prozentuale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins kann entweder mittels Spektralphotometrie direkt gemessen oder indirekt durch Messung des Sauerstoffpartialdruckes im Blut (pO_2) und Ermittlung des korrespondierenden Wertes auf der Sauerstoffdissoziationskurve des Hämoglobins ermittelt werden²³¹.

Beim PDA kommt es zu einem Anstieg des Sauerstoffgehaltes des Blutes innerhalb der Pulmonalarterie im Vergleich zum rechten Ventrikel^{19,53,77}. Die in der Pulmonalarterie gemessenen Sauerstoffsättigungswerte sind vom Shuntvolumen abhängig und können Werte erreichen, die sich denen in der Aorta annähern⁷⁷.

Den Anstieg der Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie nutzt man zur Shuntquantifizierung mittels Fick'scher Methode. In der Fick'schen Formel (s. Abbildung 5) wird die Differenz der Sättigungswerte aus systemisch-arteriellem

Blut und gemischt-venösem Blut mit der Differenz der Sättigungswerte aus systemisch-arteriellem Blut und pulmonal-arteriellem Blut in Relation gesetzt. Dieser Quotient entspricht dem Verhältnis aus pulmonalem und systemischem Blutfluss (Q_p/Q_s).

Abbildung 5: Formel zur Kalkulation des Links-Rechts-Shunts basierend auf der Fick'schen Prinzip

$$Q_p/Q_s = (S_{A}O_2 - S_{MV}O_2) / (S_{A}O_2 - S_{PA}O_2)$$

Q_p = pulmonaler Blutfluss

Q_s = systemischer Blutfluss

$S_{A}O_2$ = systemisch-arterielle Sauerstoffsättigung (%)

$S_{MV}O_2$ = gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (%)

$S_{PA}O_2$ = pulmonal-arterielle Sauerstoffsättigung (%)

Beim gesunden Patienten hat der Q_p/Q_s -Quotient den Wert 1. Je größer ein Links-Rechts-Shunt ist, umso größer wird auch der errechnete Q_p/Q_s ¹¹⁹.

Als Einschränkung dieser Methode muss erwähnt werden, dass die inspiratorische Sauerstoffkonzentration möglichst nahe im Bereich von 21% liegen sollte, um das System nicht mit Sauerstoff zu fluten und eine Shuntdetektion bzw. –quantifizierung zu ermöglichen¹¹⁹. Ein weiterer Nachteil der Methode ist, dass, um einen Shunt sicher zu detektieren, der Anstieg der Sauerstoffsättigung mindestens 5% betragen muß²³¹. Dies bedeutet aber auch, dass erst ein Shunt erfasst werden kann, der mindestens 20% des systemischen Flusses ausmacht²³¹.

Die Messung des Shuntquotienten ist in der Humanmedizin Routine und wird in vielen Studien zur interventionellen Therapie des PDA angegeben ($1,9 \pm 0,8$ ¹⁰²; $1,5 \pm 0,3$ ²; $1,5 \pm 0,4$ ¹⁷⁷; $2,3 \pm 0,3$ ³), in tiermedizinischen Arbeiten dagegen finden sich weder im Rahmen einer chirurgischen, noch einer interventionellen Therapie Angaben zum Shuntquotienten.

2.2.3.1.3 First-Pass Nuclear Angiokardiography (FPNA)

Die FPNA stellt eine Sonderform der Angiographie dar, bei der ein Radionuklid in Bolusform in eine periphere Vene appliziert und anschließend die folgende Flussdynamik des Markers durch die Herzkammern und die Lungengefäße analysiert wird¹².

Unter normalen Verhältnissen passiert der Marker die Lunge und es ist ein rasch abfallender „Peak“ nachweisbar. Bei Tieren mit einem Links-Rechts-Shunt kommt es zu einem zweiten „Peak“ durch die erneute Passage des Radionuklids über den Links-Rechts-Shunt. Somit ist der Nachweis eines solchen Shunts möglich und die Größe des Flusses, sowie das Verhältnis aus pulmonalem und systemischem Blutfluss (Q_p/Q_s) kann ebenfalls errechnet werden.

In der Humanmedizin kam dieses Verfahren zur Shuntquantifizierung bereits zu Beginn der 70er Jahre zum Einsatz^{4,8,10}. In der Tiermedizin wurde es bisher nur von einer einzigen Arbeitsgruppe zur Quantifizierung des PDA eingesetzt¹² und selten zur Shuntquantifizierung eines ASD`s beim Hund und Pferd beschrieben^{5,121}.

Q_p/Q_s Werte $\leq 1,2$ werden beim Menschen als normal angesehen^{4,8,10}. In der oben aufgeführten veterinärmedizinischen Studie¹² lagen die Messwerte von gesunden Hunden bei $1,10 \pm 0,03$, die Werte von Patienten mit einem PDA dagegen bei $2,01 \pm 0,46$.

2.2.4 Veränderungen der Druckwerte

Durch die Querverbindung zwischen Aorta und Pulmonalarterie entstehen grundsätzlich drei den Druck beeinflussende Veränderungen: Verlust des Blutes aus der Aorta, Volumenbelastung der Pulmonalarterie und Volumenbelastung des linken Ventrikels. Das Ausmaß der jeweiligen Druckveränderung ist neben der Größe des Shuntvolumens auch von der Dauer der Erkrankung abhängig.

Arterieller Druck

Durch den diastolischen Verlust in die Lungenarterien kann der diastolische Aortendruck erniedrigt sein⁷⁷. Bei guter systolischer Funktion des linken Ventrikels ist dadurch die Differenz aus systolischem und diastolischem Druck (Blutdruckamplitude oder Pulspressure) im arteriellen Gefäßsystem erhöht^{77,212}.

Pulmonalarteriendruck

Insbesondere bei Tieren mit großen Shuntvolumina ist der diastolische Pulmonalarteriendruck erhöht^{19,212}. In Fällen, die nicht durch eine Herzinsuffizienz oder durch eine Lungenerkrankung kompliziert werden, sind die systolischen Drücke in der Pulmonalarterie und dem rechten Ventrikel nicht oder nur leicht erhöht^{19,212}.

Füllungsdrücke des linken Herzens

Bei großem Shuntvolumen ist der enddiastolische Druck im linken Ventrikel, der linksatriale und der Lungenkapillardruck erhöht^{19,212}.

Vergleichbare Veränderungen werden beim Menschen selten beschrieben, dieses kann mit dem geringeren Shuntvolumen erklärt werden.

2.3 Therapie des PDA

Im Folgenden soll die Therapie des PDA sowohl für den Menschen, als auch für den Hund erläutert werden.

2.3.1 Indikation

Ein Verschluss des PDA sollte bei jedem Menschen mit klinischer Symptomatik und/oder nachweisbarer Linksherzbelastung durchgeführt werden²¹. Wegen der Gefahr einer Endarteritis des Ductus und anschließend möglicher Pulmonalklappenendokarditis^{13,36,131} oder wiederkehrender peripherer Embolisationen²¹⁹ wird auch bei hörbarem PDA ohne Volumenbelastung zum Verschluss geraten. Der rein prophylaktische Verschluss eines extrem kleinen und deshalb nicht hörbaren („silent“) PDA wird in der Humanmedizin kontrovers diskutiert^{108,200,230}.

Ebenso wie beim Menschen stellt der PDA mit Links-Rechts-Shunt beim Hund eine absolute Indikation für eine kausale Therapie dar^{28,33,60}. Der Fall eines „silent“ PDA ist in der Veterinärmedizin bisher nicht beschrieben.

Eine absolute Kontraindikation für einen Verschluss des Gefäßes stellt ein Ductus mit Rechts-Links-Shunt dar^{85,120}.

Sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin werden verschiedene medikamentelle, chirurgische und interventionelle Therapieverfahren beschrieben:

2.3.2 Medikamentelle Therapie

Die kausale medikamentelle Therapie spielt in der Humanmedizin vor allem bei Frühgeburten eine wesentliche Rolle. Bei diesen Patienten ist der Wandaufbau des Ductus normal und daher sind ausreichend glatte Muskelzellen für die Kontraktion des Gefäßes vorhanden. Die Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika wie Acetylsalicylsäure, Indomethacin oder Ibuprofen^{44,220} hemmt die Synthese von Prostaglandinen und somit deren vasodilatatorische Wirkung auf die Muskulatur im Ductus. Dies induziert schließlich die Kontraktion des Gefäßes. Als kausale Therapie

kommt dieses Verfahren auf Grund der mangelhaft ausgebildeten Ductuswandung (Muskelhypoplasie) beim Hund nicht in Frage, da eine entsprechende Kontraktion auf den medikamentellen Stimulus nicht möglich ist^{11,33,81}.

2.3.3 Chirurgische Therapie

2.3.3.1 „Klassische“ Chirurgie

Methodik

Der erste erfolgreiche chirurgische Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus mittels linksseitiger Thorakotomie und Doppelligatur des Gefäßes wurde erstmals von GROSS und HUBBARD (1939)⁹⁶ beschrieben. Eine Durchtrennung des Ductus, mit dem Ziel, die Häufigkeit auftretender Restshunts zu mindern und das Risiko einer Rekanalisierung nach erfolgter Ligatur auszuschließen, wurde bereits wenige Jahre später eingeführt⁹⁷. Spätere größere Studien^{162,236} nutzen jedoch weiterhin hauptsächlich die reine Ligatur und raten nur zur Durchtrennung, wenn der Ductus sehr weit und sehr kurz ist. Die Intention ist es dabei, eine Konstriktion im Bereich der Aorta zu vermeiden, die im Falle einer reinen Ligatur entstehen könnte^{162,236}. Weitere Indikationen für eine Durchtrennung mit anschließender Übernähung der Enden sind Kalzifizierungen der Ductuswand bei älteren Patienten oder Blutungen während der Operation²³⁶.

Seit Ende der 50er Jahre wird die chirurgische Behandlung des persistierenden Ductus arteriosus auch beim Hund durchgeführt und als effektive Methode angesehen^{22,35,226,227}. Es wird angeraten, diesen Eingriff sobald wie möglich nach Diagnosestellung durchzuführen, da einerseits die Langzeitprognose bei frühzeitigem Eingriff sehr gut ist⁴⁶ und andererseits das Risiko des Einreißen des PDA bei der Operation durch die altersbedingte Zunahme der Brüchigkeit der Gefäße wächst²²⁷. Als optimalen Zeitpunkt für den Eingriff wird der Bereich zwischen der 8. und 16. Lebenswoche angegeben⁶⁰.

Im Laufe der Jahre wurden zahlreiche Varianten der Standardmethode entwickelt, um sowohl die intra- als auch die postoperativen Komplikationen zu minimieren. Hauptsächlich spielen beim Hund vier Verfahren eine Rolle. Im Einzelnen sind dies

die Standardmethode (Doppelligatur), die Durchtrennung und Vernähung der Ductusstümpfe, der Einsatz von Hemostatic-Clips und die Jackson/Henderson-Methode.

Das Standardverfahren, bei dem zwei Ligaturen eines nicht resorbierbaren Nahtmaterials im Bereich des PDA platziert werden^{46,59,77,123,133}, gilt in der Durchführung als einfacher als andere Techniken und ist die zu präferierende Methode, wenn der Durchmesser des PDA bei einem Zentimeter oder darunter liegt und der Ductus lang genug ist, um zwei komprimierende Ligaturen zu gewährleisten³¹. Vereinzelt wird zwischen die beiden auch eine dritte Ligatur in Form einer Durchstichligatur angebracht^{25,31,77,227}. Vorteil des Standardverfahrens ist die für einen erfahrenen Chirurgen relativ kurze Operationsdauer von 45 bis 90 Minuten²⁹. Das Standardverfahren mittels Ligatur stellt eine sichere und gut durchzuführende Methode dar, unter gewissen Umständen jedoch, wie bei Patienten mit einem kurzen und breiten PDA, bei älteren Hunden mit weniger geschmeidigen Geweben und im Falle von Blutungen im Bereich der großen Gefäße oder des Ductus selber, wird die Durchtrennung des PDA mit anschließender Übernähung beider Ductusstümpfe angeraten bzw. erforderlich^{46,133}. Ein höheres Risiko für den Patienten im Vergleich zur reinen Ligaturtechnik konnte nicht verzeichnet werden³¹. Eine weitere Möglichkeit stellt die Verwendung von Hemostatic-Clips dar. Bei dieser Methode wird ein aus Tantalum bestehender Clip über den Ductus platziert und bis zur Occlusion des PDA komprimiert²². Von Vorteil hierbei ist, dass eine mediale Präparation im Bereich des PDA unterbleiben kann, was das Risiko einer Gefäßverletzung, insbesondere des Ductus, reduziert²². Bei alten Patienten, oder bei Hunden mit einem großen Ductus und einem aortalen Aneurysma wird jedoch vom Einsatz dieses Verfahren abgeraten¹³³. Die Jackson/Henderson-Methode¹¹⁶ wurde entwickelt um die Häufigkeit intraoperativer Blutungen zu senken. Hierbei wird ebenfalls auf die Präparation des rupturgefährdeten dünneren, medialen Anteils des PDA verzichtet. Eine Modifikation dieser Ligaturmethode mit Kombination der Vorteile der normalen Präparation mit der Fadenführung der Jackson/Henderson-Methode beschreiben HUBER und MONTAVON (1992)¹⁰⁹.

Komplikationen

Im Laufe der Jahre hat sich die Häufigkeit von auftretenden Komplikationen in der Humanmedizin deutlich reduziert. Die am häufigsten zu verzeichnenden Komplikationen sind Atelektasen, Wundinfektionen, Chylothorax, Hämothorax und Nervenläsionen, insbesondere des Nervus phrenicus und des Nervus laryngeus recurrens^{162,225,236}. Die Sterblichkeit während des stationären Aufenthaltes lag schon in den frühen Arbeiten mit 1%²³⁶ bis 5%¹⁶² sehr niedrig und ist auch in neueren Arbeiten ähnlich^{154,174,251}.

Anders verhält es sich bei unreifen Frühgeburten, bei denen eine chirurgische Ductusligatur vorgenommen wird. In diesen Fällen liegt die Sterblichkeit mit 38% deutlich höher¹³². Auch mit zunehmendem Alter der Patienten steigt der Schwierigkeitsgrad des chirurgischen Eingriffes an, da der Ductus eine Tendenz zur Fibrosierung und Verkalkung zeigt^{125,157,236}.

Die häufigste Komplikation beim Hund während der chirurgischen Behandlung des PDA ist die intraoperative Blutung mit einer Häufigkeit von 6 - 11%^{17,26,31,46,111,242}. In einer Studie wird sogar eine Häufigkeit von 17% angegeben, in denen es zu einer tödlich verlaufenden Blutung kam¹. Beim Auftreten einer intraoperativen Blutung steigt das Sterblichkeitsrisiko auf 50%³¹. Weitere Komplikationen stellen das kongestive Herzversagen, Herzstillstand, Pneumothorax, Branham-Reflex, Chylothorax, postoperative Pulmonalstenose, Rekanalisierung, Endokarditiden, Thromboembolien, Ruptur eines PDA Aneurysmas und Arrhythmien dar^{31,242}. Die intraoperative Mortalitätsrate liegt im Bereich von 2 - 8%^{14,17,26,31,60,110}. In erster Linie sind als Ursache hierfür Blutungen, Lungenödeme und Herzrhythmusstörungen (Kammerflimmern, Herzstillstand) anzuführen^{17,110,111}.

Rekanalisierung

Das Phänomen der Rekanalisierung konnte beim Menschen in 3 - 10% der Fälle nach chirurgischer Behandlung des PDA verzeichnet werden^{66,97,236}. Nach Feststellung eines erneuten Ductusstromes wird entweder eine erneute operative Therapie oder, in neueren Studien, eine interventionelle Therapie angeraten^{135,166,167}.

Die Häufigkeit einer Rekanalisierung liegt beim Hund mit 1 - 2% deutlich niedriger als beim Menschen^{17,19,62}. Nach erfolgter Rekanalisierung wird im Rahmen einer Folgeoperation angeraten, den Ductus zu durchtrennen und die entstehenden Stümpfe einzeln mit einer chirurgischen Naht zu versorgen^{17,60,62}.

Verschlussrate

Bei 24 - 39% der Menschen konnte nach einer Operation noch ein Herzgeräusch festgestellt werden^{56,236}, wobei aber nur ca. 10% aller Patienten noch ein kontinuierliches Herzgeräusch aufwiesen²³⁶. SORENSEN und Mitarbeiter (1991)²¹⁶ ermittelten durch Farb-Doppleruntersuchungen eine relativ hohe prozentuale Häufigkeit (23%) von Restshunts im Zeitraum von 1 bis 13 Monaten nach operativer Ligatur.

Deutlich bessere Resultate mit einer Restshuntrate von 3 – 6% konnten nach Verwendung von Mehrfachligaturen erzielt werden^{154,162,174,236,251}.

Beim Hund war in einer Studie nach operativer Ligatur noch in 10% der Patienten ein kontinuierliches und in 25% ein rein systolisches Herzgeräusch zu verzeichnen¹⁴⁹. Mittels Farb-Dopplerechokardiographie liegt die Restshuntrate in zwei Studien sehr verschieden zwischen 20%^{149,242} und 45%^{149,242}, mit einem geringem Unterschied zwischen dem Standardverfahren (49%) und der Jackson/Henderson-Methode (38%)²⁴². Niedriger lag die Restshuntrate mit 5% nach Verwendung von Hämoclips⁴⁷.

Langzeitkontrollen

Langzeitkontrollen chirurgisch behandelter Humanpatienten zeigten hohe Überlebensraten von bis zu 93%⁶⁶, wobei die aufgetretenen Todesfälle zum größten Teil auf andere Ursachen zurückgeführt werden konnten.

Langzeitstudien beim Hund sind bisher nicht berichtet.

2.3.3.2 Videounterstützte thorakoskopische Methodik

Methodik

Seit 1993 besteht in der Humanmedizin die Möglichkeit, eine chirurgische Korrektur des PDA unter endoskopischer Kontrolle^{68,129} durchzuführen. Dabei werden unter Vollnarkose von der linken Thoraxseite aus zwei Zugänge (etwa 5 mm) geschaffen, durch die eine Videokamera und die notwendigen Instrumente in den Brustraum eingeführt werden^{45,127,129}. Nach Präparation des PDA inklusive der Einmündungsbereiche in die Aorta und die Pulmonalarterie erfolgt die Platzierung entweder von zwei Titaniumclips¹²⁷ oder dreier Ligaturen⁴⁵. Diese Art des chirurgischen Eingriffes ist auch bei jungen Patienten mit niedrigem Körpergewicht (ab etwa 2 kg) erfolgreich durchführbar^{127,129}.

Die videounterstützte thorakoskopische Methodik kam beim Hund bisher nur in geringem Umfang zum Einsatz²⁰. Als Verschlussmaterial wurden bei allen drei Hunden (5 - 20 kg) zwei bis drei Titanium Hemostatic-Clips eingesetzt. Alle Patienten konnten erfolgreich mit dieser Methode behandelt werden. 24 Stunden nach Eingriff stellte sich bei 2 von 3 Patienten der Ductus in der Sonographie als vollständig verschlossen dar²⁰.

Komplikationen

Postoperative Komplikationen beinhalteten einen linksseitigen Pneumothorax, einen Chylothorax und Traumatisierung des linken Nervus laryngeus recurrens^{45,127,129}, wobei sich deren Häufigkeit nicht von der offenen Chirurgie unterscheidet^{37,128}.

Verschlussrate

Eine erfolgreiche Unterbindung des PDA war in allen Fällen möglich¹²⁷. Ein Restshunt konnte mittels Farb-Dopplerechokardiographie in 3% bis 8% festgestellt werden, die restlichen Patienten zeigten einen sofortigen vollständigen Verschluss^{45,127,129}. Bei einem von 38 Patienten verzeichneten LABORDE und Mitarbeiter (1993)¹²⁹ nach ursprünglich vollständigem Verschluss nach 24 Stunden Farb-Dopplerechokardiographisch einen erneuten Shuntfluss mit wiederaufgetretenem kontinuierlichem Herzgeräusch. Ursache war ein teilweises Abrutschen der Clips, welches in einem zweiten Eingriff erfolgreich korrigiert werden konnte¹²⁹.

2.3.4 Interventionelle Therapie

Im Jahre 1967 haben PORSTMANN und Mitarbeiter¹⁶⁸ den ersten Bericht zum Verschluss des PDA beim Menschen ohne Thorakotomie veröffentlicht. Zahlreiche Systeme mit verschiedenen Formen, Materialien, Führsystemen und Zugangswegen wurden seither entwickelt. Oftmals gingen dem Einsatz am Menschen tierexperimentelle Studien an künstlich gelegten Shuntverbindungen oder durch Ballondilatation offen gehaltenen Ductus arteriosus voraus. SHARAFUDDIN und Mitarbeiter (1996)²⁰¹ publizierten eine Übersicht zu den verschiedenen interventionellen Verschlussystemen, wobei eine Einteilung an Hand der technischen Gegebenheiten durchgeführt wurde. Diese Zusammenstellung wurde von GRABITZ (1998)⁸⁷ und SCHNEIDER (2002)¹⁹⁵ aufgegriffen und um die jeweils neuen Systeme ergänzt (s. Tabelle 2).

Obschon schon seit geraumer Zeit interventionelle Kathetereingriffe am tierexperimentellen PDA-Modell durchgeführt wurden, fand die Methode für Jahrzehnte keinen Zugang in die klinische Veterinärmedizin. Erst 1992 begannen MARTIN und Mitarbeiter (1992)¹⁴¹ die Methodik in der kurativen Tiermedizin zu etablieren. In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Systeme aus der Humanmedizin zur Anwendung am Hund transferiert und kommen mittlerweile in zunehmendem Maße erfolgreich zum Einsatz.

Tabelle 2: Einteilung der interventionellen Verschlusssysteme

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

Wegen unterschiedlicher Schwierigkeiten bei der Applikation, hoher Komplikationsraten oder schlechter Erfolge haben viele dieser Systeme das experimentelle Stadium nie verlassen oder wurden nur in kleinen Fallzahlen beim Menschen eingesetzt. Die größten Fallzahlen wurden in der Humanmedizin mit dem Porstmann Ivalon Pfropf, dem Rashkind PDA Occluder System und dessen Modifikationen, dem BotalloOccluder, dem Adjustable Buttoned Device, den Gianturco-Coils sowie neuerdings mit den replazierbaren Cook-Coils und dem Amplatzer Duct Occluder erreicht.

Im folgenden Kapitel wird eine kurze Beschreibung zu allen Kathetersystemen gegeben. Bei Systemen, die aufgrund ihrer Eigenschaften für relativ kleine Patienten und einen kleinen bis mittelgroßen PDA (maximal 4,0 mm) als Möglichkeit in Betracht kommen, erfolgt eine ausführlichere Darstellung des Aufbaus und der Funktionsweise des Systems, der Indikation (Form und Größe des Ductus) und der Ergebnisse aus experimentellen und klinischen Studien der Human- und Veterinärmedizin.

Die Einteilung der Ductusform erfolgt i.d.R. nach KRICHENKO und Mitarbeitern (1989)¹²⁴ (s. Kapitel 2.2.2.2. Abbildung 2). Die Größe des Ductus wird als Durchmesser an seiner engsten Stelle („minimaler PDA-Durchmesser“) angegeben, und häufig in drei Gruppen mit nicht genau gleichen Grenzen eingeteilt: kleiner PDA ($\leq 2,5$ mm), mittelgroßer PDA (2,6 – 4,0 mm) und großer PDA ($> 4,0$ mm). Die Häufigkeit einer erfolgreichen Implantation, eines vollständigen Verschlusses bzw. eines Restshunts und des Auftretens von Komplikationen (Abschwemmung, Gefäßstenose, Hämolyse) sind die wesentlichen Kriterien zur Erfassung des Erfolges bei einem interventionellen Verschluss.

2.3.4.1 Schaum-Pfropf-Verschlusssysteme

2.3.4.1.1 Porstmann Ivalon-Pfropf

Mittels eines aus Polyvinylalkohol-Schaum (Ivalon®) bestehenden, konisch geformten Schaumstoffkegels mit internem Edelstahldrahtgestell gelang PORSTMANN und Mitarbeitern (1967)¹⁶⁸ der erste interventionelle PDA-Verschluss. Der für jeden Patienten individuell hergestellte Pfropf wird 20 - 40% größer als der minimale Ductusdurchmesser gewählt^{39,189,209} und, ausgehend von der Arteria femoralis, über eine zuvor gelegte arterio-venöse Drahtschlinge implantiert^{38,39,168,170,185,189,208,247}. Wesentliche Nachteile sind die erforderlichen großen und damit für kleinere Kinder ungeeigneten Einführbestecke (bis 9,0 mm = 27 F)^{39,169,171,189,207,247}, sowie die fehlende Koppelung an ein Führungssystem, wodurch eine Replazierung nicht möglich ist. Als gut geeignet erwies sich das System für einen Ductus mit konischer

oder zylindrischer Gestalt. Für einen kurzen PDA oder ein aorto-pulmonales Fenster ist der Ivalon-Pfropf auf Grund seiner Länge jedoch nicht zu verwenden^{39,206,247}.

2.3.4.1.2 Abwerfbares Schaumstoffschirmchen

Das von LESLIE und Mitarbeitern (1977)¹³¹ entwickelte Verschlussystem stellt ein mittels Gewindemechanismus und Führungsdraht steuerbares 1,5 cm messendes Ivalon Schirmchen dar. Es wird transarteriell über einen 12 F großen Zugang implantiert. Trotz guter Resultate in der experimentellen Studie am Hund¹³¹ ist eine klinische Anwendung beim Menschen nicht beschrieben.

2.3.4.1.3 BotalloOccluder

Der seit 1981 im ersten Moskauer Krankenhaus eingesetzte BotalloOccluder ähnelt dem Porstmann Ivalon-Propf und besteht aus einem Edelstahlgerüst, das mit Fixierungshaken versehen ist, welche eine Dislokation des Occluders verhindern sollen. Ein Polyurethanschaumpfropf umgibt dieses Basisgerüst. Die Implantation erfolgt transvenös über ein 10 F bis 16 F messendes in der Vena femoralis platziertes Einführbesteck¹⁹². Besonders vorteilhaft ist die Möglichkeit, das System durch einen einfachen Gewindemechanismus gezielt ablösen zu können. Als nicht geeignet erwies sich das System für einen PDA mit mehr als 10 mm minimalen Durchmesser oder zum Einsatz in ein aorto-pulmonales Fenster¹⁹². Die Notwendigkeit großer Einführbestecke limitiert den Einsatz auf Kinder mit einem Alter von mehr als zwei Jahren¹⁹².

2.3.4.1.4 Monoblock-Occluder

Ausgangsmaterial des Monoblock-Occluder bildet das shape-memory Polymer Polynorbonene, welches sich bei 37°C allmählich, unter Einfluss von 45°C warmem Wasser aber innerhalb von 10 Sekunden vollständig entfaltet. In seiner endgültigen Konfiguration besitzt es eine 8 mm durchmessende, pulmonal zu platzierenden Scheibe und einen Kegel, der in der Ductusampulle zu liegen kommt. Die

Implantation erfolgt transvenös über eine 12 F Schleuse. Der Monoblock-Occluder wurde in einem in vitro Modell (Great Arteries Model) entwickelt und getestet⁵⁵, hat die Stufe zum klinischen Einsatz aber nicht überschritten

2.3.4.1.5 SKS-Ductus Plug

Der SKS-Ductus-Plug besteht aus einem Platin-Iridium Mittelteil mit aufgesetztem konischen Ivalon-Propf und proximalen (pulmonalen) und distalen (aortalen) Federbeinchen mit endständigen Titankugeln. Die Steuer- und Ablösbarkeit wird durch eine Fangzange gewährleistet. Dabei gilt es den Durchmesser des Verschlusssystems (Größen zwischen 8 und 20 mm) immer mindestens doppelt so groß wie den ermittelte PDA Durchmesser zu wählen⁹⁰. Der Zugang erfolgt transvenös über ein 8 – 16 F messendes Besteck. Nach einer Erprobungsphase im Tiermodell kam dieses System mit guten Ergebnissen auch bei einer kleinen Anzahl von Humanpatienten zum Einsatz^{90,199}. Kommerziell steht dieses System aber z.Z. noch nicht zur Verfügung.

2.3.4.2 Verschluss durch doppelseitige „Flicken“

2.3.4.2.1 Rashkind PDA Occluder System (ROS)

Seinen Anfang nahm dieses von RASHKIND und CUASO (1979)¹⁸³ erstmalig eingesetzte Verschlusssystem in Form eines mit Haken versehenen und mit Polyurethan- oder Polyvinyl-Alkoholschaum bespannten Einzelschirmchens. Die transarterielle Applikation dieses in zwei Größen erhältlichen Systems erfolgte über Schleusen mit einer Größe von 5 bis 8 F^{183,184}. Die Verankerungshaken jedoch verursachten Probleme bei einer eventuell notwendigen Lagekorrektur, und ein vollständiger Verschluss war oft nicht zu erreichen, so dass es zur Entwicklung des Doppelschirmchens ohne Verankerungshaken kam¹⁸⁴. Abhängig von der Ductusgröße von bis zu 4 mm oder über 4 mm wird ein Schirmchen mit 12 mm bzw. 17 mm verwendet⁷⁵. Die beiden zentral verbundenen Scheiben bestehen aus 3 bzw. 4 Platinarmen, deren Zwischenraum mit Polyurethanschaum ausgefüllt ist. Über eine

Öse ist das Schirmchen mit dem Implantationssystem verbunden und kann bei korrekter Lage beider Anteile des Doppelschirmchens von diesem abgelöst werden. Die Einführung erfolgt meist transarteriell, kann aber auch venös durchgeführt werden^{6,13,36,76}. Das System bedarf einer Zugangsgröße von 8 F bzw. 11 F, was das Körpergewicht der Patienten auf eine Untergrenze von 5 kg limitiert^{13,15}. Der Einsatz bei kleineren Kindern und engerem Ductus wurde durch die Entwicklung der Frontladetechnik, bei der lediglich ein Schleusendurchmesser von 6 F bzw. 8 F erforderlich ist, möglich¹⁶⁵. Für Patienten mit einer Ductusgröße von über 9 - 10 mm erwies sich das System als nicht geeignet¹⁵.

MARTIN und Mitarbeiter (1992)¹⁴¹ setzten den ROS als erstes System erfolgreich bei einem klinisch erkrankten Hund ein. In der Folge fand dieses Kathetersystem lediglich bei drei weiteren Veterinärpatienten seinen Einsatz²⁴². Detaillierte Informationen über die durchgeführten Implantationen liegen allerdings nicht vor. Lediglich der Tod eines Patienten nach ROS-Applikation als Folge einer Blutung im Bereich der Arteria femoralis ist als Komplikation beschrieben²⁴².

2.3.4.2.2 Doppel-Ballon-Verschluss

Der von WARNECKE und Mitarbeitern (1984)²⁴⁴ entwickelte Silicon-Doppelballon ist aus zwei getrennten Kompartimenten aufgebaut. Der distale (aortale) Anteil dient als Positionsballon, wohingegen der proximale (im PDA liegende Anteil) durch Füllung mit einem schnell aushärtenden Silikon als Verschluss fungiert. Es handelt sich hierbei um ein steuerbares System, welches mit einem dreilumigen 5 F bzw. 6 F Katheter verbunden ist und sowohl arteriell als auch venös appliziert werden kann.

Zum Einsatz kam das System in einer experimentellen Studie an 21 Beagle Hunden mit einem künstlichen Shunt zwischen Aorta descendens und Pulmonalarterienstamm. Um eine sichere Verankerung zu erzielen, musste der Durchmesser des Verschlussballons mindestens 50% größer als der gemessene Shunt Durchmesser gewählt werden²⁴⁴.

Unter klinischen Bedingungen kam das System bisher weder in der Human- noch in der Tiermedizin zum Einsatz.

2.3.4.2.3 Clamshell Septal Occluder

Der ursprünglich für den Verschluss eines Vorhofseptumdefektes entwickelte Clamshell Septal Occluder^{137,186} besteht aus zwei gegenüberliegenden Schirmchen, die aus je 4 Stahlärmchen zusammengesetzt sind und mit einem gewobenen Dacronflicken überzogen sind. Jedes Ärmchen ist im Zentrum des Occluders und in seiner Mitte durch ein Gelenk beweglich, was ein enges Anliegen an die kardialen Strukturen ermöglicht^{23,137,186}. Die Implantation erfolgt transvenös über eine 11 F Schleuse. In erster Linie wurde dieses System zum Verschluss eines über 4,0 mm großen Ductus verwendet.

Der Einsatz des Clamshell Septal Occluders scheint vor allem bei einem Ductus mit tubulärer Form oder im Falle eines sehr kurzen PDA indiziert zu sein, da diese bei anderen Systemen häufig Probleme aufwerfen²³.

2.3.4.2.4 Adjustable Buttoned Device

Ursprünglich zum Verschluss eines Atriumseptumdefektes konzipiert^{181,205}, kam dieses System auch beim PDA klinisch zum Einsatz^{136,176,180,182}. Das Verschlusssystem besteht aus drei Anteilen: dem „Occluder“, dem „Counter-Occluder“ und dem Platzierungssystem. Der aortal zu platzierende Occluder besteht aus einem X-förmigen, teflonbeschichteten Drahtskelett, welches zudem mit Polyurethanschaum überzogen ist. Der später pulmonal liegende Counter-Occluder ist aus einem einzigen teflonbeschichteten Strang gefertigt und mit einem rhomboiden Polyurethanschaum versehen. In seinem Zentrum befindet sich ein Gummistück, welches bei der Implantation als „Knopfloch“ für den zentralen Knoten des Occluders fungiert und eine sichere Verankerung innerhalb des PDA gewährleistet^{136,180,182}. Das Implantationssystem ermöglicht eine Replazierung beider Systemanteile. Die Implantation erfolgt transvenös über einen 7 F großen Zugang. Das System kann sich den individuellen Gegebenheiten anpassen und ermöglicht damit verschiedene Ductusformen, insbesondere auch ein aorto-pulmonales Fenster oder einen tubulär gestalteten Ductus, zu verschließen^{136,180}.

2.3.4.3 Ballondilatierbare Verschlusssysteme

2.3.4.3.1 Stent Sleeve Occluder

Das bisher nur im Tierexperiment eingesetzte System besteht aus einer mittels Ballon entfaltbaren Drahröhre, die mit einem Silikonmantel überzogen ist und sich an ihrem distalen Ende zu einem blindendenden Kegel verjüngt. Die Implantation erfolgt mittels eines Ballon-Angioplastie-Katheters. Einsatz fand der Stent-Sleeve Occluder bei sechs Hunden mit einer künstlichen arterio-venösen Fistel¹⁵³.

2.3.4.3.2 Constricted Stent Occluder

Grundgedanke dieses Systems ist die Annahme, dass eine Reduktion der Blutflussgeschwindigkeit und die Implantation eines nichtporösen röhrenförmigen Körpers eine Thrombenbildung induziert¹⁵⁵. Hierzu wurden vier verschiedene Varianten, die aus einem bzw. zwei Palmaz-Stents gefertigt wurden, getestet. Dabei erwies sich die „Butterfly“-Variante, bei dem zwei Stents durch eine zentrale Einengung verbunden sind, als am effektivsten. Für eine Applikation wurde das System auf einem 8 mm durchmessenden Ballonkatheter verankert und durch dessen Füllung anschließend entfaltet¹⁵⁵. Die Implantation war hierbei über einen 9 F großen Zugang sowohl arteriell als auch venös möglich.

Einen Einsatz fanden die verschiedenen Varianten nur in dieser tierexperimentellen Studie¹⁵⁵.

2.3.4.4 Verschluss durch Flussreduktion und/oder Induktion von Thrombosen

2.3.4.4.1 Nylon Sack

Der konisch geformte Nylon Sack mit einer Länge von 2,0 cm und einem Durchmesser von 1,3 cm wird über einen 10 F Zugang appliziert und besitzt als Verankerungsmechanismus an seinem distalen Ende einen Querdraht (1,5 cm lang und 0,7 mm im Durchmesser). Seine endgültige Form erhält das System durch Einführen eines Drahtes in den Nylon Sack, was dem System ermöglicht, sich

verschiedenen Ductuskonfigurationen anzupassen¹³⁸. Die experimentelle Implantation bei 10 Hunden erfolgte transarteriell und stellt die bisher einzige Anwendung dar¹³⁸.

2.3.4.4.2 Gianturco-Grifka vascular occlusion device (GGVOD)

Das an einem Tiermodell entwickelte Verschlussystem besteht ebenfalls aus einem Nylonsack, der über einen endoffenen Katheter mit einem modifizierten 0,025 inch Führungsdraht⁹⁴ ausgefüllt wird. Die Implantation des GGVOD erfolgt transvenös über einen 8 F großen Zugang^{54,95}. Bis der korrekte Sitz erreicht ist, bleibt das System replazierbar und kann dann mechanisch von dem endoffenen Katheter abgekoppelt werden. Über vier erhältliche Größen (3 mm, 5 mm, 7 mm und 9 mm) kann der Maßgabe, den Nylonsack mindestens 0,5 bis 2,0 mm größer als den Gefäßdurchmesser zu wählen, Rechnung getragen werden^{54,95}. Vorteil dieses Systems ist die Flexibilität des Nylonsackes und das damit verbundene Anpassungsvermögen des Systems an die entsprechende Ductusform⁹⁵. Eindeutige Stärken bewies dieses Verschlussystem im Falle eines tubulären Ductus⁵⁴. Limitierende Elemente bei der Implantation eines GGVOD sind zum einen eine ausreichende Länge des PDA, was den Einsatz im Falle eines PDA Typ B ausschließt, zum anderen die Möglichkeit, eine 8 F Schleuse in den PDA einbringen zu können⁹⁵.

Dieses interventionelle Verschlussystem fand beim PDA des Hundes nur in einem Fall Anwendung. GRIFKA und Mitarbeitern (1996)⁹³ war es hierbei möglich, bei einem 5,5 kg schweren Neufundländer Welpen einen PDA mit einem Durchmesser von 5,6 mm mittels eines 7 mm GGVOD transvenös sofort vollständig und komplikationslos zu verschließen.

2.3.4.4.3 Tulip selbstexpandierender Occluder

Das in einem Hundemodell getestete System besteht aus einem sich selbst entfaltenden konisch geformten Edelstahldrahtgeflecht mit vier aus dem

Drahtgeflecht hervorgehende Verankerungshaken. Die Implantation erfolgt transvenös durch einen 6 F Teflon Katheter. Nachdem der korrekte Sitz mittels Angiographie überprüft ist, kann der Occluder über den Gewindemechanismus abgelöst werden¹⁷². Problematisch hierbei ist die große Länge des Systems, wodurch die am proximalen Ende gelegene Schraube (Gewinde) deutlich in der Pulmonalarterie zu liegen kommen kann¹⁷². Ein klinischer Einsatz in der Humanmedizin ist bisher nicht veröffentlicht.

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

Das im Tierexperiment am Hund erprobte System²⁰¹ besteht aus einem sich selbst entfaltenden Nitinoldrahtgeflecht (0,004 inch) in Form eines zylindrischen Rahmens mit einem flachen Verankerungskranz an seinem aortalen Ende. Das Innere des Drahtgeflechtes ist zur Gerinnungsaktivierung mit Polyesterfasern versehen^{143,201,228}. Er wird vor der Implantation über ein kleines Gewinde an der pulmonalen Seite mit dem Führungsdraht verbunden. Zur Implantation wird eine 5 F bis 8 F Schleuse vom Mullins-Typ transvenös in den Ductus gelegt. Anschließend wird der ADO an seinem Führungsdraht verankert und in die Schleuse eingeführt und bis zu ihrem distalen Ende vorgeführt. Sobald der Verankerungskranz freigesetzt ist, wird die Schleuse zurückgezogen, bis er an dem aortalen Ende der Ductusampulle ansitzt. Anschließend wird die Schleuse weiter zurückgeführt, bis der restliche Anteil des Amplatz-PDA-Occluders den Ductus ausfüllt. Vor der endgültigen Freisetzung erfolgt eine Kontrastmittelinjektion in die Aorta descendens, um den korrekten Sitz zu überprüfen^{143,228}.

Bei der individuellen Auswahl sollte der Durchmesser des ADO 1 - 2 mm größer gewählt werden als der angiographisch gemessene minimale PDA-Durchmesser^{122,201}. BILKIS und Mitarbeiter (2001)¹⁶ erhöhten die Empfehlung auf mindestens 2 mm. Alternativ wurde das System auch gleich groß wie der mittels Ballonkatheter geblockte PDA-Innendurchmesser ausgewählt²²⁸.

Ein besonderes Einsatzgebiet findet dieses Verschlusssystem bei Patienten mit mittelgroßem bis großem PDA^{21,63,142}. Die Nitinolgrundstruktur erlaubt die Anpassung des Verschlusssystems an eine große Zahl verschiedener Ductusformen²⁰¹, was den

Einsatz auch bei schwierigen Ductusformen, wie einem tubulären Typ C, ermöglicht²²⁸. Problematisch stellt sich jedoch der Einsatz im Falle eines Typs B dar, da hierbei die Gefahr einer aortalen bzw. pulmonalen Protrusion besteht¹²². Eine erfolgreiche Implantation ist jedoch auch in diesem Fall beschrieben²²⁸.

Auch beim Hund kam der ADO inzwischen mehrfach klinisch zum Einsatz, wobei insbesondere Patienten mit einem großen PDA als Klientel einbezogen wurden^{82,84,211}.

Die Implantation des Verschlusssystems erfolgte transvenös über einen 5 - 6 F großen Zugang^{82,84,211}. Zum Einsatz kamen, wie beim Menschen, je nach PDA-Dimension Größen von 4 bis 12 mm (pulmonale Seite ADO). Bei der Auswahl kamen verschiedene Kriterien zum Einsatz. Zum einen wurde der aortal gelegene Anteil des Systems 20 - 30 % größer als der angiographisch ermittelte Ampullendurchmesser gewählt²¹¹. GLAUS und Mitarbeiter (2003)⁸⁴ dagegen wählten den ADO mindestens 2 mm größer als die ermittelte PDA-Engstelle.

Erfolgreich zum Einsatz kam der Amplatzter in der bisher größten Studie²¹¹ an 23 Hunden bei einer PDA-Dimension an der pulmonalen Seite zwischen 2,0 und 8,5 mm. GLAUS und Mitarbeiter (2003)⁸⁴ beschreiben eine Implantation bei fünf Hunden bis zu einer gemessenen Größe von 10 mm, wobei hier genaue Angaben zu der durchgeführten Angiographie fehlen. Als Ausschlusskriterium wird ein Körpergewicht unterhalb von 3,0 kg angesehen²¹¹. Bei 21/23 Patienten gelang eine sichere Applikation²¹¹. Als Ursache für die beiden fehlgeschlagenen Applikationen sind personelle Fehler bei der Implantation angeführt. Bei 65% der erfolgreichen Implantationen konnte ein sofortiger vollständiger Verschluss angiographisch dokumentiert werden.

Als problematisch sind im Wesentlichen die hohen Kosten des Systems zu nennen, die einen Routineeinsatz in der Veterinärmedizin erschweren⁸².

2.3.4.4.5 Coils mit Polyesterfasern

2.3.4.4.5.1 Gianturco-Coil

Seit 1975 werden rostfreie Edelstahlspiralen mit Polyesterfasern (Gianturco-Coils) dazu verwendet, um arterio-venöse Fisteln, Kollateralgefäße oder Gefäßmissbildungen zu verschließen⁷⁸. Ein persistierender Ductus arteriosus wurde mit Hilfe von Gianturco-Coils zum ersten Mal durch CAMBIER und Mitarbeiter (1992)⁴⁰ verschlossen. Die Implantation dieser Gianturco-Coils führt über zwei Mechanismen zum angestrebten Gefäßverschluss. Einerseits erfolgt eine mechanische Obstruktion durch das eingeführte Material. Darüber hinaus kommt es durch die an dem Coil befestigten Polyesterfasern (Dacron®) zu einer Gerinnungsaktivierung und damit zu einem thrombotischen Verschluss. Der Thrombus wird später durch Kollagengewebe ersetzt und beidseits von Intimagewebe überzogen.

Die ursprünglich verwendete Coil-Stärke betrug 0,038 inches und machte die Verwendung eines 5 F (später 4 F) Implantationskatheters erforderlich. Verfügbare Durchmesser und Längen liegen zwischen 3 - 15 mm bzw. 4 - 15 cm.

In den ersten Arbeiten wurden die freien Coils über einen transarteriellen Zugang implantiert. Dazu wurde der Coil in gestrecktem Zustand in den endoffenen Implantationskatheter bis an dessen Spitze eingeführt. Der Katheter wurde anschließend von der Arteria femoralis ausgehend über die Aorta durch den Ductus bis in die Pulmonalarterie vorgeführt. Unter Zuhilfenahme eines Führungsdrahtes wurde maximal eine Windung des Coils in der Pulmonalarterie freigegeben und erst nach Rückzug des Katheters erfolgte die Freisetzung der restlichen Coil-Windungen in die Ductusampulle^{40,135,203}. Später wurde dann auch eine transvenöse Implantationstechnik beschrieben¹⁰¹. Gemäß den frühen Untersuchungen von LLOYD und Mitarbeitern¹³⁵ sollte der Durchmesser der Drahtspirale mindestens doppelt so groß wie die angiographisch gemessene minimale Engstelle sein. An diese Vorgaben halten sich alle späteren Arbeiten. Die Länge des Coils sollte mindestens 3 Windungen zulassen⁹¹. Meist wurde eine „multiple Coil-Technik“

angewendet, d.h. es werden nacheinander mehrere Coils appliziert bis ein vollständiger oder fast vollständiger Verschluss erzielt worden ist^{86,203}.

Einsatzgebiet der ursprünglichen Gianturco-Coils (0,038 inches) stellt die PDA-Dimensionen bis ca. 4,0 mm dar^{175,202}, wobei besonders ein konisch ausgebildeter PDA geeignet ist¹²⁴.

Als Nachteil dieses Systems ist zu sehen, dass keine Möglichkeit besteht, Sitz oder Position der Drahtspirale zu verändern, sobald die Freisetzung begonnen hat^{40,135}. Ebenso stellen die verschiedenen anatomischen Formen des PDA teils Ansprüche, die mit der Standardimplantationsprozedur der freien Coils nicht zu erfüllen sind. Aus diesem Grund wurden zahlreiche Modifikationen des Implantationsvorganges erprobt^{50,86,112,126,215}. In den meisten Fällen wurde hierbei versucht, den Coil während der Implantation zu fixieren, um die Kontrolle während des Eingriffes zu erhöhen und um die Möglichkeit zu haben, die Spirale bei inkorrekt Position wieder entfernen zu können.

Die erste eingesetzte Modifikation bestand aus der Verwendung einer transvenös eingeführten Fangschlinge, um den arteriell applizierten Coil „einzufangen“^{112,114,215}. Nach Erreichen der korrekten Position kann die Spirale wieder freigegeben werden. Großer Vorteil dieser Technik ist zum einen die Möglichkeit vor Freisetzung mittels Angiographie den korrekten Sitz prüfen zu können und zum anderen im Falle des Einsatzes mehrerer Coils den ersten Coil bis zum Ende der Prozedur fixieren zu können. Zum Einsatz kam diese Technik vor allem bei einer PDA-Dimension oberhalb von 3,0 mm. Nachteile sind die Schwierigkeit, lediglich die letzten 3 - 4 mm des zu applizierenden Coils zu erfassen und die Schlinge ohne Veränderung der Coil-Position wieder abzulösen. Des weiteren kann sich der Coil bei einer eventuell erforderlichen Entfernung in der Trikuspidalklappe oder Iliofemoralvene verfangen. Einen anderen Sicherungsmechanismus stellt der temporäre Verschluss des PDA mit einem Ballonkatheter dar. Diese Methode erwies sich als nicht sicher, da es dennoch zur Abschwemmung des Coils in die Aorta oder Pulmonalarterie kommen kann^{50,86}. Auch die Anwendung von Kathetern mit einer durch Hitze verengten Spitzenöffnung¹²⁶ ist beschrieben, hat sich aber nicht durchsetzen können. Die am häufigsten verwendete Technik zur Erzielung einer Replazierbarkeit ist der Einsatz einer Biopsiezange^{100,113}. Dieses Verfahren wurde zunächst für die unten

aufgeführten stabileren (0,052 inches) Coils entwickelt und dann auf die 0,038 inch-Coils übertragen. Nachteilig ist, dass ein etwas größerer Implantationskatheter (6 - 7 F) notwendig wird.

Um Gianturco-Coils auch bei großen PDA einsetzen zu können, wurden weitere Modifikationen geprüft. Eine davon ist die simultane Applikation von zwei Coils über verschiedene Zugänge; dies führt zu einem verbesserten Implantationserfolg beim großen PDA¹⁰². Als wesentliche Verbesserung zeigte sich die Einführung stabilerer (0,052 inches) Coils^{92,161}, die später durch die Applikationstechnik mit Biopsiezange optimiert wurde⁹². Der Einsatz dieser Coils kann transvenös oder transarteriell über einen 6 F - 7 F Zugang erfolgen. Die Bemessung des Coil-Durchmessers war 1,8 - bis 2,2 - mal größer als der minimale PDA-Durchmesser, im Idealfall betrug der Durchmesser der Spirale weniger oder war dem Durchmesser der Ductusampulle äquivalent⁹². Die 0,052 inch-Coils sollten eine Länge von mindestens 3 bis zu 5 Windungen besitzen⁹². Nachteil des neuen Coils ist die erhöhte Steifigkeit, die sich besonders bei der Entfernung nach einer Abschwemmung als Problem herausstellte⁹².

Gianturco-coils hielten ab 1995 Einzug in die interventionelle Behandlung des PDA beim Hund^{145,214} und sind seither in den meisten tiermedizinischen Arbeiten verwendet worden^{41,69,70,107,140,145,146,191,214}. Es kam i.d.R. eine Coil-Stärke von 0,038 inch zum Einsatz¹⁴⁶. Als Zugang diente i.d.R. ein 5 F Besteck, wobei sowohl ein transvenöser als auch ein transarterieller Verschluss durchgeführt wurde^{69,70,145,146,191,214}. Später wurden dann auch 0,025 inches Coils durch einen 3 F Katheter oder die mit einer Biopsiezange fixierten 0,052 inches Coils durch eine 6 F Schleuse oder einen 8 F Katheter angewendet. In Analogie zur Humanmedizin wurde der Durchmesser der Spirale mindestens doppelt so groß wie der angiographische minimale PDA-Durchmesser gewählt^{69,144} und eine Coil-Länge von mindestens drei Windungen vorgeschlagen⁶⁹. Meistens kam eine multiple Coil-Technik zum Einsatz^{70,146,191}.

MILLER und Mitarbeiter¹⁴⁶ stellten 1999 die erste größere Studie zur Verwendung von Gianturco-Coils beim Hund vor. Hierbei konnte bei 37/43 Hunden die sichere transarterielle Applikation von bis zu sieben Coils der Stärke 0,038 inch gezeigt

werden. Der minimale Ductusdurchmesser bei den erfolgreich behandelten Hunden lag im Bereich von $2,5 \pm 0,9$ mm, wobei hiervon 60% einen vollständigen primären Verschluss aufwiesen. Die Patienten, bei denen keine zuverlässige Applikation möglich war, hatten meistens einen großen PDA ($5,4 \pm 2,5$ mm) oder eine tubuläre Ductuskonfiguration. In einer weiteren Studie mit größeren Patientenzahlen (37 Hunde)⁷⁰ kamen sowohl freie als auch ablösbare Coils zum Einsatz, wobei eine genaue Differenzierung nicht angegeben wird.

Verschiedene Modifikationen des Implantationsablaufes mit dem Ziel, die Embolisationsrate zu minimieren und eine optimale Coil-Position zu erzielen, kamen beim Hund ebenso wie beim Menschen zum Einsatz. FOX und Mitarbeiter (1998)⁶⁹ verwendeten die oben beschriebene Fangschlingen-Methode bei zwei Hunden mit einem kleinen PDA (Engstelle von ca. 2,0 mm) und berichten bei einem Fall von Problemen bei der Freisetzung des Coils, die nur durch transarteriellen Einsatz einer zweiten Fangschlinge zu lösen waren. SAUNDERS und Mitarbeiter (1999)¹⁹¹ nutzten die Ballon-Occlusions-Technik, um bei zwei Hunden einen großen (10 und 16 mm), tubulär ausgebildeten PDA zu behandeln.

Für kleine Hunde ($1,38 \pm 0,22$ kg KM) wurde in einer anderen Arbeit¹⁰⁷ der Einsatz von freien 0,025 inch-Coils durch einen 3 F Katheter geprüft. Bei einem minimalen PDA Durchmesser von $1,72 \pm 0,81$ mm lag der Anteil an Misserfolgen durch Coil-Abschwemmung mit 3/10 Fällen relativ hoch. Bei den restlichen 7 Hunden betrug die primäre Verschlussrate 80%¹⁰⁷.

2.3.4.4.5.2 Platin Tornado Coil

Tornado Coils sind ebenfalls freie, mit Fasern besetzte Spiralen. Im Gegensatz zu den Gianturco-Coils besitzen sie einen sich verjüngenden Windungsdurchmesser, um eine verbesserte Anpassung an das Gefäß zu erreichen. Sie sind aus Platin gefertigt und haben dadurch eine geringere Stabilität als Edelstahl-Coils gleicher Stärke (0.035 – 0.038 inch). Beim PDA des Menschen wurde diese Coil-Art bisher einmal verwendet²²¹. Mittels einer Biopsiezange und eines 5 F Katheter erfolgte eine transarterielle oder transvenöse Implantation. Auch hier wurden im Falle eines

angiographischen Restshunts multiple Coils nacheinander eingesetzt. Einsatzgebiet dieser Spiralen ist insbesondere der kleine und mittelgroße PDA²²¹.

Lediglich eine veterinärmedizinische Publikation berichtet über die Verwendung von Tornado-coils, jedoch nur in Kombination mit einem Amplatz Occluder¹⁹¹.

2.3.4.4.5.3 Replazierbarer Cook-Coil (Cook Detachable Coil)

Der replazierbare oder ablösbare Cook-Coil stellt eine Weiterentwicklung des Original Gianturco-Coils mit ähnlichen Eigenschaften dar. Es handelt sich um Edelstahlspiralen mit Polyesterfasern und einer 0,038 inch Stärke. Wesentlicher Unterschied ist die höhere Sicherheit durch Fixierung an ein Führungssystem^{2,36,234,238} und die hohe Windungsanzahl mit 3 - 5 Windungen. Die Coils waren anfänglich mit 3, 5 und 8 mm, inzwischen auch mit 6,5 mm Windungsdurchmesser erhältlich. Genau wie bei den Gianturco-Coils sollte der Windungsdurchmesser mindestens das Doppelte des minimalen PDA-Durchmessers betragen^{2,36}. Vor dem Einbringen in einen 4 F - 5 F Katheter wird der Coil durch maximal 3 Umdrehungen an das Gewinde des Implantationssystem fixiert^{2,238} und durch Vorführen des Innendrahtes (Seele) gestreckt. In dieser Form wird der Coil bis an das Ende des Führungskatheters gebracht und durch Verschieben des Führdrahtes bei gleichzeitigem Rückzug der Seele im Gefäß in seine spiralisierte Form zurückgeführt. Die Implantation kann sowohl transvenös als auch transarteriell erfolgen^{2,3,21,36,166}. Der Vorteil bei der transarteriellen Implantation ist die verhältnismäßig einfache Sondierung auch sehr klein ausgebildeter Ductus²¹. Bei der transarteriellen Technik werden zuerst ein bis maximal zwei Windungen auf der pulmonalen Seite platziert und anschließend die verbliebene Windungszahl in der Ductusampulle freigesetzt^{36,166}. Im Falle einer transvenösen Applikation werden die erforderlichen Windungen in die Aorta freigegeben und bis zur Engstelle des PDA zurückgezogen. Bei korrekter Positionierung werden die restlichen Windungen auf der pulmonalen Seite platziert^{2,98,234}. Unabhängig vom Zugangsweg wird der Coil nach Erreichen der korrekten Position durch Drehung des Führungssystems abgelöst.

Auch bei diesem Coil-Typ wird meistens eine konsekutive Multiple Coil-Technik angewendet^{2,166,238}. Zwei Arbeiten über die Anwendung der sogenannten Single Coil-Technik wurden kürzlich publiziert^{24,117}. Prinzipiell kann das System für den kleinen bis mittelgroßen PDA eingesetzt werden. So setzen CHEE und Mitarbeiter (1998)⁴³ die Grenze bei 4,0 mm. In anderen Arbeiten gelang eine Implantation bei Patienten mit einem PDA von bis zu 4,2 mm¹⁶⁶. Andere Arbeitsgruppen³⁶ setzten ihre Obergrenze bereits bei 3,0 mm oder applizieren ab einem Ductusdurchmesser von > 3,0 mm simultan zwei oder drei Coils gleichzeitig^{3,9}. Die ablösbaren Cook-Coils eignen sich auf Grund der geringen Zugangsgröße auch für den Einsatz bei kleinen Kindern und Säuglingen^{36,98}. Indikationsgebiet dieser Coils sind grundsätzlich alle Ductus-Formen, lediglich der Typ B („window-type“) kann ein Problem bei der Implantation bedeuten^{2,106,234}.

Die ablösbaren Cook-Coils hielten kurz nach den freien Gianturco-Coils Einzug in die Veterinärmedizin¹⁹⁶ und erfreuen sich zunehmender Beliebtheit. In der Regel kamen kommerziell erhältliche Coils mit 5 bzw. 8 mm, seltener mit 3 mm Durchmesser und 3, 4 und 5 Windungen zum Einsatz^{65,70,83,84,196,218,243}. Die Applikation der Coils in der Veterinärmedizin wurde bisher meist transarteriell über die Arteria femoralis^{70,83,84,218,223,243} und nur in Einzelfällen transvenös über die Vena femoralis^{65,196} durchgeführt. Als Zugang kam i.d.R. ein 5 F Katheter zum Einsatz. Hierbei wurden entweder eine einzige Drahtspirale eingesetzt^{83,196,223} oder, in Abhängigkeit vom Auskultations- oder Angiographiebefund, eine oder mehrere weitere Spiralen implantiert^{65,70,84,218,243}. Bei der Auswahl der Größe des ablösbaren Coils gelten die Angaben wie für die Gianturco-Coils; so sollte diese immer mindestens dem doppelten Durchmesser der PDA-Engstelle entsprechen^{83,84}. Entgegen dieser Empfehlung konnten ein singulärer bzw. zwei ablösbare Drahtspiralen mit einem Windungsdurchmesser von lediglich 8 mm bei einzelnen Hunden mit einem minimalen PDA-Durchmesser von 4,4 mm bis 5,0 mm zuverlässig implantiert werden^{65,223,224}.

STOKHOF und Mitarbeiter (2000)²¹⁸ setzten die Grenze für die Implantation eines 8 mm Coils schon bei einer gemessenen Engstelle von 2 mm, während unterhalb

dieser Größe der Einsatz eines 5 mm Coils erfolgte. Die Wahl der entsprechenden Windungszahl (drei bis fünf) erfolgte nach der Länge des entsprechenden PDA²¹⁸. In der Regel konnten die Spiralen gut verankert werden. STOKHOF und Mitarbeiter (2000)²¹⁸ verzeichneten jedoch sowohl bei Patienten mit einem Ductus über 5mm minimalem Durchmesser als auch bei Hunden mit einem tubulären PDA das Problem, einen entsprechenden Coil nicht sicher verankern zu können, worauf der Eingriff abgebrochen wurde und die Tiere chirurgisch behandelt werden mussten. Gleiches wird von GLAUS und Mitarbeitern (2003)⁸⁴ beschrieben, die im Falle eines PDA mit einer minimalen Engstelle von 5,0 bis 5,5 mm keine sichere Verankerung erreichen konnten, worauf entweder freie Coils implantiert wurden oder ein chirurgischer Eingriff erfolgte.

2.3.4.4.6 Coils ohne Polyesterfasern

2.3.4.4.6.1 Replatzierbarer pfm-Coil (Duct Occluder pfm)

Der replatzierbare pfm-Coil ist eine Drahtspirale aus Edelstahl ohne thrombogene Fasern. Die Besonderheit dieses Coils sind seine höhere Steifheit und seine zwei Form-Varianten: „Standard“-Coil mit Uhrglas- bzw. Doppelkonusform und „S-reinforced“-Coil mit Diaboloform. Ziel bei seiner Entwicklung war es, den Coil den entsprechenden PDA Formen besser anpassen zu können, um eine höhere Stabilität während und nach der Implantation zu erzielen¹⁵². Der „Standard“-Coil ist aus einem 0,17 mm starken Edelstahldraht gefertigt. Der „S-reinforced“-Coil ist aus einem etwas dickeren Edelstahldraht mit 0,20 mm hergestellt und am distalen Ende über eine Länge von zwei bis drei Windungen doppelt gewickelt, was eine erhöhte Steifigkeit bewirkt. Diese gesteigerte Steifigkeit bewirkt eine bessere Stabilität in großen PDA^{21,152}. Die Applikation beider Systeme erfolgt transvenös über einen 4 F – 5 F Zugang. Das System ist über eine Art Schnappverschluss mit dem Führungsdraht verbunden und dadurch steuerbar. Ein Innendraht („Seele“) ermöglicht die Streckung des Coils vor Implantation^{130,152,233}.

Die Applikation beider Systeme erfolgt transvenös über einen 4 F – 5 F Katheter. Die Auswahl des entsprechenden Coils richtet sich nach dem Durchmesser des

Mittelteils²³³ oder der aortalen Mündung¹⁵² der Ductusampulle. Im ersten Fall wird der distale Coil Anteil 1-2 mm größer als das Mittelstück der Ampulle gewählt, was eine Beschränkung für Patienten mit einem minimalen Durchmesser $\leq 4,0$ mm nach sich zieht²³³. Im zweiten Fall sollte der Durchmesser der größten Windung gleich oder nur geringgradig größer als der Durchmesser der PDA-Ampulle an der aortalen Mündung gewählt werden. Der Standard-Coil eignet sich für eine Ductusgröße bis zu 2 mm minimalem Durchmesser, darüber sollte der „S-reinforced“-Coil verwendet werden¹⁵². Eine Weiterentwicklung dieses Produktes stellt der aus einer Nickel-Titanverbindung hergestellte Nit-Occlud-Coil dar. Von der Grundkonzeption ähnelt er dem Duct-Occluder und kann weiterhin über einen 4 - 5 F Zugang implantiert werden. Erhältlich sind der Nit-Occlud Flex (flexibler coil für den kleinen PDA), der Nit-Occlud Medium (reinforced coil für den mittelgroßen Ductus), der Nit-Occlud Stiff (reinforced coil für den mittelgroßen bis großen PDA), sowie ein Nit-Occlud Double Disk (für ein aortopulmonales Fenster). Wesentlicher Unterschied zu seinem Vorgänger ist die steifere, kompakte Coil-Konfiguration. Ebenso wie sein Vorläufermodell besitzt dieser Coil keine Polyesterfasern⁴².

Der veterinärmedizinische Einsatz dieses Systems beschränkt sich bisher auf zwei Patienten¹⁴⁰, wobei keine differenzierten Daten vorliegen, lediglich die erfolgreiche Implantation bei beiden Hunden ist dokumentiert.

2.3.4.4.6.2 Mini-Coil

Die doppelkonusförmige Edelstahlspirale (0,018 inch) mit einem maximalen Außendurchmesser von 4 - 6 mm bietet den großen Vorteil, über einen sehr kleinen Zugang (3 F) transvenös appliziert werden zu können^{87,89}. Mittels Innendraht kann der Coil gestreckt und nach korrekter Positionierung von seinem Führungssystem abgekoppelt werden.

Ein klinischer Einsatz außerhalb der tierexperimentellen Studien^{87,89} ist bisher nicht beschrieben.

2.3.4.4.6.3 Doppelhelix-Coil

Der Doppelhelix-Coil ist eine doppelkonusförmige Spirale ohne thrombogene Fasern, bei der bestimmte Anteile durch ineinander Drehen zweier Drahtspiralen versteift wurden⁸⁸. Er wird transvenös über einen 4 F - 5 F Zugang implantiert. Die erhöhte Steifigkeit, die großen verfügbaren Außendimensionen (bis 12,0 mm) und die hohe Windungsanzahl (8-12 Windungen) prädestinieren das System für einen Einsatz bei Patienten mit großem PDA. Von Vorteil ist die vorhandene Steuerbarkeit des Coils⁸⁸. Zum Einsatz kamen diese Spiralen bis dato nur im Tierexperiment bei Schaflämmern⁸⁸ mit künstlich offengehaltenem Ductus arteriosus.

2.3.4.4.6.4 Nitinol-Pfropf

Durch Einlage von drei vorgeformten Nitinolkerndrähten wird eine erhöhte Steifigkeit dieses transvenös über 5 F Zugang eingebrachten doppelkonusförmigen Coils erzielt, was insbesondere einen Einsatz bei großen Ductus ermöglicht. Die steuerbare Spirale wird in Größendimensionen von 6 bis 12 mm verwendet⁸⁷. Ebenso wie der Doppelhelix-Coil kam dieses System bisher nur im Tierexperiment zum Einsatz⁸⁷.

2.3.4.4.6.5 Memory-Metall Coil

Diese faserlose Drahtspirale besteht aus einem Nickel-Titan Material, welches temperaturabhängig eine Sanduhrform einnimmt. Die Implantation des steuerbaren Systems mit einem maximalen Windungsdurchmesser von 10 mm erfolgt über einen 7 F Zugang¹³⁴. Das System wurde bisher nur im Tierexperiment eingesetzt.

2.3.4.4.6.6 Coil mit Ivalon-Plug

Der Coil mit Ivalon-Plug besitzt an einem Ende einen ca. 7 - 8 mm großen Ivalon-Schwamm. Im Tierexperiment wurde das System über einen 8 F Zugang in Arterien und arterio-venöse Fisteln²⁵⁰ implantiert. Ein klinischer Einsatz ist bis dato nicht beschrieben.

2.3.4.5 Komplikationen nach interventionellem PDA-Verschluss

Verschiedene Komplikationen können beim interventionellen PDA-Verschluss auftreten. Die folgende Auflistung gibt einen Überblick, gereiht nach ihrem zeitlichen Auftreten während bzw. nach dem Kathetereingriff.

2.3.4.5.1 Abschwemmung

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen beim PDA Verschluss ist Abschwemmung des Implantates in die arterielle oder pulmonale Strombahn. Diese Komplikation ist bei nahezu allen Kathetersystemen in der Humanmedizin beschrieben. Das Risiko ist von verschiedenen Implantateigenschaften, wie Stabilität, relative Größe sowie Ablösbarkeit, und von Merkmalen des Ductus, wie Ductusform und Ductusgröße, abhängig. Die Abschwemmungsrate ist von System zu System unterschiedlich, liegt aber in der Gesamtheit zwischen 0% und 16%^{16,72,91,106,130,143,158,166,180,233}. Im Vergleich von freien zu ablösbaren Coils weisen die Ersteren ein erhöhtes Embolisationsrisiko auf, welches sich weiter erhöht, wenn der minimale PDA-Durchmesser oberhalb von 3,5 mm liegt⁷².

Im Falle einer Abschwemmung wird eine kathetergestützte Entfernung angeraten und ist in vielen Fällen durchführbar. Zum Teil ist aber auch eine chirurgische Entfernung notwendig. Coils sind ein i.d.R gut zu entfernendes System, wogegen dies im Falle eines ADO oder eines ROS sehr schwierig sein kann. Aber auch eine Coil-Entfernung kann sich bei Abschwemmung in sehr kleine Gefäße als schwierig bis unmöglich darstellen.

Eine Abschwemmung des Verschlusssystems ist gleichfalls für den Hund beschrieben, wobei es sich hier, mit Ausnahme eines ADO's²¹¹, ausschließlich um Coils handelte^{41,70,140,146,218}. Im Falle einer Coil-Abschwemmung wurde zum Teil eine Entfernung vorgenommen^{70,140,146}, insbesondere bei einer Embolisation in die Aorta. Zum Teil verblieben die Spiralen aber auch an Ort und Stelle^{146,190}. Nach einer pulmonalen Abschwemmung führte dies einer Studie zufolge nicht zu einer Beeinträchtigung der Patienten¹⁹⁰.

2.3.4.5.2 Rhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen zählen zu den häufigsten Komplikationen im Rahmen eines Herzkathetereingriffes und sind sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin beschrieben. Als häufigste Ursache für atriale aber auch ventrikuläre Extrasystolen oder transiente Tachykardien sind Kontakte der verwendeten Katheter mit dem empfindlichen Endokardium zu nennen. Als besonders sensible Lokalisation stellt sich die rechte Ausflussbahn dar. In der Regel handelt es sich hierbei nur um kurzfristige Rhythmusstörungen, es besteht aber auch die Möglichkeit, dass sich schwerwiegende Veränderungen, insbesondere Kammerflimmern anschließen können²³¹. Insbesondere werden schwerwiegende Rhythmusstörungen für Systeme wie den ADO beschrieben, bei denen die Notwendigkeit besteht, eine großlumige Schleuse durch den rechten Ausflusstrakt platzieren zu müssen^{82,211}.

2.3.4.5.3 Stenose der linken Pulmonalarterie oder der Aorta

Eine Stenosierung des linken Pulmonalarterienhauptastes kann sich nach der Implantation eines, insbesondere aber nach Applikation mehrerer Verschlusssysteme ausbilden. Insbesondere wird dies nach der Implantation multipler Coils oder der Implantation eines ROS gesehen^{7,73,156}. Schwerwiegende Einengungen sind i.d.R. nicht zu verzeichnen.

Eine Einengung im Bereich der Aorta descendens wurde nach Implantation eines großen ROS oder eines ADO's beobachtet^{63,160}. Zum Teil verschwanden diese

Verengungen wieder bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungen¹⁶⁰. Schwere Einengungen dagegen mussten durch chirurgische Entfernung des Implantates behandelt werden⁶³.

2.3.4.5.4 Blutungen

Blutungen im Anschluss an eine interventionelle Therapie stellen insbesondere ein Problem der Veterinärmedizin dar. Als Ausgangsort hierfür wird in verschiedenen Studien die Arteria femoralis beschrieben^{83,146,242}. Eine Ligatur dieses Gefäßes im Anschluss an einen interventionellen Eingriff wird als potentielle Vermeidungsstrategie empfohlen²¹⁸.

2.3.4.5.5 Hämolyse

Eine Hämolyse nach interventioneller Therapie ist Folge eines noch bestehenden Restshunts. Ursache ist eine mechanische Zerstörung der Erythrozyten. Die Hämolyse ist abhängig von der Flussdynamik des verbliebenen Restshunts²³⁷ und wird bestimmt durch die Geschwindigkeit des Restshunts (abhängig von dem Durchmesser des Shunts und der bestehenden Druckdifferenz), der Verwirbelung im Ductus (verursacht durch die Form und die Beschaffenheit) und die Anzahl der verbliebenen Restshunts.

Eine mechanische Hämolyse wird in der Humanmedizin im Falle einer Coil-Implantation^{204,235,239} häufiger beschrieben als nach der Verwendung anderer Verschlussysteme wie dem ADO⁶³ oder dem ROS^{6,173}. Insbesondere bei Anwendung der multiple Coil-Technik steigt dieses Risiko²³⁷. Zur Vermeidung dieser Komplikation wird zum Teil propagiert, den Eingriff erst im Falle eines kompletten Verschlusses zu beenden²⁴⁹.

Beim Hund wurde das Problem der mechanischen Hämolyse in Einzelfällen beobachtet^{41,243}.

2.4 Langzeitkontrollen

In der Humanmedizin existieren für verschiedene Verschlusssysteme, insbesondere für die am häufigsten verwendeten Systeme, wie freie und ablösbare Coils, Rashkind Doppelschirmchen System und Amplatzer Duct Occluder, klinische und sonographische Langzeitkontrollen^{6,67,86,106,142,228,237}. Ziel dieser Untersuchungen ist es, die Effektivität eines interventionellen Systems im Laufe der folgenden Monate bzw. Jahre zu quantifizieren. Hierbei wird besonderes Augenmerk auf fortschreitende Verschlussraten sowie mögliche Rekanalisierungen gelegt^{86,203,229}. Eine genaue Definition der möglichen Ereignisse stellt die Grundlage jeder dieser Untersuchungen dar^{86,106,203}.

Klinische und sonographische Folgeuntersuchungen im Anschluss an eine kausale PDA-Therapie, sowohl chirurgischer^{47,47,69,69,149,149,211,211,223,223,240,240,242,242} als auch interventioneller^{47,69,149,211,223,240,242} Natur, liegen in der Veterinärmedizin bisher nur in sehr begrenztem Umfang und Zeitraum vor^{47,69,149,211,223,240,242}.

2.4.1 Auskultatorische Beurteilung

In der Humanmedizin zählt die klinische Untersuchung mit Detektion eines eventuell vorhandenen Herzgeräusches immer noch zum Standard der Diagnostik eines PDA. In den Kontrollstudien nach chirurgischer oder interventioneller Therapie spielt die Beurteilung eines Herzgeräusches angesichts der Möglichkeit des Herzultraschalls nur noch eine untergeordnete Rolle^{49,66,86}.

Eine entsprechende Beurteilung der Wertigkeit des Auskultationsbefundes in der Veterinärmedizin ist schwierig, da die größeren Studien zum chirurgischen Verschluss aus einer Zeit stammen, in der noch kein Ultraschall zur Verfügung stand. Unmittelbar nach dem Eingriff wird hierbei in 2-3% der Patienten ein Restshunt mittels Auskultation detektiert⁶². Langzeitstudien nach PDA-Verschluß stellen beim Hund eine Seltenheit dar. In der Auswertung des Auskultationbefundes stellt der Zeitpunkt des Herzgeräusches einen wesentlichen Punkt dar. So konnten MILLER und Mitarbeiter (1994)¹⁴⁹ bei einem sonographisch bewiesenen Restshunt in weniger als 10% der Fälle noch ein kontinuierliches Geräusch, dagegen bei weiteren 25% ein

rein systolisches Geräusch feststellen. In einer anderen Langzeitstudie²⁴⁰, die sowohl verschiedene chirurgische Methoden als auch interventionelle Verfahren einbezogen hat, konnte in 16% der Patienten noch ein kontinuierliches Geräusch festgestellt werden. Die zusätzlich gefundenen systolischen Geräusche (35%) wurden i.d.R der Mitralklappe zugeordnet. FRENCH und Mitarbeiter (2001)⁷⁰ verzeichneten nach Implantation von freien und ablösbaren Coils noch in 57% der Patienten ein kontinuierliches Geräusch. In den jüngeren Studien, die sich vor allem auf kathetergestützte Eingriffe beziehen, werden nur noch vereinzelt Informationen zur Auskultation angegeben und mehr Wert auf die Dopplersonographische Untersuchung gelegt^{84,211}.

2.4.2 Sonographische Beurteilung

In der Humanmedizin gilt die echokardiographische Untersuchung mit dem Farb-Doppler-Mapping als sehr sensitive Methode, um eine Persistenz des Ductusstromes nach Therapie darzustellen und bewerten zu können⁶. Verschiedene Untersucher beurteilen dabei die Farb-Dopplerechokardiographische Untersuchung sogar als sensitiver als die Angiographie^{115,203}.

Auch in der Tiermedizin ist die Farb-Doppler-Technik als sehr empfindlich anzusehen, da sie, wie oben bereits erwähnt, deutlich mehr Restshunts als die Auskultation aufdeckt¹⁴⁹. Ein Vergleich zur Angiographie wurde bisher nicht durchgeführt.

2.4.2.1 Methodik in der Humanmedizin

In der Mehrzahl der humanmedizinischen Arbeiten werden folgende oder ähnliche Definitionen für die Farb-Doppler-Untersuchung verwendet^{86,203}:

Vollständiger Verschluss: Kein Restshunt nachweisbar.

Spontaner Verschluss: Vollständiger Verschluss, bei Patienten mit zuvor noch bewiesenem Restshunt. Zum Teil wird dies auch als verzögerter Verschluss bezeichnet.

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

Bei der Farb-Doppler gestützten semiquantitativen Beurteilung des Restshunts sind verschiedene Klassifikationen zum Einsatz gekommen. DALVI und Mitarbeiter (1997)⁴⁸ beschreiben folgende Klassifikation:

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

2.4.2.2 Methodik in der Veterinärmedizin

Die rechts parasternale Anschallung im Querschnitt wird als beste Position für die Beurteilung des Restshuntes im Pulmonalarterienstamm beschrieben^{149,240}.

Die Begriffsbestimmungen (vollständiger Verschluss, Spontanverschluss, Rekanalisierung) werden in der Tiermedizin bisher nicht genau angegeben. Nur in einem Abstract⁴¹ wird auf eine solche Einteilung verwiesen.

Die Quantifizierung eines Restshunts erfolgt sehr unterschiedlich. BAHR und Mitarbeiter (2002)¹² geben folgendes Schema an:

Grad 0: kein Fluss nachweisbar

Grad 1: geringgradiger Fluss: Hierbei kann mittels Farb-Doppler ein kleiner fokaler Jet nachgewiesen werden, der die Pulmonalklappe aber nicht erreicht.

Grad 2: mittelgradiger Fluss: ein singulärer Jet, welcher i.d.R. an der Wand der Pulmonalarterie entlangfließt, erreicht die Pulmonalklappe, füllt aber insgesamt weniger als 50% des Gefäßes aus

Grad 3: hochgradiger Fluss: Hierbei kann ein kontinuierlicher, turbulenter Strom nachgewiesen werden, der die Pulmonalarterie vollständig ausfüllt.

VAN ISRAEL und Mitarbeiter (2003)²⁴⁰ dagegen quantifizierten den PDA Strom anhand der Fläche des Jets und seiner Weite am Ursprung in die Pulmonalarterie in 5 Grade (kein, minimal, gering, mäßig und schwer). Eine exaktere Beschreibung der Grade findet sich nicht.

3 Eigene Untersuchungen

Ziel dieser prospektiven Arbeit war es, zu überprüfen, ob der kleine (bis 2,5 mm) und mittelgroße (2,6 bis 4,0 mm) persistierende Ductus arteriosus beim Hund durch die transvenöse Applikation eines singulären ablösbaren Coils effektiv behandelt werden kann.

Neben der Beurteilung der Durchführbarkeit und der unmittelbaren hämodynamischen Veränderungen sollte in den Langzeituntersuchungen geprüft werden, ob es im Verlauf zu späten Spontanverschlüssen oder zu Rekanalisierungen kommen kann.

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Patientenauswahl

In die Studie aufgenommen wurden alle Hunde, die im Zeitraum von Juni 1996 bis Januar 1999 als Patienten in der Klinik für Kleintiere (Innere Medizin und Chirurgie) vorgestellt wurden und bei denen sonographisch ein persistierender Ductus arteriosus mit Links-Rechts-Shunt bewiesen werden konnte, insofern der angiographisch bestimmte Durchmesser des PDA an seiner engsten Stelle (minimaler PDA-Durchmesser) höchstens 4,0 mm betrug.

Weder das Vorliegen einer kongestiven Herzinsuffizienz (NYHA Grad 3 oder 4, n = 10), noch Vorhofflimmern (n = 2) waren ein Ausschlusskriterium. Insgesamt 28 Patienten wurden in die Studie aufgenommen.

Die Patienten verteilten sich auf 14 verschiedene Rassen. Die am häufigsten verzeichneten Rassen waren der Deutsche Schäferhund (n = 5), der Zwergschnauzer (n = 4) und der Polsky Owczarek Nizinny (n = 4). 18 Hunde waren weiblichen und 10 männlichen Geschlechts. Das mediane Alter betrug 5,8 Monate (Bereich 2,6 - 65,5 Monate) und das mediane Körpergewicht 5,5 kg (Bereich 1,5 - 35,0 kg).

Sofern klinisch erforderlich, wurden die Tiere zwischen der Diagnosestellung und dem Kathetereingriff mit β -Methyldigoxin^a (0,005 mg/kg KM 2x/d p.o.; n = 16), Furosemid^b (1,0 - 3,0 mg/kg KM 2-3x/d p.o.; n = 11) und/oder Ramipril^c (0,125 mg/kg KM 1x/d p.o.; n = 1) behandelt. Alle Hunde erhielten Amoxicillin mit Clavulansäure^d (15,0 - 20,0 mg/kg KM 2x/d i.v. oder p.o.) sieben Tage lang, beginnend mit dem Tag der Intervention.

3.1.2 Durchführung der Ductus Embolisation

3.1.2.1 Ablösbare PDA Coils

Im Rahmen dieser Arbeit kamen kommerziell erhältliche Coils^e aus Edelstahl zum Einsatz. Zur Verstärkung der thrombogenen Eigenschaften sind diese Coils mit feinen Polyesterfasern (Dacron[®]) besetzt (s. Abbildung 6). Der Implantationskatheters mußte ein Innenlumen von mindestens 0,038 inches aufweisen. Über ein am distalen Ende des Coils befindliches Gewinde erfolgt die Konnektierung an das Gewinde des Führungsdrahtes^f durch drei Umdrehungen im Uhrzeigersinn. Ein Mandrin („Seele“), der durch den Führungsdraht in die Spirale eingeführt wird, ermöglicht die Streckung des Coils und erleichtert das Vorführen des Coils durch den Implantationskatheter. Es standen Coils mit einem Windungsdurchmesser von 3, 5 bzw. 8 mm und einer Windungsanzahl von 3 bzw. 5 Windungen zur Verfügung.

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

^b Lasix, Hoechst, Frankfurt, Deutschland

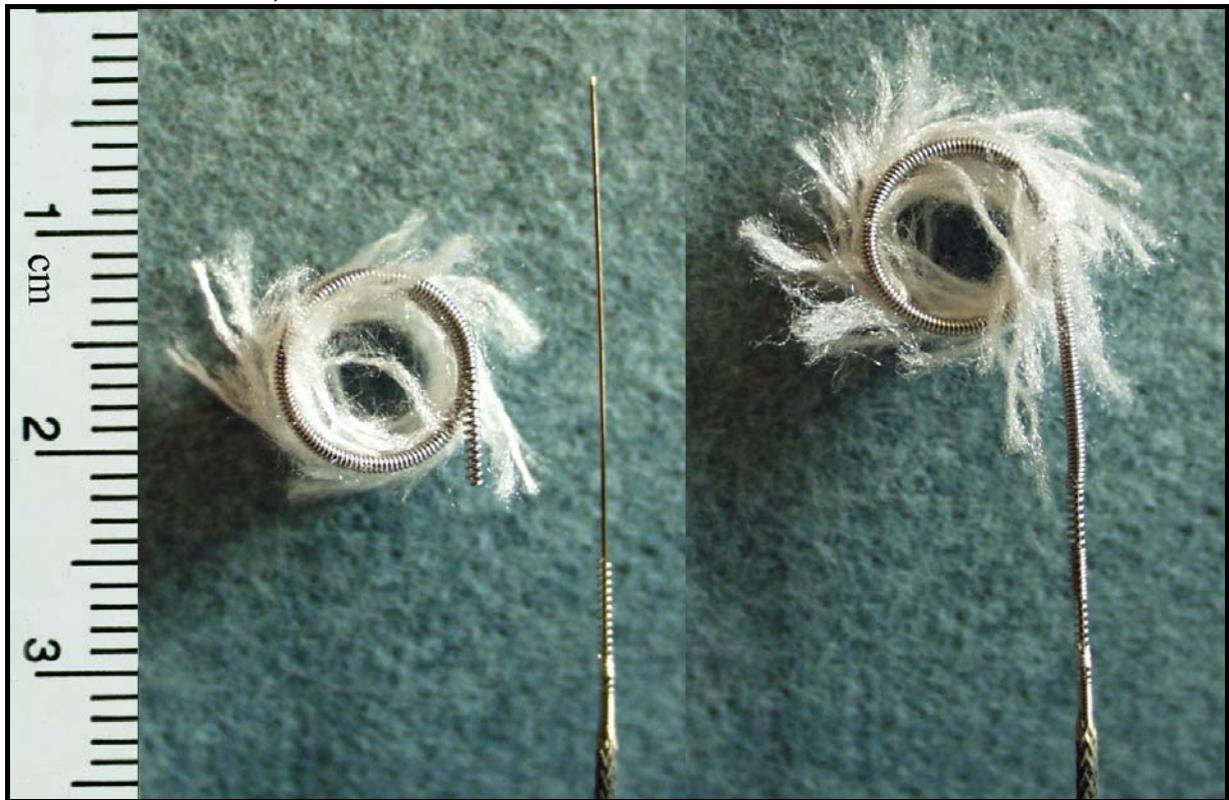
^c Delix, Hoechst, Frankfurt, Deutschland

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

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

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

Abbildung 6: Detachable Coil for PDA Closure mit Führungssystem:
links unkonnectiert, rechts in konnectiertem Zustand



3.1.2.2 Narkose und Patientenvorbereitung

Vor der interventionellen Therapie bestand eine Nahrungskarenz über mindestens 12 Stunden. Die Narkose wurde durch intravenöse Applikation einer Kombination aus Levomethadonhydrochlorid mit Fenpipramidhydrochlorid^g (0,5 mg/kg KM) und Diazepam^h (0,5 mg/kg KM) eingeleitet und mittels Inhalation von Isofluranⁱ (1,7 - 2,0%) in 100% Sauerstoff (n = 3) oder in einem Druckluft-Sauerstoffgemisch mit ca. 21% Sauerstoff (n = 25) aufrechterhalten.

^g Polamivet, Intervet, Unterschleissheim, Deutschland

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

ⁱ Forene, Abbot GmbH, Wiesbaden, Deutschland

3.1.2.3 Diagnostisches Vorgehen

Mittels eines automatischen Hochdruckinjektors und eines Pigtail-Katheters (3 – 5 F) wurden 1,0-1,2 ml/kg KM des Kontrastmittels Iothalamate meglumine^j innerhalb einer Sekunde in den kranialen Abschnitt der Aorta descendens injiziert. Die Dokumentation erfolgte auf Röntgenfilm (10 x 10 cm, 6 Bilder/sec.) und Videoband. Ein arterieller Zugang hierfür wurde bei den Patienten oberhalb eines Körpergewichtes von 3,0 kg über die Arteria brachialis (n = 22) oder die Arteria femoralis (n = 1) unter Verwendung eines 3 – 5 F Einführbesteckes und Anwendung der perkutaner Seldinger-Technik realisiert. Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 3,0 kg (n = 5) erfolgte die Platzierung des Pigtail-Katheters von der Vena femoralis ausgehend durch das rechte Herz, die Arteria pulmonalis und den PDA in die Aorta descendens. Zur Embolisation wurde bei allen Hunden ein 5 F-Einführbesteck perkutan in die rechte Vena femoralis eingebracht.

Die Erfassung des peripheren bzw. zentralen arteriellen Blutdruckes erfolgte mit end-offenen Kathetern bzw. Pigtail-Kathetern im Bereich der Arteria dorsalis pedis bzw. der Aorta descendens und Aorta ascendens. Die Messung der Druckwerte im Pulmonalarterienstamm erfolgten unter Verwendung eines endoffenen 5 F-Wedge Katheters.

3.1.2.4 Coil-Embolisation

Ausgehend von der rechten Vena femoralis wurde ein 5 F-Katheter (0.042^l oder 0.050^m Inches Innendurchmesser) im Pulmonalarterienstamm unmittelbar unterhalb der PDA-Mündung platziert. Danach erfolgte die Passage des PDA mit einem 0.038 Inches geraden Führungsdraht mit flexibler Spitze. Über diesen, sich in der Aorta befindlichen Draht konnte anschließend der endoffene Katheter bis in die Aorta

^j Conray 70, Mallinckrodt Hennef, Hennef Sieg, Deutschland

^l für die ersten drei Patienten: HNB5.0-NT-100-PW-NS-MPA, COOK Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland

^m für die weiteren Patienten: HN5.0-NT-100-PW-NS-MPA, COOK Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland

descendens vorgeführt werden. Anschließend wurde der Führungsdraht entfernt und ein ablösbarer Coil mit einem Durchmesser, der mindestens dem Zweifachen des minimalen Ductusdurchmessers entsprach, ausgewählt. Das Gewinde am Ende des Coils wurde um drei Umdrehungen an das Gewinde des Applikationsdrahtes konnektiert. Der durch die vorgeschobene Seele des Führungsdrahtes begradigte Coil konnte nun in den Katheter eingebracht und vorgeführt werden. Beim Erreichen der Katheterspitze wurde die Seele stückweise zurückgezogen, 2 - 3 Windungen des Coils aus dem Katheter in die Aorta descendens freigegeben und der Katheter mit dem Coil an seiner Spitze in die PDA-Ampulle zurückgezogen. Hier erfolgte die Freisetzung weiterer Windungen, wobei $\frac{1}{2}$ - 1 Windung im Katheter verblieb. Beim Zurückziehen des Katheters in den Pulmonalarterienstamm wurde der Coil durch das Nachschieben des Führungsdrahtes in seiner Position gehalten. Kurz vor dem Ablösen des Coils sicherte leichter Zug am Führungsdraht den festen Sitz des Coils, ggf. musste seine Lage korrigiert werden. Die letzte $\frac{1}{2}$ - 1 Windung wurde im Pulmonalarterienstamm freigegeben und der Coil durch Drehen des Führdrahtes abgelöst. Unabhängig vom Grad des Restshunts wurde immer nur ein einziger Coil implantiert.

3.1.2.5 Kontrollmessungen und postoperative Überwachung

Etwa fünfzehn Minuten nach der Coil-Applikation erfolgte eine Kontrolle der Blutdruckwerte, der Sauerstoffsättigungen im Blut und eine Angiographie in gleicher Weise wie vor der Embolisation. Bei den 5 Hunden ohne arteriellen Gefäßzugang musste auf die Kontrollangiographie verzichtet werden. Nach Entfernung der Katheter und Einführbestecke wurden die Punktionsstellen der Vena femoralis für 15 Minuten ausschließlich manuell komprimiert und die der Arterie zusätzlich mit einem Druckverband für ca. 12 Stunden versorgt. Die Patienten blieben 6 - 12 Stunden unter kontinuierlicher EKG- und Blutdrucküberwachung. Innerhalb der ersten 3 Tage nach dem Eingriff wurde eine biplane röntgenologische Kontrolle der Coil-Position durchgeführt, außerdem wurde in diesem Zeitraum auf das Auftreten einer Hämoglobinurie geachtet.

3.1.2.6 Langzeitkontrollen

Die nichtinvasiven Kontrolluntersuchungen beinhalteten die Beurteilung des klinischen Status der Patienten, eine Herzauskultation und eine Farb-Dopplerechokardiographische Untersuchung innerhalb der ersten 3 Tage nach dem Eingriff. Die gleichen Untersuchungen wurden den Besitzern als Langzeitkontrollen nach 3, 12 und 24 Monaten und dann alle 2 Jahre empfohlen.

3.1.2.7 Datenerhebung

Beurteilung der Herzinsuffizienz

Die Beurteilung des klinischen Herzinsuffizienzstadiums erfolgte nach dem modifizierten NYHA-Score⁵⁷.

Erhebung invasiver Daten

Während der gesamten Herzkatheteruntersuchung wurden EKG, Herzfrequenz und Blutdruckwerte auf einem Monitor dargestellt und die zugehörigen Kurven auf einem Mehrkanalschreiber aufgezeichnet.

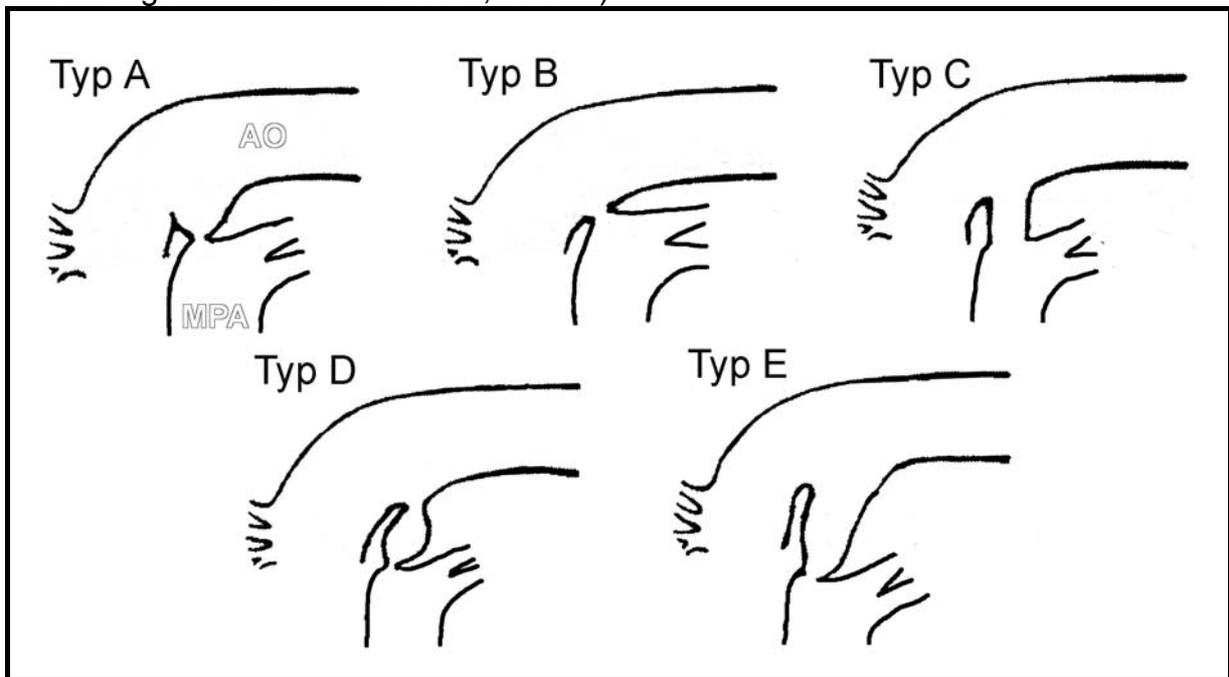
Die Klassifizierung des Shunt-Grades in der Angiographie erfolgte nach folgendem Schema (in Anlehnung an LLOYD et al., 1993¹³⁵):

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

Die Form des PDA in der Angiographie wurde nach einer humanmedizinischen Klassifizierung¹²⁴ in die folgenden Gruppen eingestuft (s. Abbildung 7):

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

Abbildung 7: Einteilung der PDA-Morphologie in der lateralen Angiographie (in Anlehnung an KRICHENKO et al., 1989¹²⁴)

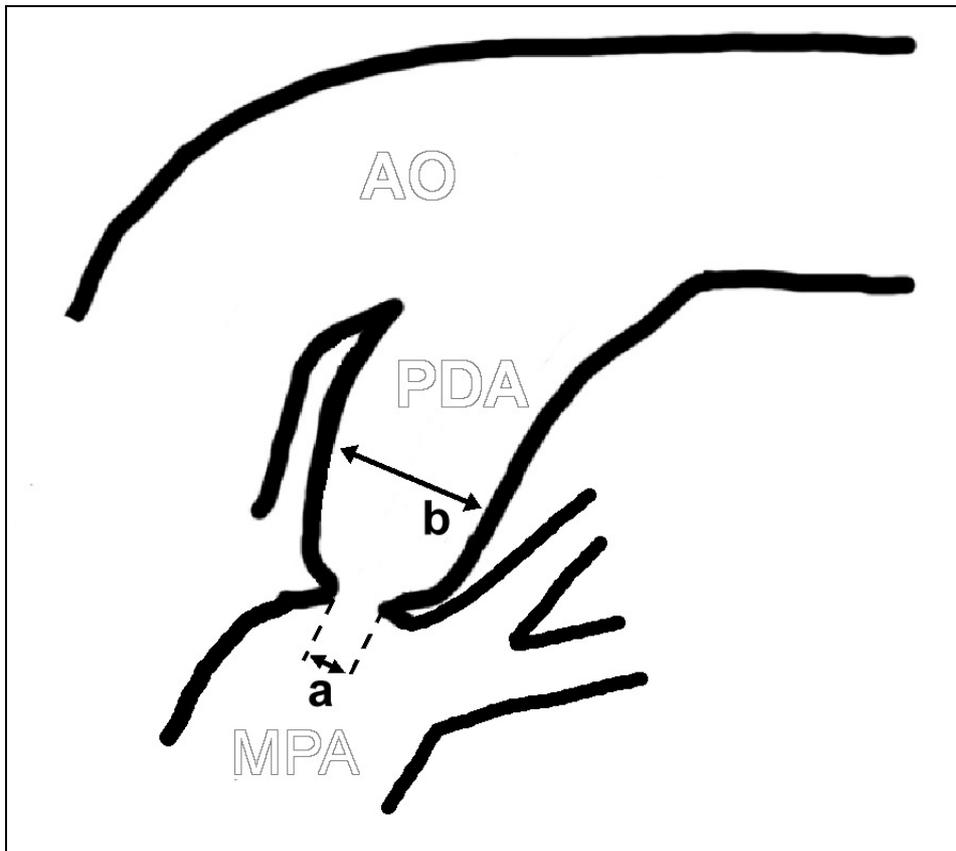


AO = Aorta; MPA = Pulmonalarterienstamm

Die Messung des minimalen PDA-Durchmessers wurde in der frühen Phase der Angiographie an seiner engsten Stelle vorgenommen. Anhand dieser Messwerte erfolgte die Einteilung der Patienten in die Gruppe A, des kleinen PDA ($\leq 2,5$ mm), bzw. in Gruppe B, des mittelgroßen PDA (2,6 – 4,0 mm). Gleichzeitig wurde die Breite der PDA-Ampulle gemessen (s. Abbildung 8).

Durch den Vergleich zu einem Röntgenlineal auf dem Tisch unter dem Patienten wurde der Vergrößerungseffekt der Röntgenanlage korrigiert.

Abbildung 8: Skizzenzeichnung des PDA mit den durchgeführten Messungen



AO = Aorta, PDA = persistierender Ductus arteriosus, MPA = Pulmonalarterienstamm, a = minimaler PDA-Durchmesser, b = Durchmesser der PDA-Ampulle

Definition verschiedener Erfolgsstufen

Die Fixierung des Coils im PDA wurde als **Implantations-Erfolg** definiert¹³⁵. Als **klinischer Erfolg** war die Abwesenheit eines kontinuierlichen Herzgeräusches im Bereich der Pulmonalarterienregion festgelegt¹⁷⁷. Als **kompletter Verschluss** wurde definiert, wenn in der transthorakalen Farb-Dopplerechokardiographie kein Fluss mehr durch den PDA detektierbar war¹⁷⁷.

Definition sofortiger bzw. spontaner Verschluss und Rekanalisation

Der Doppler-echokardiographische Nachweis eines kompletten Verschlusses bei der ersten Ultraschalluntersuchung nach dem Eingriff wurde als **sofortiger Verschluss** und der Nachweis erst bei einer späteren Ultraschalluntersuchung als **Spontanverschluss** definiert⁸⁶.

Eine **Rekanalisierung** wurde befundet, wenn nach einem kompletten Verschluss erneut ein Doppler-echokardiographisch feststellbarer Restshunt auftrat²⁰³.

Einteilung der Shuntgrade

Der Grad des Links-Rechts-Shunts wurde in der Farb-Dopplerechokardiographie wie folgt eingestuft (in Anlehnung an die Abbildungen von Swensson und Mitarbeiter, 1986²²²):

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

3.1.3 Statistische Untersuchungen

Die Daten wurden auf Normalverteilung getestet (Kolmogorow-Smirnov Test). Unabhängig davon wurden sie zur Vergleichbarkeit mit anderen Studien als Wertebereich, Median und Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Alle statistischen Kalkulationen erfolgten mit statistischen Softwareprogrammen (BMDPⁿ oder GraphPad Prism^o). Der Wilcoxon Matched Pairs Signed Rank kam zur Anwendung, um die Unterschiede der kardiovaskulären Parameter im Verlauf der Therapie bzw. zwischen der Gruppe A und Gruppe B auszuwerten. Die Langzeitverschlussraten wurden mittels Kaplan-Meier Methode beurteilt. Der Unterschied zwischen den Patienten mit einem kleinen PDA (Gruppe A) bzw. einem mittelgroßen PDA (Gruppe B) wurde mit dem Log Ranktest auf Signifikanz geprüft. Ein p-Wert $\leq 0,05$ galt als statistisch signifikant.

ⁿ Release 7.0, Statistical Solutions, Cork, Ireland

^o Version 3.0, GraphPad Software, Inc., San Diego, USA

3.1.4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Angiographie und der hämodynamischen Messungen werden nachfolgend getrennt von den Befunden der nichtinvasiven Kontrolluntersuchungen beschrieben.

3.1.4.1 Angiographie, hämodynamische Daten und Embolisation

Die klinisch relevanten Einzeldaten der Patienten (Alter, Körpergewicht, PDA-Typ, minimaler PDA-Durchmesser, Art des Coils, Gruppenzuordnung) und die zugehörigen statistischen Berechnungswerte sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 3: Einzeldaten der 28 Hunde mit einem PDA ($\leq 4,0$ mm) vor und 15 Minuten nach der Embolisation mit einem singulären ablösbaren Coil

Patienten-Nr.	Alter (Monate)	Gewicht (kg)	PDA Typ	PDA (mm)		Shunt Grad	
				Min. Durchmesser	Amp. Durchmesser	vor	nach
1	5,6	10,5	A	3,4	8,3	4	3
2	11,6	1,9	A	2,9	6,8	4	nd
3	3,8	12,0	E	3,0	8,0	3	1
4	3,6	6,0	A	3,4	8,0	4	2
5	11,6	35,0	E	3,2	8,3	4	2
6	4,6	10,0	E	3,3	8,0	3	2
7	3,8	2,5	E	2,9	7,5	3	nd
8	3,9	5,0	E	1,8	5,0	3	0
9	7,3	5,5	A	3,6	7,5	3	1
10	4,6	2,9	A	3,6	9,8	4	nd
11	9,0	17,0	E	3,3	7,9	3	2
12	65,5	19,0	E	1,7	6,8	2	0
13	2,6	1,5	E	1,8	4,7	3	nd
14	5,7	7,0	E	3,4	8,8	4	0
15	22,6	11,5	E	3,3	6,7	4	2
16	3,3	9,0	E	3,1	6,3	4	1
17	14,4	5,0	A	2,2	6,5	3	0
18	18,2	10,8	E	1,8	4,9	4	0
19	28,3	4,0	E	2,8	6,2	3	2
20	18,6	5,3	A	1,7	3,9	4	0
21	5,6	5,0	E	2,2	5,9	4	0
22	3,8	4,8	E	1,5	4,6	4	0
23	3,8	5,2	E	2,0	5,2	4	0
24	5,8	5,5	E	2,2	6,3	4	0
25	27,8	20,5	D	2,7	7,2	3	0
26	14,9	2,7	E	2,8	5,6	4	nd
27	3,0	3,8	E	2,4	6,1	4	0
28	61,2	7,7	E	2,0	5,5	4	0
Normalverteilung	Ja	Ja		Ja	Ja	Nein	Nein
Bereich	2,6–65,5	1,5-35		1,5–3,6	3,9-9,8	2-4	0-3
Median	5,75	5,5		2,8	6,6	4	0
MW	13,38	8,45		2,64	6,65	3,6	0,8
SD	15,99	7,19		0,68	1,44	0,6	1,0

nd = nicht durchgeführt

Tabelle 4: Zusammenfassung der hämodynamischen Veränderungen vor und 15 Minuten nach der Embolisation eines PDA ($\leq 4,0$ mm) bei 28 Hunden mit einem singulären ablösbaren Coil

Parameter		Bereich	Median	MW	SD	Differenz vor - nach n; p	Normal-Verteilung
Shunt-Grad	Vor	2 - 4	4	3,6	0,6	23; < 0,0001	Nein
	Nach	0 - 3	0	0,8	1,0		Nein
MPA-s (mmHg)	Vor	16 - 61	28	31,3	10,5	27; < 0,0001	Ja
	Nach	12 - 44	23	23,2	6,1		Ja
MPA-d (mmHg)	Vor	4 - 28	12	13,1	5,5	27; < 0,0001	Ja
	Nach	3 - 14	7	7,7	2,5		Ja
Arteriell-s (mmHg)	Vor	74 - 180	134	124,9	27,6	22; 0,0792	Ja
	Nach	72 - 180	120,5	120,8	32,4		Ja
Arteriell-d (mmHg)	Vor	26 - 71	43	43,6	10,2	22; < 0,0001	Ja
	Nach	36 - 104	53,5	59,0	16,5		Ja
HF (Schläge/min)	Vor	72 - 166	123,5	117,3	26,3	28; < 0,0003	Ja
	Nach	63 - 155	102	103,8	26,3		Ja

MPA-s = systolischer Blutdruck im Pulmonalarterienstamm; MPA-d = diastolischer Blutdruck im Pulmonalarterienstamm; Arteriell-s = systolischer arterieller Blutdruck; Arteriell-d = diastolischer arterieller Blutdruck; HF = Herzfrequenz

Ausgangsbefunde

In der Angiographie konnte bei 20/28 (71%) Hunden ein Typ E und bei 7/28 (25%) Patienten ein Typ A dokumentiert werden. Lediglich ein Hund (4%) wies einen PDA mit zwei Engstellen (Typ D) auf.

Der Mittelwert des minimalen PDA-Durchmessers betrug $2,64 \pm 0,68$ mm (Median 2,8; Bereich 1,5 - 3,6 mm). Bei 12/28 (43%) Tieren war der minimale PDA-Durchmesser $\leq 2,5$ mm (Median 1,9; Bereich 1,5 – 2,4 mm) und wurde somit der Gruppe A (kleiner PDA) zugeordnet. Die restlichen 16 Patienten (57%) zeigten einem minimalen PDA-Durchmesser zwischen 2,6 und 4,0 mm (Median 3,25; Bereich 2,7 – 3,6) und kamen somit in die Gruppe B (mittelgroßer PDA). Die PDA-Ampulle hatte einen mittleren Durchmesser von $6,65 \pm 1,44$ mm (Median 6,6; Bereich 3,9 – 9,8 mm)

Bei 17 Hunden betrug der Shunt in der Angiographie vor der Embolisation Grad 4, bei 10 Tieren Grad 3 und bei einem Hund Grad 2. Der Shuntgrad in Gruppe A (Bereich 2 – 4, Median 4) war nicht signifikant ($p = 0,9262$) unterschiedlich zur Gruppe B (Bereich 3 – 4, Median 4).

Vor Beginn der Therapie zeigten einige Hunde einen systolischen (> 30 mm Hg, $n = 8$), keiner jedoch einen diastolischen (> 15 mm Hg) pulmonalen Hochdruck.

PDA-Embolisation

Bei allen Hunden war die Fixierung eines singulären Coils im PDA möglich. Somit betrug der Implantationserfolg 100%. Die 12 Hunde der Gruppe A erhielten einen Coil mit 5 mm Windungsdurchmesser und 3 ($n = 2$) bzw. 5 Windungen ($n = 10$). Die 16 Hunde der Gruppe B wurden mit einem Coil von 8 mm Windungsdurchmesser und 5 Windungen behandelt. Bei einem dieser Hunde (Nr. 25) mit einer pulmonal gelegenen Engstelle von 2,7 mm wurde wegen einer relativ schmalen Ampulle (7,2 mm) zunächst ein Coil mit 5 mm Durchmesser und 5 Windungen implantiert.

Dieser dislozierte in die linke Pulmonalarterie und wurde mit einer Fangschlinge^P geborgen. Die nachfolgende Implantation eines 8 mm Coils mit 5 Windungen verlief ohne Probleme.

Veränderung des angiographischen Shunt-Grades

Bei 23 Patienten mit einem arteriellen Gefäßzugang konnte 15 Minuten nach der Coil-Implantation eine Kontrollangiographie durchgeführt werden. Die Position des Coils war in allen Fällen korrekt und der Medianwert des in der Angiographie ermittelten Shunt-Grades zeigte eine signifikante Reduktion ($p < 0,0001$; $n = 23$) von Grad 4 (Bereich 2 - 4) auf Grad 0 (Bereich 0 - 3).

Die Abbildung 9 zeigt exemplarisch die Angiographien eines Patienten mit einem mittelgroßen PDA zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Herzkathetereingriffes. Die Abbildung 10 stellt die Verteilung der verschiedenen angiographischen Shuntgrade auf Gruppe A und Gruppe B vor und nach der Embolisation dar.

^P Amplatz "Goose Neck" Microsnare Kit, Microvena Corporation, White Bear Lake, USA

Abbildung 9: Angiographien des Patienten Nr. 5

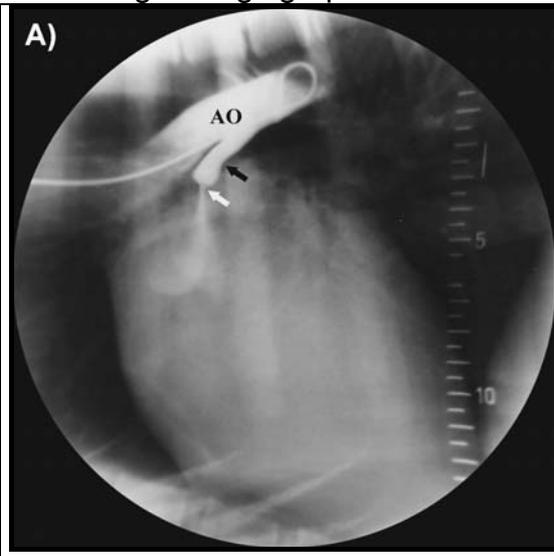
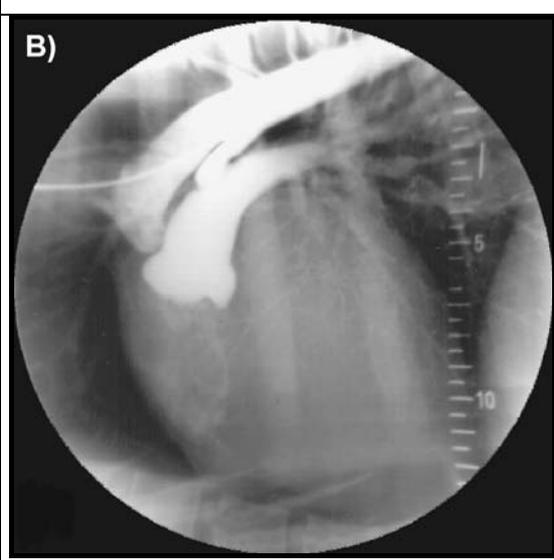
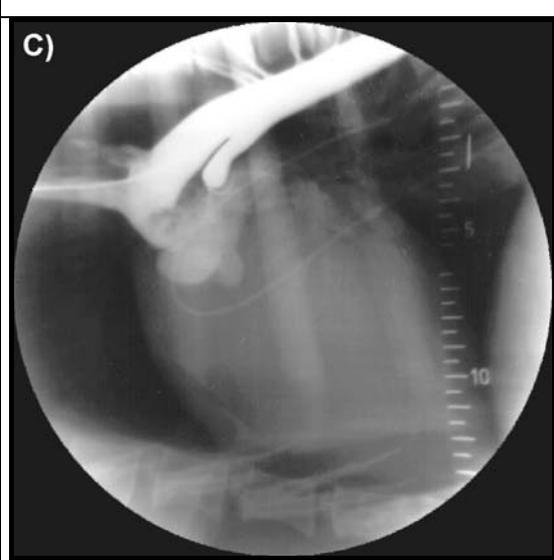
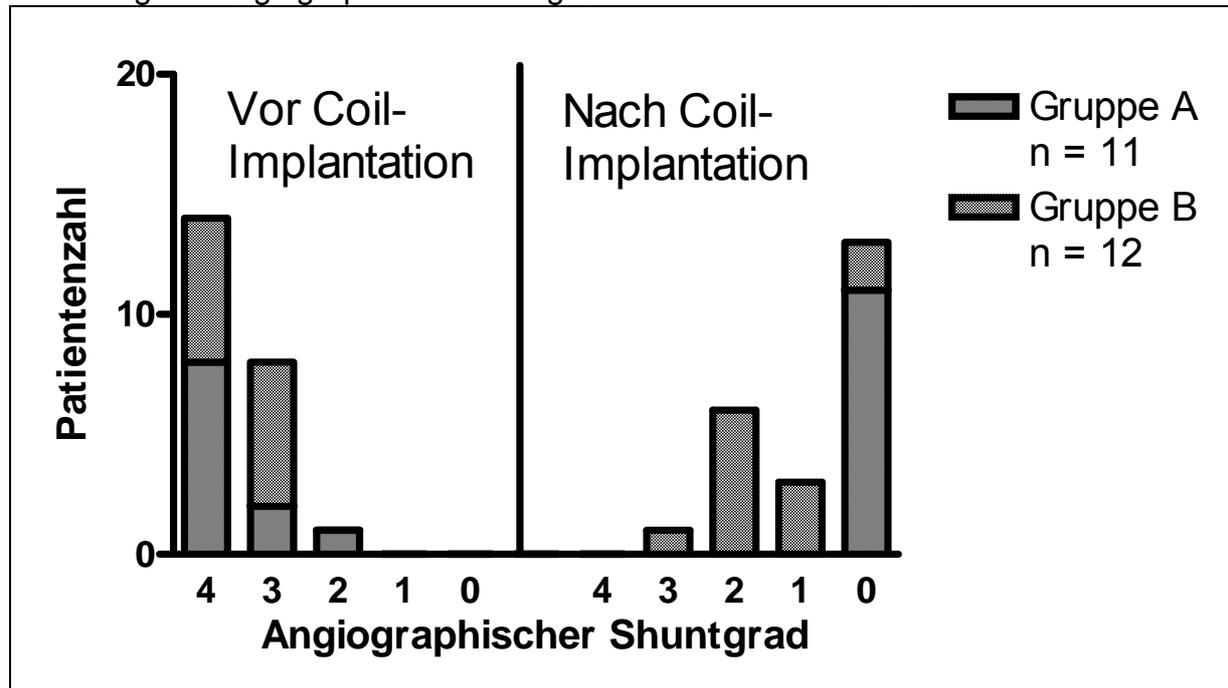
<p>A)</p> 	<p>Frühe Phase der Angiographie vor der Embolisation: Das Kontrastmittel färbt die Aorta descendens (AO) und den PDA (schwarzer Pfeil). Der Ductus hat eine lange konische Form (Typ E). An der Verbindung zum Pulmonalarterienstamm weist der Ductus eine Engstelle von etwa 3,2 mm (weißer Pfeil) auf.</p>
<p>B)</p> 	<p>Mittlere Phase der Angiographie vor der Embolisation: Der Pulmonalarterienstamm und die Pulmonalarterienäste sind intensiv mit Kontrastmittel gefärbt (Shuntgrad 4)</p>
<p>C)</p> 	<p>Mittlere Phase der Angiographie nach der Embolisation mit einem Coil von 8 mm Durchmesser und 5 Windungen: Die Aorta descendens und die PDA-Ampulle sind deutlich zu erkennen, aber nur eine kleine Menge an Kontrastmittel erreicht die Pulmonalklappen (Shuntgrad 2).</p>

Abbildung 10: Angiographische Shuntgrade vor und nach der Embolisation.



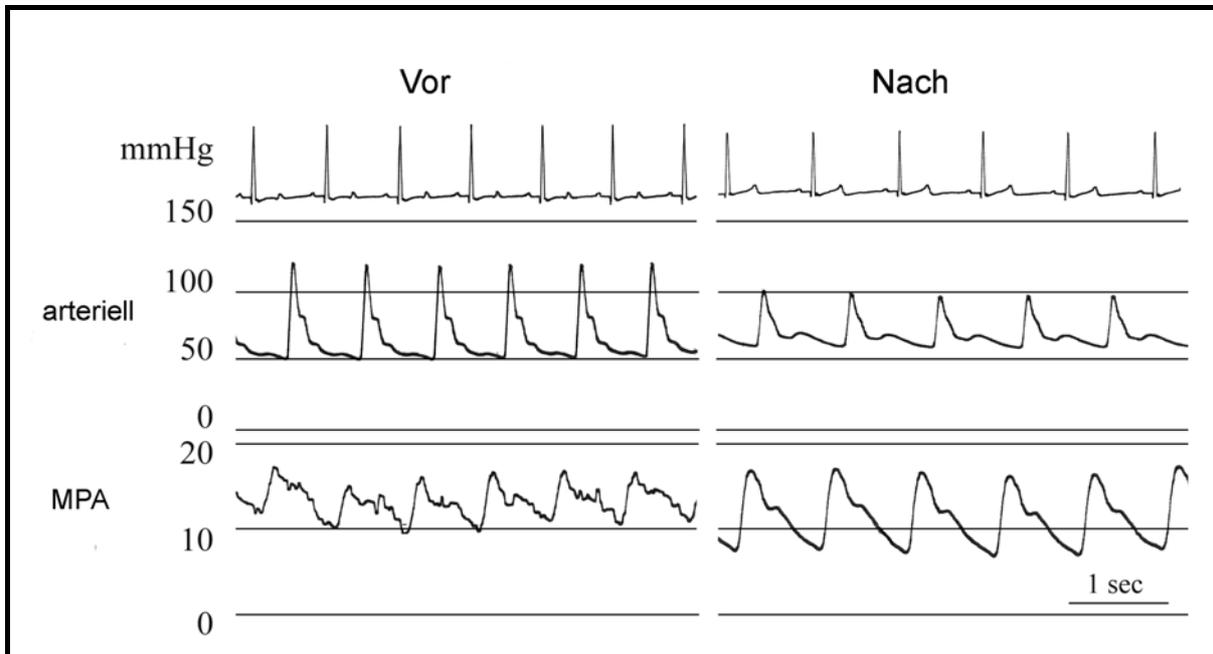
Gruppe A = Patienten mit PDA $\leq 2,5$ mm; Gruppe B = Patienten mit PDA 2,6 - 4,0 mm

Ein kompletter Verschluss des PDA (Grad 0) war bei 13/23 (57%) der Hunde zu verzeichnen. Alle 11/11 (100%) Hunde der Gruppe A zeigten einen vollständigen Verschluss, im Gegensatz zu nur 2/12 (17%) der Hunde der Gruppe B. Die übrigen Hunde aus Gruppe B zeigten ein Restshunt Grad 1 (n = 3; 25%), Grad 2 (n = 6; 50%) oder Grad 3 (n = 1; 8%).

Blutdruckveränderungen

Die Blutdruckmessungen konnten im Bereich des Pulmonalarterienstammes (MPA) bei 27, peripher arteriell bei 22 und die Herzfrequenzmessungen bei allen 28 Patienten ausgewertet werden (siehe Tabelle 4). Der diastolische arterielle Blutdruck stieg nach der Embolisation des PDA signifikant an. Zum gleichen Zeitpunkt fielen der systolische und diastolische Blutdruck im Pulmonalarterienstamm sowie die Herzfrequenz signifikant ab. Ein Beispiel für die Veränderung ist in Abbildung 11 gezeigt.

Abbildung 11 : Elektrokardiogramm, arterieller und pulmonaler Blutdruck vor und 15 Minuten nach der Embolisation des PDA mit einem singulären ablösbaren Coil bei Patient Nr. 11



Vor der Embolisation ist die Druckkurve im Pulmonalarterienstamm (MPA) durch die Turbulenzen sehr unregelmäßig. Nach dem Verschluss ist die Kurve deutlich geglättet und vor allem der diastolische Wert erheblich niedriger. Außerdem kann ein Anstieg des diastolischen arteriellen Blutdruckes von 53 mm Hg auf 65 mm Hg beobachtet werden.

3.1.4.2 Komplikationen

Das Vorführen der Coils war bei dem anfänglich verwendeten Katheter (Innenlumen 0,042 Inches) sehr schwierig. Vergleichbare Probleme traten bei dem später genutzten Katheter (Innenlumen 0,050 Inches) nicht mehr auf. Bei allen Patienten kam es während der Katheterisierung des rechten Ausflusstraktes zu kurzfristigen ventrikulären Arrhythmien, die aber ohne Medikamentenapplikation durch Änderung der Katheterposition zu beseitigen waren. Ein Fall einer pulmonalen Coil-Abschwemmung ist bereits oben beschrieben. In einem Fall (Nr. 7) kam es nach erfolgter Implantation zu einem deutlichen Herzfrequenzabfall unter 40 Schläge/Minute, der Patient wurde erfolgreich mit einer Atropininjektion behandelt. Der einzige Patient mit einer Punktion der Arteria femoralis entwickelte nach Kathetereingriff trotz des Druckverbandes eine Blutung in den Oberschenkel, die zu einem temporären neurologischen Ausfall dieser Gliedmaße führte. Diese Komplikation konnte mittels konservativer Maßnahmen (Druckverband und

Bluttransfusion) ausgeheilt werden. Einige Hunde entlasteten das rechte Vorderbein (Punktion der Arteria brachialis) für ein bis zwei Tage. Keiner der Hunde zeigte Anzeichen einer Hämolyse in den Tagen nach dem Kathetereingriff. Die Röntgenkontrolluntersuchung zeigte bei keinem der Hunde eine Veränderung der Coil-Position im Vergleich zur Lage am Ende des Kathetereingriffes.

3.1.4.3 Langzeitkontrolle des PDA-Verschlusses

Die Tabelle 5 zeigt eine nach den Behandlungsgruppen A und B geteilte Übersicht zu den durchgeführten Kontrolluntersuchungen mit Angabe des Zeitraumes, des Nachweises eines kontinuierlichen Herzgeräusches und des Farb-Dopplerechokardiographisch bestimmten Shuntgrades.

Tabelle 5: Übersicht zu den Kontrolluntersuchungen mit Angabe des Zeitraumes, des Vorhandensein eines kontinuierlichen Herzgeräusches und des Farb-Dopplerechokardiographisch bestimmten Shuntgrades

Patienten Nr.	Vor	Nach 1 bis 3 Tagen	Nach 2 bis 6 Mo	Nach 10 - 18 Mo	Nach 19 - 30 Mo	Nach 31 - 48 Mo	Nach >48 Mo
Gruppe A							
8	2*	0	0	0	0	nd	0
12	2*	0	nd	0	nd	0	nd
13	3*	1	0	nd	nd	nd	nd
17	3*	0	0	0	nd	nd	0
18	3*	0	0	nd	nd	nd	0
20	3*	0	nd	nd	nd	nd	nd
21	3*	0	0	nd	0	nd	nd
22	3*	0	nd	nd	0	nd	nd
23	3*	0	nd	0	0	nd	nd
24	3*	0	0	nd	nd	nd	nd
27	3*	0	nd	nd	0	nd	nd
28	3*	0	nd	nd	0	nd	nd
Gruppe B							
1	3*	1	1*	0	nd	nd	nd
2	2*	1	1	1	1	1	nd
3	3*	1	0	0	nd	nd	0
4	3*	0	0	nd	nd	nd	nd
5	3*	2	1	1	nd	nd	nd
6	3*	2*	2*	nd	nd	nd	nd
7	3*	2	2*	nd	nd	nd	nd
9	3*	0	0	nd	nd	0	nd
10	3*	2*	2	nd	nd	2	nd
11	2*	1	nd	nd	nd	3	nd
14	3*	0	0	nd	nd	0	0
15	3*	2	2	2*	2	0	0
16	3*	1	1	nd	2	nd	Nd
19	3*	3*	3	3	nd	3*	Nd
25	3*	0	0	0	0	0	0
26	3*	3	3	0	nd	nd	Nd

Mo = Monate; * = kontinuierliches Herzgeräusch; nd = nicht durchgeführt

Ausgangsbefunde

Vor der Coil-Applikation konnte bei allen 28 Patienten ein kontinuierliches Herzgeräusch und im Farb-Doppler ein retrograder, kontinuierlicher Ductusstrom in den Pulmonalarterienstamm nachgewiesen werden. Der Doppler-sonographisch bestimmte Shunt betrug bei 24 Patienten Grad 3 und bei 4 Patienten Grad 2.

Zahl und Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen

Bei der ersten Kontrolluntersuchung innerhalb von ein bis drei Tagen nach dem Herzkathetereingriff wurden alle Patienten untersucht. Zu den weiteren Kontrollen wurden nicht mehr alle Patienten vorgestellt: 3 Monate (2 - 6 Monate, n = 21), 12 Monate (10 - 18 Monate, n = 12), 2 Jahre (18 - 30 Monate, n = 10), 3 bis 4 Jahre (30 - 48 Monate n = 9), mehr als 4 Jahre (> 48 Monate, n = 7). Ursachen hierfür sind zum einen der Tod von vier Patienten, welcher in drei Fällen auf eine nichtkardiale Ursache und in einem Fall auf eine schwere Mitralklappeninsuffizienz trotz vollständigem PDA Verschluss zurückzuführen war. Der zweite Grund war eine fehlende Bereitschaft der Besitzer die Patienten zu einer weiteren Untersuchung vorzustellen, insbesondere wenn keine klinischen Symptome mehr auffällig waren. Der mediane Kontrolluntersuchungszeitraum betrug 792,5 Tage (Bereich 2 - 3248 Tage) und die mediane Anzahl an durchgeführten Nachuntersuchungen pro Patient belief sich auf 3 (Bereich 1 - 8).

Kompletter Verschluss

Die Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen die Kaplan-Meier Analysen zum Dopplerechokardiographisch festgestellten kompletten Verschluss sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Gruppe A und Gruppe B getrennt.

Abbildung 12: Kaplan-Meier Analyse des Doppler-sonographisch ermittelten kompletten Verschlusses für das gesamte Patientengut.

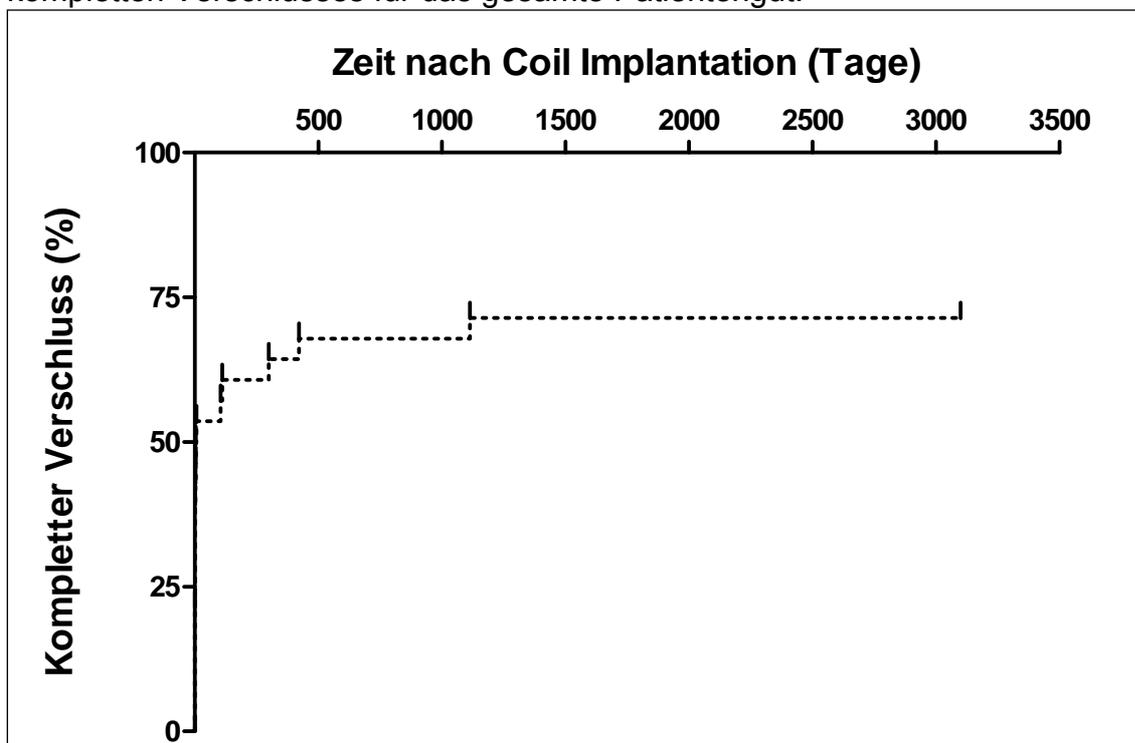
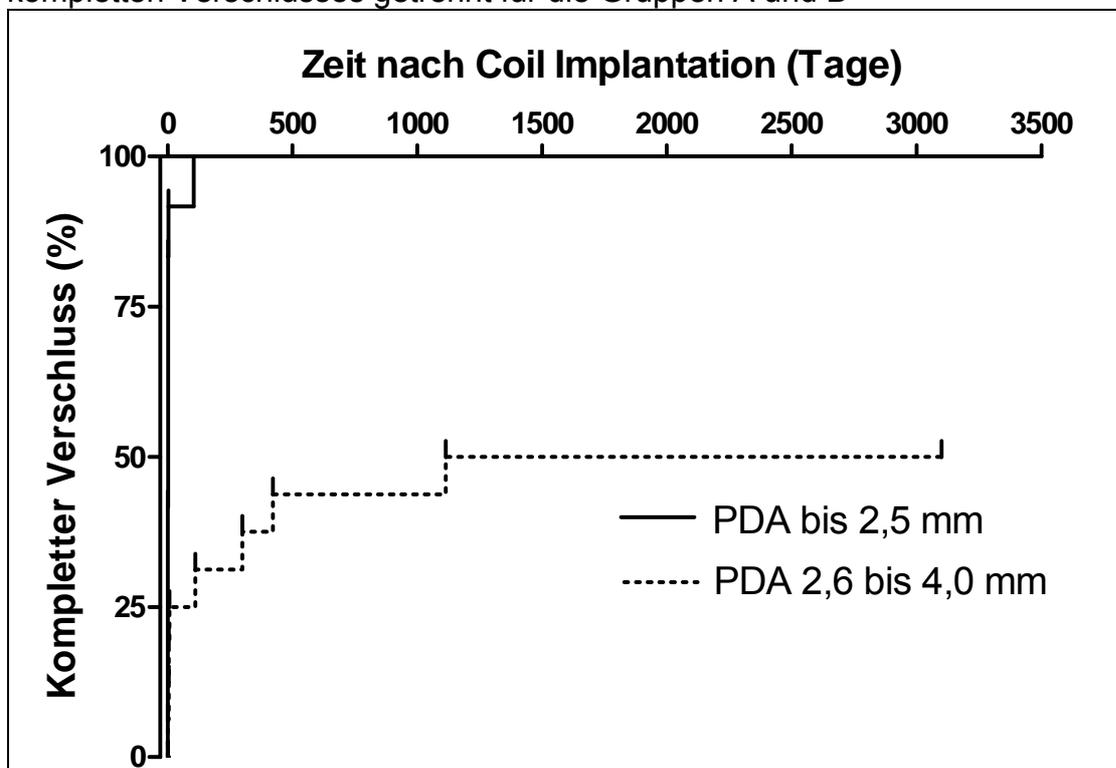


Abbildung 13: Kaplan-Meier Analyse des Doppler-sonographisch ermittelten kompletten Verschlusses getrennt für die Gruppen A und B

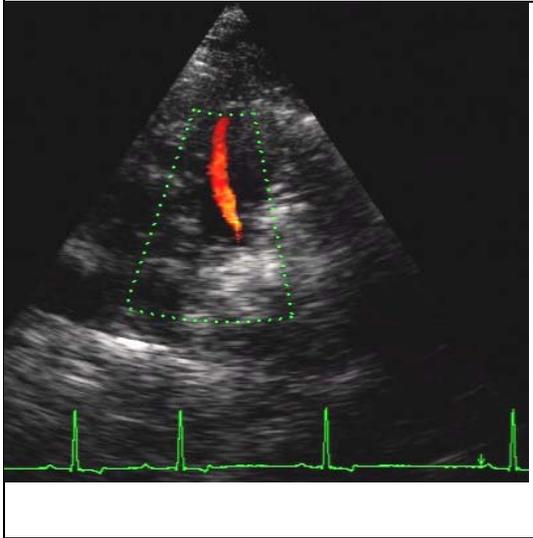
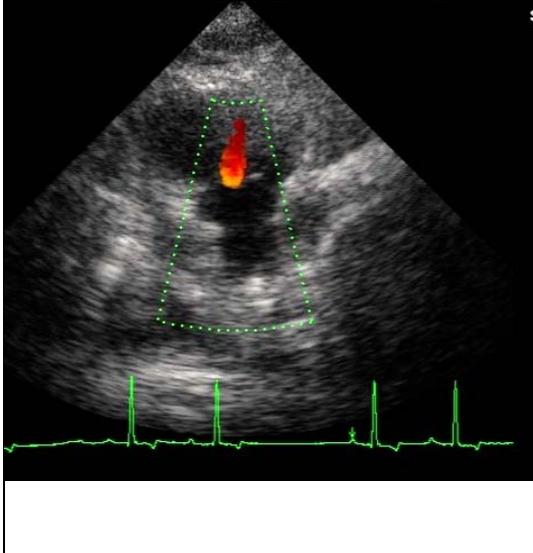


Bei der ersten Kontrolluntersuchung zeigte sich eine signifikante Reduktion ($p < 0,0001$) des Doppler-echokardiographisch bestimmten Shuntgrades von Median 3 (Bereich 2 - 3) auf Median 0 (Bereich 0 - 3). Insgesamt 15/28 (54%) Hunden wiesen einen sofortigen Komplettverschluss auf. Dieses war in der Gruppe A (kleiner PDA) mit 11/12 (92%) Patienten deutlich häufiger als in der Gruppe B (mittelgroßer PDA) mit 4/16 (25%) Patienten.

Insgesamt waren fünf Spontanverschlüsse nach im Median 300 Tagen (Bereich 105 - 1114 Tagen) zu verzeichnen. Dies war zum einen bei dem einzigen Hund mit Restshunt aus Gruppe A bei der Dreimonatsuntersuchung feststellbar. 4/12 Hunden mit ursprünglichen Restshunts aus Gruppe B zeigten einen Spontanverschluss nach im median von 361 Tagen (Bereich 111 - 1114 Tage). Die Abbildung 14 zeigt hierzu ein Beispiel mit progredienter Reduktion des Restshunts und Spontanverschluss nach 1114 Tagen.

Die übrigen acht Tiere dieser Gruppe behielten ihren Restshunt über einen Kontrollzeitraum von im Median 891 Tagen (60 - 1098 Tage). Durch die Spontanverschlüsse lag die Komplettverschlussrate am Ende der Studie in der Gesamtpopulation bei 71%, in der Gruppe A bei 100% und in der Gruppe B bei 50%. Der Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B im zeitlichen Verlauf des Komplettverschlusses war statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$).

Abbildung 14: Sonographische Nachuntersuchungen des Patienten Nr.15

	<p>3 Tage nach dem Eingriff: Systolischer, turbulenter Jet in den Pulmonalarterienstamm, der die Pulmonalklappe erreicht (Grad III).</p>
	<p>726 Tage nach der Intervention: Schmaler, laminarer Restshunt in der Diastole, der die Pulmonalklappe gerade nicht mehr erreicht (Grad II).</p>
	<p>1114 Tage nach der Coil-Implantation: Kein retrograder Strom durch den Ductus in der Diastole mehr darstellbar (Grad 0); lediglich eine geringgradige Pulmonalklappeninsuffizienz ist noch nachweisbar.</p>

Rekanalisation

Bei 16 Hunden wurden nach einem Doppler-echokardiographisch dokumentierten Kompletverschluss zwischen 1 und 7 (Median 2) Nachuntersuchungen durchgeführt. Der Nachuntersuchungszeitraum lag im Median bei 849,5 Tagen (Bereich 103 bis 3137 Tage). Bei keiner dieser Untersuchungen fand sich eine Rekanalisierung.

Bei zwei Hunden mit einem inkompletten Ductusverschluss konnte ein Anstieg des Doppler-echokardiographischen Shuntgrades (von Grad 1 auf Grad 2 innerhalb von 665 Tagen und von Grad 1 auf Grad 3 innerhalb von 1018 Tagen) ermittelt werden.

Klinischer Erfolg

Die Abbildung 15 und Abbildung 16 zeigen die Kaplan-Meier Analysen des auskultatorisch festgestellten klinischen Erfolges zum einen für die Gesamtpopulation, zum anderen für die Gruppe A und Gruppe B getrennt.

Abbildung 15: Kaplan-Meier Analyse des mittels Auskultation bestimmten klinischen Erfolges für das gesamte Patientengut.

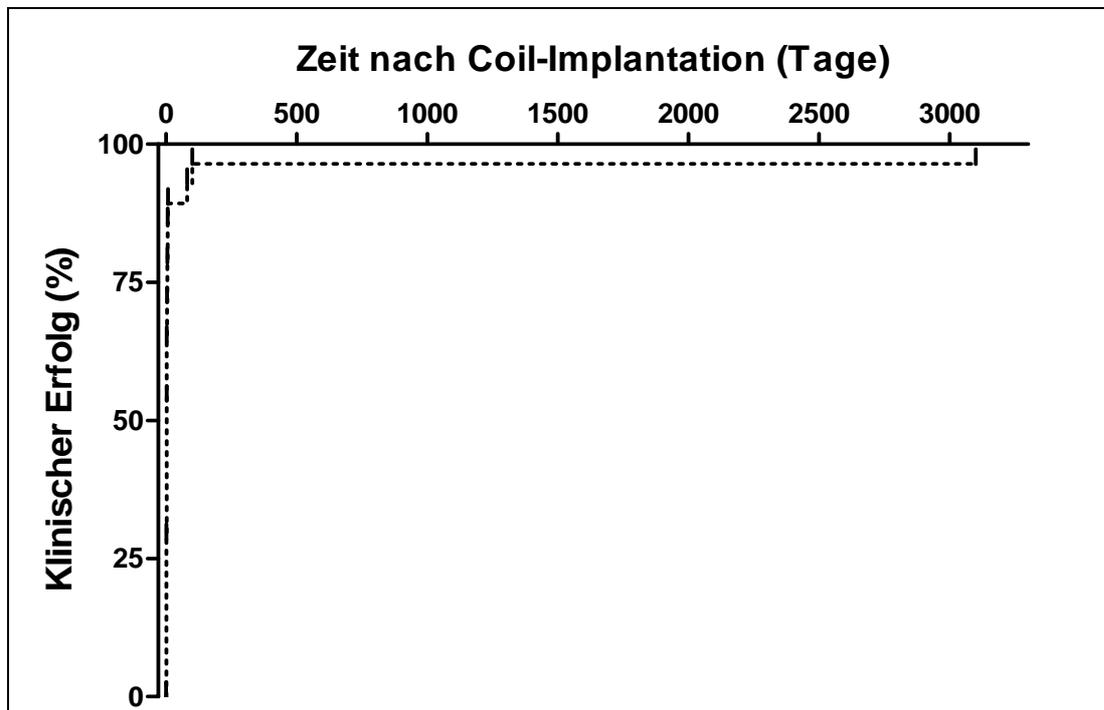
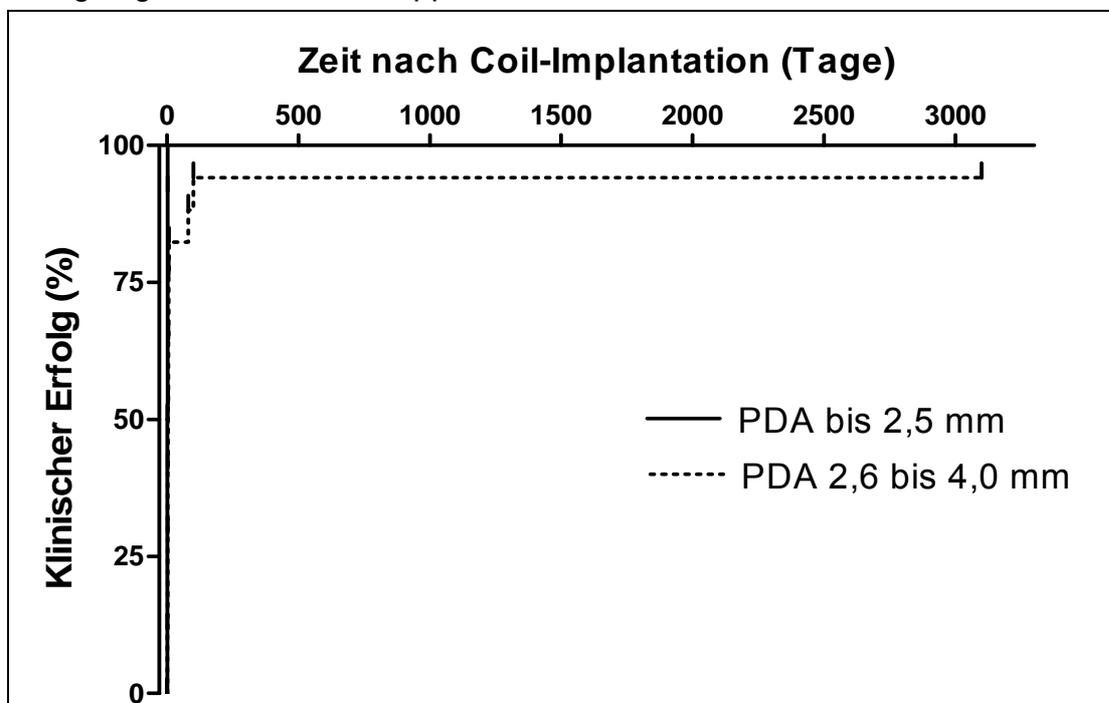


Abbildung 16: Kaplan-Meier Analyse des mittels Auskultation bestimmten klinischen Erfolges getrennt für die Gruppen A und B.



Bei der ersten Kontrolluntersuchung 1-3 Tage nach dem Eingriff wiesen insgesamt 25/28 (89%) Hunde kein kontinuierliches Herzgeräusch mehr auf und erfüllten somit die Definition des klinischen Erfolges. Dieses war in der Gruppe A (kleiner PDA) mit 12/12 Patienten deutlich häufiger als in der Gruppe B (mittelgroßer PDA) mit 13/16 Patienten. Bei 2 von 3 Tieren aus Gruppe B konnte bei der 3 Monatskontrolle ein Verschwinden des kontinuierlichen Geräusches belegt werden. Dadurch stieg die kumulative klinische Erfolgsrate bis zum Ende der Studie in der Gesamtpopulation auf 96% (Gruppe A = 100%, Gruppe B = 94%). Der Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B im zeitlichen Verlauf des klinischen Erfolges war statistisch hoch signifikant ($P = 0,0002$).

Bei insgesamt 5/16 Hunden aus Gruppe B mit einem klinischen Erfolg kam es zum Wiederauftreten eines kontinuierlichen Geräusches, welches in zwei Fällen dann auch wieder verschwand. Rechnet man alle Untersuchungen mit ein, so bestand zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bei 12/12 (100%) Hunden der Gruppe A und bei 12/16 (75%) Patienten der Gruppe B ein klinischer Erfolg.

4 Diskussion

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Studie diskutiert werden. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf den während des Eingriffes ermittelten Daten: Morphologie und Größe des Ductus, Implantationserfolg, hämodynamische Veränderungen nach der Embolisation und Komplikationen. Der zweite Schwerpunkt sind die mittels klinischer und sonographischer Untersuchungen erhobenen Langzeitdaten.

4.1 Patientenauswahl und -daten

Als einziges Ausschlusskriterium wurde ein minimaler Ductusdurchmesser von mehr als 4,0 mm festgelegt. Dies war notwendig, da nach der Arbeit von LLOYD und Mitarbeitern (1993)¹³⁵ der Coil doppelt so groß wie die PDA-Engstelle sein sollte und der größte ablösbare Coil 8 mm Durchmesser besitzt. Die Begrenzung auf einen Ductus bis maximal 4,0 mm findet sich auch in einigen Humanarbeiten^{24,43,117}.

Obwohl nur Patienten mit einem kleinen bis mittelgroßen PDA ($\leq 4,0$ mm) in die Studie einbezogen wurden, lag der Prozentsatz der Tiere mit klinischen Anzeichen einer Herzerkrankung (10/28, 36%) deutlich höher als bisher in der Literatur mit 10% - 31% angegeben^{47,242}. Dieser abweichende Befund kann mit dem relativ großen Shuntfluss bei den Patienten dieser Studie erklärt werden.

Die in der vorliegenden Studie gefundene Häufung des persistierenden Ductus arteriosus bei Hunden weiblichen Geschlechts ist mehrfach beschrieben worden^{28,32,60,110,163}.

Über zwei Drittel unserer Patienten befanden sich innerhalb der Altersgruppe bis zu einem Jahr; dies deckt sich mit den Angaben der Literatur, dass die Tiere in der Regel innerhalb des ersten Lebensjahres durch schwere klinische Symptome oder durch das typische Maschinengeräusch auffällig werden^{1,60,110}.

4.2 Angiographie

Die in dieser Studie gewählte Kontrastmittelinjektion in die Aorta descendens unmittelbar kaudal des Abgangs des persistierenden Ductus arteriosus bietet eine sehr gute Darstellung des PDA, ohne dass es zu deutlichen Überlagerungen mit anderen Herz- oder Gefäßanteilen, wie z.B. dem Aortenbogen, kommt. Im Gegensatz dazu tritt eine solche Überlagerung bei Applikation in weiter cranial gelegene Abschnitte der Aorta gehäuft auf und macht dadurch eine genaue Identifizierung des persistierenden Ductus arteriosus unmöglich³⁴. Durch die gewählte Technik war eine eindeutige Vermessung der einzelnen PDA-Abschnitte, insbesondere der minimalen Engstelle und des Ampullendurchmessers, sowie eine Klassifizierung der Ductusmorphologie, bei allen Patienten zweifelsfrei möglich. Eine gute angiographische Ductusdarstellung stellt die Basis für die Durchführung eines kathetergestützten PDA-Verschlusses dar¹⁴⁸, da sich hieraus die weiteren Schritte und verwendeten Verschlussysteme ableiten. Insbesondere der Durchmesser der PDA-Engstelle dient sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin i.d.R. als Berechnungsgrundlage für die Größe des zu implantierenden Verschlussystemes^{2,36,69,83,144} und macht daher dessen genaue Bemessung erforderlich. Von Vorteil ist es, wenn ein arterieller Zugang zu diesem Zweck geschaffen werden kann, da dann auch eine Kontrollangiographie nach Coil-Implantation möglich ist. Den üblichen Zugang hierfür stellt beim Hund die Arteria femoralis dar^{82,83,146,214,218,223}. Dieser ist aber mit einem potentiellen Nachblutungsrisiko verbunden^{83,146}. Die in dieser Studie gewählte Punktionsstelle der Arteria brachialis kann auf Grund ihrer anatomischen Lage nach einem Eingriff gut mit einem Druckverband versorgt werden und beinhaltet somit ein geringeres Nachblutungsrisiko. Bei kleinen Patienten kann auf eine arterielle Punktion verzichtet und eine rein transvenöse Technik durchgeführt werden. Dies war bei allen fünf Patienten dieser Studie mit einem Körpergewicht unter 3,0 kg möglich. Die Kontrolle des Shuntverschlusses muss dann über eine echokardiographische Untersuchung erfolgen.

4.3 Morphologie des PDA

Die Möglichkeit, die PDA-Morphologie angiographisch darzustellen und in verschiedene Formen einzuteilen, legt eine wesentliche Grundlage für die korrekte Wahl und anschließende Platzierung des interventionellen Verschlusssystems. Die vorliegende Arbeit belegt die Möglichkeit, sich hierbei an einer in der Humanmedizin weit verbreiteten Einteilung¹²⁴ orientieren zu können, wie dies auch in einer anderen Veterinärstudie durchgeführt wurde²¹⁸. Der Vorteil hierbei liegt in der Vergleichbarkeit der erhobenen Befunde zu Humanstudien mit hohen Patientenzahlen. Die speziell für den Hund erstellte Klassifikation¹⁴⁸ bietet in weiten Teilen eine morphologische Übereinstimmung mit der humanmedizinischen Einteilung, aber für selten zu verzeichnende PDA Formen, wie z.B. dem Typ D mit multiplen Engstellen, ermöglicht sie keine Befundung. Eine Subklassifizierung der Typen A und B, wie in der ursprünglichen Arbeit von KRICHENKO und Mitarbeitern (1989)¹²⁴ vorgeschlagen, bietet keinen Vorteil bei der Wahl oder der Platzierung der eingesetzten Verschlussysteme, weswegen diese Unterteilung nicht angewendet wurde.

Die häufigste Form beim Hund ist im untersuchten Patientengut, ebenso wie in anderen Studien^{148,211,218}, ein konischer Ductus mit pulmonaler Engstelle. Im Gegensatz zum Menschen, bei dem i.d.R. ein kurzer konischer Ductus zu finden ist (60 – 77%)^{2,36,124,166,228}, überwiegt bei den Hunden dieser Studie (71%) wie auch in anderen Veterinärstudien (43 - 70%)^{107,140,148} der Anteil der langen konischen Ductusform (Typ E nach Krichenko et al. 1989¹²⁴ bzw. Typ IIA nach Miller et al. 1998¹⁴⁸). Der tubulär ausgebildete PDA (Typ C bzw. Typ III), der auf Grund des Fehlens einer Engstelle und der großen Innendimensionen häufig ein Problem in der Platzierung eines Coils darstellt, war in dieser Studie nicht zu finden. Auch in den anderen Veterinärstudien wird diese Form nur sehr selten^{148,191} oder gar nicht²¹¹ beschrieben. Zudem ist diese tubuläre Form häufig Grundlage für die Entwicklung eines Rechts-Links-Shunts³³ und diese Variante des PDA war nicht Bestandteil dieser Studie.

4.4 Größe und Shuntvolumen des PDA

Trotz der Vorauswahl eines relativ schmalen PDA ($\leq 4,0$ mm) betrug der angiographisch bestimmte Shunt bei 61% der Hunde Grad 4, was in der humanen Originalstudie¹³⁵ gar nicht vorkam. Die Ursache hierfür ist in dem deutlich größeren minimalen PDA-Durchmesser der Hunde ($2,60 \pm 0,67$ mm) im Vergleich zu den Humanstudien ($1,7 \pm 0,8$ mm¹³⁵; $1,6 \pm 0,8$ mm²⁰³; $1,8 \pm 0,7$ ¹¹⁷) zu sehen.

4.5 Methodik der Coil-Embolisation

4.5.1 Embolisationssystem

Das in der Veterinärmedizin meist verwendete Kathetersystem zum Verschluss eines PDA sind freie Coils. Sowohl für freie als auch für ablösbare Coils der Stärke 0,038 Inches ist es möglich, deutlich dünnere Katheter (5F = 1,7 mm) zum Einsatz zu bringen als für andere beim Hund verwendete Verschlussysteme, wie z.B. Gianturco-Grifka Vascular Occlusion Device (8F = 2,7 mm)⁹³ oder Amplatzer Duct Occluder (6F = 2,0 mm)²¹⁰. Deshalb können diese Coils auch bei sehr kleinen Patienten über eine Rechtsherzkatheterisierung in den PDA eingesetzt werden. Die ablösbaren Coils sind eine Weiterentwicklung der originalen freien Gianturco-Coils, welche ein höheres Risiko zur Coil-Abschwemmung haben^{146,166,210,214}. Nach den Empfehlungen von LLOYD et al. (1993)¹³⁵ sollte der Windungsdurchmesser dieser relativ weichen Coils (0,038 Inches) mindestens zweimal so groß wie der minimale Durchmesser des PDA sein. Bei Befolgung dieser Richtlinie können allerdings mit den derzeit erhältlichen ablösbaren Coils mit einem Windungsdurchmesser von 3, 5 und 8 mm nur Ductus bis zu einem minimalen PDA-Durchmesser von höchstens 4,0 mm verschlossen werden. Zwar sind freie Coils auch noch in größeren Durchmessern verfügbar, aber für einen großen PDA (> 4,0 mm) sind diese 0,038 Inches starken Coils oftmals nicht steif genug, um sich sicher im PDA festzuhalten¹⁵⁰. Eine Alternative zu den ablösbaren Coils ist die Verwendung einer Biopsiezange zur temporären Fixierung eigentlich freier Coils. Durch diese Methode und die Verwendung steiferer (0,052 Inches) Gianturco-Coils ist es möglich, auch größere Ductus zu verschließen^{92,147}.

4.5.2 Transvenöse Implantation

Die Embolisation des PDA wurde in dieser Studie über einen transvenösen Gefäßzugang durchgeführt. Es gibt dabei einige Vorteile gegenüber dem arteriellen Zugang an der Arteria femoralis. Zum einen ist das Risiko einer Blutung an der Punktionsstelle wegen des niedrigeren Blutdruckes geringer und zum anderen ermöglicht die transvenöse Coil-Applikation, dass der Coil seine komplette

Konfiguration und somit steifere Form annimmt, bevor er in die Ductus-Ampulle zurückgezogen wird¹⁶¹. Außerdem kann die korrekte und sichere Position des Coils im Ductus vor dem Ablösen durch leichten Zug am Führdraht kontrolliert werden^{69,166}. Nachteil der transvenösen Technik ist, dass es mitunter schwierig sein kann, einen PDA mit sehr kleiner Engstelle von der rechten Herzseite ausgehend zu katheterisieren, um einen Coil zu applizieren bzw. einen Coil bei Abschwemmung in die Aorta von diesem Zugang aus wieder zu entfernen. Andererseits ist der venöse Gefäßzugang bei einer Coil-Abschwemmung in die Pulmonalarterie für eine kathetergestützte Coil-Entfernung unbedingt erforderlich. Mit den fünf kleinsten Patienten dieser Studie (< 3,0 kg KM) konnte belegt werden, dass die PDA-Embolisation mit einer rein transvenösen Technik ohne arteriellen Zugang möglich ist. Allerdings kann bei diesem Vorgehen keine arterielle Kontrollangiographie erfolgen. Ein weiterer Nachteil des transvenösen Vorgehens ist die mögliche Induktion von Arrhythmien während der Kathetermanipulation im rechtsventrikulären Ausflusstrakt. Durch vorsichtige Handhabung und eventuelle Änderungen der Katheterposition verschwanden solche Arrhythmien bei den Patienten in dieser Studie jedoch ohne weitere Therapie.

4.5.3 Singuläre Coil Applikation

Unabhängig von dem unmittelbar erzielten Verschluss wurde in dieser Studie immer nur eine Drahtspirale implantiert. Sowohl in der Human-^{2,86} als auch in der Veterinärmedizin^{70,84,146,218,243} werden dagegen i.d.R. multiple Coils eingesetzt, um einen sofortigen vollständigen Verschluss zu erzielen. Der Grund, nur eine Spirale zu implantieren war es, eine einfache und sichere Methode beim Hund zu etablieren, da im Falle einer multiplen Coil-Applikation das Risiko besteht, bereits eingesetzte Coils in ihrer Lage zu verschieben, oder sogar vollständig aus dem PDA in die Aorta^{41,70,241,242} oder die Pulmonalarterie^{41,70,190,218,242} zu dislozieren. Weitere mögliche Komplikationen einer multiplen Coil-Technik stellen eine mechanische Hämolyse^{41,239,243} sowie eine Stenosierung der linken Pulmonalarterie⁷³ dar. Weiterhin verlängert die Verwendung multipler Spiralen den Kathetereingriff und erhöht somit die notwendigen Narkose- und Durchleuchtungszeiten.

4.6 Implantationserfolg

4.6.1 Ductusgröße und relative Coilgröße

Der Implantationserfolg in dieser Studie lag bei 100%. Dies ist zum einen auf die Auswahl der relativen Coil-Größe gemäß der in Human-^{2,36,135} und Veterinärmedizin^{69,83,144} üblichen Maßgabe (Coil Durchmesser mindestens doppelt so groß wie die PDA-Engstelle), und zum anderen auf die Begrenzung der PDA-Engstelle auf maximal 4,0 mm zurückzuführen. Humanmedizinische Arbeiten zur Coil-Embolisation haben bei Anwendung dieser beiden Kriterien ebenfalls Implantationserfolge zwischen 95-100% belegen können^{2,36,117,234,238}.

Die Implantation eines Coils, dessen Durchmesser unterhalb des doppelten der ermittelten pulmonalen Engstelle liegt, wurde in einzelnen Veterinärstudien^{218,223} durchgeführt, birgt aber ein erhöhtes Risiko auf eine Coil-Dislokation. Dies bestätigt auch die Coil-Abschwemmung bei einem Patienten in der vorliegenden Studie. Bei diesem Patienten mit einer Engstelle von 2,7 mm wurde wegen einer schmalen Ampulle zunächst ein Coil mit einem Durchmesser von 5 mm gewählt, der in die Pulmonalarterie dislozierte. Der anschließend verwendete Coil mit 8 mm Durchmesser war ohne Probleme zu verankern.

Die Einbeziehung von Patienten mit einem PDA über 4,0 mm stellt ein weiteres Risiko für den Misserfolg der Coil-Implantation dar. So lag der Implantationserfolg bei derartigen Studien in der Veterinärmedizin deutlich niedriger (86%¹⁴⁶; 73%²¹⁸; 87%⁴¹). Bestätigt wird dies durch die Studie von Glaus und Mitarbeitern (2003)⁸⁴, in der bei allen PDA bis 4,0 mm eine oder mehrere Drahtspiralen implantiert werden konnten, dies aber oberhalb von 4,0 mm nur noch bei 2/5 Patienten möglich war. Ähnliche Erfahrungen berichten MILLER und Mitarbeiter (1999)¹⁴⁶; dort zeigte sich ein signifikanter Unterschied des PDA-Durchmessers zwischen Patienten mit erfolgreicher ($2,5 \pm 0,9$ mm) und erfolgloser ($5,4 \pm 2,5$ mm) Coil-Implantation.

In der vorliegenden Studie lag der Implantationserfolg sowohl für den kleinen als auch den mittelgroßen PDA bei 100%. Dies steht im Gegensatz zu den humanmedizinischen Erfahrungen mit freien (100% bzw. 71%¹⁰⁵) aber auch mit ablösbaren Cook-Coils (94% bzw. 66%¹⁰⁶). Als Ursache hierfür müssen die unten

beschriebenen Unterschiede in der PDA-Morphologie zwischen Hund und Mensch angesehen werden

4.6.2 Ductusmorphologie

Ein weiterer Grund für den hohen Implantationserfolg ist die Morphologie des PDA in dieser Studie. Keiner der Hunde wies einen tubulären oder einen „window-type“-Ductus auf. In zwei Veterinärstudien zeigte der tubuläre Ductus unabhängig von der gemessenen Innendimension Probleme bei der zuverlässigen Verankerung eines Coils oder machte diese sogar unmöglich^{146,218}. Im Gegensatz dazu konnte in einer Multicenterstudie der Humanmedizin kein signifikanter Unterschied im Implantationserfolg zwischen einem konischen (90%) bzw. tubulären (92%) PDA gefunden werden. Allerdings gab es deutliche Unterschiede zu der „window-type“-Variante des PDA, bei der die Implantationsrate nur bei 65% lag¹⁰⁶.

4.6.3 Embolisationsystem

Freie versus ablösbare Coils

Neben den morphologischen und grössendimensionsbedingten Grundlagen muss auch der Vorteil der Ablösbarkeit der verwendeten Coilvariante als Grundlage für den hohen Implantationserfolg dieser Studie angesehen werden. Die Möglichkeit, den sicheren Sitz des Coils durch Zug am Implantationssystem zu kontrollieren und ihn ggf. zu replatzieren, ermöglicht in Grenzfällen eine sichere Coil-Fixierung und führte in der vorliegenden Studie zu einem 100%igen Implantationserfolg. Dagegen erreichen Studien beim Hund mit freien Coils nur eine Erfolgsrate von 80% - 86%^{107,146}. Ähnliche Resultate aus der Humanmedizin belegen diese Annahme, da die Häufigkeit einer sicheren Applikation freier Coils zwischen 83% und 97%^{103,104,135} schwankt und im Durchschnitt unter den Ergebnissen bei Anwendung von ablösbaren Spiralen liegt (89% - 100%)^{2,43,106,117}.

Eine alternative Technik zur Sicherung des Coils bis zum Erreichen der gewünschten Position mittels einer Drahtschlinge wurde zwar bei 2 Hunden erfolgreich eingesetzt⁶⁹, sie ist jedoch deutlich komplizierter als die Verwendung ablösbarer Coils.

Coils versus andere Verschlusssysteme

Beim Vergleich der Coils zu anderen klinisch eingesetzten und noch auf dem Markt erhältlichen Verschlusssystemen muss fast ausschließlich auf die Humanliteratur zurückgegriffen werden, da solche Systeme wegen der Kosten in der Veterinärmedizin bisher meist nur an geringen Fallzahlen erprobt wurden.

Das Gianturco-Grifka vascular occlusion device (GGVOD) stellt ein Verschlusssystem dar, welches beim Menschen mit 100% Implantationserfolg aufwarten kann⁵⁴ und auch bei einem Hund erfolgreich eingesetzt wurde⁹³. Als Alternative zu den Coils ist es aber unabhängig von den erheblichen Mehrkosten im Bereich des kleinen und mittelgroßen PDA weder beim Mensch noch beim Hund zu sehen. Dies resultiert einerseits aus einem erforderlichen Gefäßzugang der Größe 8 F, welcher Patienten mit geringem Körpergewicht ausschließt, und andererseits aus der Form des Systems, welche eine lange PDA Ampulle notwendig macht und daher die Behandlung anderer Ductusformen verhindert. Ein besonderes Einsatzgebiet dieses Katheterverfahrens könnte beim Hund der tubuläre Ductus darstellen, da diese Form einerseits Probleme bei der sicheren Implantation von Coils aufwirft²¹⁸, und andererseits gute Resultate beim Kind zu verzeichnen sind⁵⁴.

Der Amplatzer Duct Occluder weist in der Humanmedizin einen Implantationserfolg zwischen 96% und 99%^{16,63,143} auf. Auch in einer Fallbeschreibung an zwei Hunden⁸⁴ und einer Studie an 23 Hunden²¹¹ konnten hohe Erfolgsraten (100% bzw. 93%) erzielt werden. Grundsätzlich sollte dieses System als Alternative zur Coil-Implantation beim Hund angesehen werden, da beim Menschen auch Patienten mit kleinem und mittelgroßem PDA gut zu behandeln sind¹⁴³. Je nach Größe des PDA sind Zugangsbestecke der Größe 5 F bis 8 F notwendig; dies beschränkt den Einsatz des Systems bei sehr kleinen Patienten. Allerdings beschreibt SISSON (2003)²¹¹ die Anwendung bei Hunden ab einem Körpergewicht von 3,0 kg. Limitierender Faktor in der Veterinärmedizin ist der enorme Kostenaufwand von etwa 2000-2500 Euro⁸². Daher sollte der Einsatz des ADO auf die Fälle beschränkt bleiben, welche aufgrund ihrer Morphologie (wie z.B. tubuläre Form) oder ihrer Größe nicht mit kommerziellen Coils zu behandeln sind⁸². Auch die Humanmedizin stellt den mittelgroßen und

großen Ductus als besonderes Einsatzgebiet des Amplatzer Duct Occluders dar^{21,63,142}.

Das vor dem ADO in der Humanmedizin oftmals verwendete Rashkind Doppelschirmchen System erbrachte ebenfalls sehr hohe Implantationserfolge (95% bis 100%)^{36,58,117}. Dieses System wurde auch in Einzelfällen beim Hund erfolgreich implantiert^{141,242}. Das System ist allerdings nicht mehr erhältlich.

Der replatzierbare Duct Occlud pfm erzielt beim Mensch eine Implantationserfolgsrate in einem ähnlichen Bereich wie detachable Cook-Coils (86% bis 91%)^{152,158,233}. Das Spektrum dieses Systems umfasst ebenso den kleinen und mittelgroßen PDA²³³. Von Vorteil könnte sich die erhöhte Steifigkeit der Spirale bei Patienten mit einer minimalen Engstelle oberhalb von 2,5 mm (mittelgroßer PDA) auswirken und somit einen sicheren Sitz bewirken^{21,152}. Eine geringere erforderliche Zugangsgröße (4F - 5F) und die Ablösbarkeit der Drahtspirale machen den Einsatz auch beim Hund möglich.

Der Nit-Occlud Coil, eine Weiterentwicklung des Duct Occlud pfm kann ebenfalls mit sehr hohen Implantationserfolgen (92%)⁴² in der Humanmedizin aufwarten. Erfolgreich eingesetzt wurde diese Coil-Variante auch bei zwei Hunden mit „größerem PDA“¹⁴⁰, was die Hypothese unterstreicht, dass auch dieser Coil, ebenso wie sein Vorläufer, als potentielle Variante für den mittelgroßen Ductus angesehen werden sollte.

Das Adjustable Buttoned Device, ursprünglich konzipiert, um einen Septumdefekt zu verschließen, wartet mit einem Implantationserfolg von 98%¹⁷⁹ beim PDA des Menschen auf. Limitierendes Element stellt, wie in vielen Fällen, die Zugangsgröße von 7 F bis 8 F dar; jedoch bietet das Adjustable Buttoned Device neben seiner Steuerbarkeit eine gute Anpassungsfähigkeit an verschiedene Ductusformen, insbesondere auch an einen tubulären Ductus^{136,180} und könnte somit auch für den Hund im Falle großer bzw. tubulär ausgeprägter Ductus als Alternative in Betracht gezogen werden. Ähnliches gilt auch für das zweite umgewidmete ASD-

Verschlußsystem, den Clamshell Septal Occluder. Auch hierbei gilt, dass er als Verschlussystem in der Veterinärmedizin höchstens im Falle der großlumigen oder diffizil zu verschließenden PDA-Formen, wie den tubulären Ductus, zum Einsatz gelangen könnte. Von Vorteil wäre die hohe Anpassungsfähigkeit an vaskuläre Strukturen²³, die durch die Gelenke innerhalb des Occluders gewährleistet wird. Problematisch und ebenso limitierend stellt sich abermals ein 12 F Gefäßzugang dar.

Als Schlussfolgerung hinsichtlich des Implantationserfolges ergibt sich, dass bei geeigneter Wahl der Coil-Größe die ablösbaren Coils einen höheren Implantationserfolg aufweisen als freie Coils und diese sich mit den Ergebnissen anderer Systeme beim kleinen und mittelgroßen PDA messen können. Andere Verschlussysteme mit ebenfalls hohen Implantationsraten stehen als Alternative für größere Ductus oder tubuläre Formen zur Verfügung, scheinen aber in der Routine keinen deutlichen Vorteil zu bieten und sind mit höherem finanziellen Aufwand gegenüber den verwendeten, ablösbaren Coils verbunden.

4.7 Angiographische Verschlussrate

In der Kontrollangiographie lag die primäre Verschlussrate bei 56% für das Gesamtkollektiv und bei 100% für den kleinen, dagegen nur bei 17% für den mittelgroßen PDA. Die nachweisbaren Restshunts waren in 25% trivial (Grad I), in 50% geringgradig (Grad II) und in 8% mittelgradig (Grad III).

Diese primäre Verschlussrate von 56% für das Gesamtkollektiv liegt etwas unterhalb anderer veterinärmedizinischer Studien, insbesondere bei Anwendung multipler Coils (60 - 85%)^{146,218} oder der Humanmedizin (63 - 82%)^{106,166,248}. In erster Linie muss hierfür die Tatsache verantwortlich gemacht werden, dass im Gegensatz zu diesen Studien nur ein singulärer Coil appliziert wurde. Mit zunehmender Menge an implantiertem Material steigt auch die Wahrscheinlichkeit, einen sofortigen primären Verschluss zu erzielen³. Zum anderen lag in dieser Studie der minimale Ductusdurchmesser und der Ausgangswert des angiographischen Shuntgrades deutlich höher als in den Vergleichsstudien (s. Kapitel 3.1.4.1 Seite 61). Mitverantwortlich ist vermutlich auch der hohe Anteil an Patienten (57%), die einen mittelgroßen Ductus aufwiesen. Vergleichbare Resultate aus der Humanmedizin belegen den signifikanten Effekt des mittelgroßen PDA nach Kathetereingriff einen Restshunt auszuprägen¹¹⁷. Daher ist es wichtig, die beiden Gruppen des kleinen und mittelgroßen Ductus differenziert zu betrachten. Im Bereich der Veterinärmedizin ist hierbei ein Vergleich mit anderen Arbeiten und Systemen nur sehr eingeschränkt durchführbar, da entweder keine genauen Angaben über PDA-Dimensionen und Restshuntraten vorhanden sind, oder es sich nur um Einzelfallbeschreibungen handelt. In den wenigen detaillierten Beschreibungen waren im Bereich des kleinen PDA beim Hund sowohl Patienten mit einem vollständigen primären Verschluss als auch solche mit verbliebenem Shuntfluss zu finden^{69,83,107}.

HOGAN und Mitarbeiter (2004)¹⁰⁷ erzielten beim Einsatz von freien 0,025 inch Coils beim kleinen PDA ($1,72 \pm 0,81$ mm) eine primäre Verschlussrate von 80%, wobei zu berücksichtigen ist, dass bei den restlichen Patienten kein Verschluss auf Grund einer Embolisation des Systems in die Pulmonalarterie zu erzielen war. Dies unterstreicht den Vorteil des hier verwendeten ablösbaren Systems und eines trotz

singulärer Coil Applikation erzielten 100%igen sofortigen, vollständigen Verschlusses beim kleinen PDA.

Die primäre Verschlussrate in humanmedizinischen Studien zum kleinen PDA bei Anwendung der multiplen Coil-Technik liegt bei ca. 63% - 82%^{106,166,248}, bei der singulären Coil-Applikation bei 54%¹¹⁷ und damit unter den Ergebnissen dieser Studie. Als Ursache für die besseren Ergebnisse kann die stets konische Form des PDA in dieser Studie angenommen werden, da auch beim Menschen die Typen A und E eine höhere primäre Verschlussrate aufweisen als andere Typen¹⁶⁶.

Das Gianturco-Grifka vascular occlusion device erreicht beim mittelgroßen bis großen PDA (> 3,0 mm) des Menschen eine Sofortverschlussrate von 25%⁵⁴. Allerdings zeichneten sich die Restshunts stets nur durch den Übertritt von Spuren an Kontrastmitteln aus. Im Bereich des kleinen PDA wird dieses System wegen des großen Einführbesteckes (8 F) nicht eingesetzt.

Bei dem einzigen Fallbericht aus der Veterinärmedizin konnte in der Kontrollangiographie ein sofortiger vollständiger Verschluss dokumentiert werden.

Nach dem Einsatz des Amplatzer Duct Occluder beim Menschen wird von stark variierenden Verschlussraten berichtet (35% - 100%)^{142,143,228,229}. Allerdings war im Falle eines Restshunts dieser stets nur geringgradig ausgeprägt¹⁴³. Dies wird auch für den Hund in der Studie von SISSON (2003)²¹¹ bestätigt, der eine primäre Gesamtverschlussrate von 65% erzielte, wobei die Patienten mit einem Restshunt sich auf Grad I (= trivial; 2 Hunde) und Grad II (= geringgradig; 5 Hunde) verteilten.

Isolierte Angaben zum Einsatz des ADO beim kleinen PDA finden sich weder in der Human- noch in der Tiermedizin. Die primären Verschlussraten dieses Systems liegen in der Humanmedizin für einen mittelgroßen PDA im mittleren bis oberen Bereich (62,5 - 90,5%)^{122,143,228}

Der Rashkind Double Umbrella erzielt in der Humanmedizin sowohl in der Gesamtpopulation (26% - 65%)^{36,74-76,118,246} als auch differenziert beim kleinen PDA nur durchschnittliche (58%)²⁴⁸ primäre Verschlussraten. Genaue Angaben zu den

wenigen Einsätzen in der Veterinärmedizin^{141,242} sind nicht vorhanden und ermöglichen damit keinen Vergleich.

Der Duct Occlud Pfm erzielt eine hohe primäre Verschlussrate (89%)¹⁵⁸ bei einer Ductusgröße bis 3,3 mm. Getrennte Angaben zu den Ergebnissen beim kleinen PDA finden sich nicht. Auch TOMETZKI und Mitarbeiter (1996)²³³ fanden in einer Multicenterstudie in Großbritannien eine hohe primäre Verschlussrate von 91%. Hierbei ist jedoch zu bemerken, dass die Primärverschlussrate in der Kontrollangiographie oder im Ultraschall nach 24 Stunden definiert wurde.

Der Nit-Occlud Coil zeigt in der Population des kleinen und mittelgroßen PDA ($2,8 \pm 0,8$ mm)⁴² eine deutlich niedrigere primäre Verschlussrate (12,5%)⁴², jedoch war ein Großteil der Restshunts (13/24) als geringgradig einzustufen. Für dieses System konnte für den kleinen PDA mit 30% eine höhere primäre Verschlussrate als für den mittelgroßen PDA mit 0% verzeichnet werden⁴². Beim Hund wurde dieser Coil bisher nur 2 mal beim „größeren“ PDA eingesetzt¹⁴⁰, ohne dass die Rate des Komplettverschlusses berichtet ist.

Das Adjustable Buttoned Device kann mit einer primären Verschlussrate von 71%¹⁸⁰ für die Gesamtheit der behandelten Patienten aufwarten. Beim Menschen wird es aber im Bereich des kleinen PDA wegen der Zugangsgröße von 7 F nicht eingesetzt.

Aus den beschriebenen Ergebnissen der primären Verschlussrate und des Grades des vorkommenden Restshunts der verschiedenen Systeme lässt sich zusammenfassen, dass bei Hunden mit einem PDA von bis zu 2,5 mm die Applikation eines singulären Coils mit 5 mm ein optimales sofortiges Resultat ermöglicht und damit allen anderen Verfahren überlegen ist. Ähnliches wird in der Humanmedizin berichtet¹⁰⁶. Im Gegensatz dazu ist beim mittelgroßen PDA nach Applikation eines singulären ablösbaren Coils sowohl bei den Hunden dieser Studie als auch beim Menschen¹¹⁷ die Häufigkeit, wie auch der Grad des Restshunts, relativ hoch im Vergleich zur multiplen Coil-Technik oder anderen Kathetersystemen.

4.8 Hämodynamische Veränderungen nach Coil-Implantation

Durch die Coil-Embolisation kam es zu einem hochsignifikanten Rückgang des Shuntvolumens, der Herzfrequenz, des systolischen und diastolischen Pulmonalarteriendruckes und einem hochsignifikanten Anstieg des diastolischen arteriellen Blutdruckes. All diese hämodynamischen Veränderungen können durch die vollständige oder teilweise Trennung von pulmonaler und systemischer Zirkulation erklärt werden.

4.9 Komplikationen

Die Häufigkeit aufgetretener schwerer Komplikationen liegt in der vorgestellten Studie mit 7% unter der anderer Studien zum interventionellen Verschluss des PDA in der Veterinärmedizin (27%¹⁴⁶; 40%²¹⁸; 52%²⁴²). Im Vergleich zur Humanmedizin rangiert die aufgefundene Häufigkeit im mittleren Bereich (0% bis 16%)^{16,72,91,106,130,143,158,166,180,233}.

Zu den gefürchtetsten Komplikationen der interventionellen Therapie des PDA zählt die Embolisation des implantierten Systems in die Pulmonalarterie oder in die Aorta. Das Risiko hierfür wird in der Veterinärliteratur mit 8% bis 46%^{41,70,140,218,242} und in der Humanmedizin mit 0% bis 16%^{16,72,91,106,130,143,158,166,180,233} angegeben. In der vorliegenden Studie kam es nur bei 1/28 (4%) zu einer pulmonalen und in keinem Fall zu einer aortalen Coil-Abschwemmung. Ursächlich für den Fall einer pulmonalen Embolisation in dieser Studie war, wie oben bereits beschrieben, die Auswahl eines in Relation zur PDA-Engstelle zu kleinen (1,85 fach) Coil-Durchmessers. Die geringe Rate an Coil-Abschwemmungen lässt sich durch die Begrenzung der Studie auf maximal 4,0 mm, die Möglichkeit der Überprüfung des sicheren Sitzes des implantierten Coils vor dem Ablösen und durch die Verankerung des Coils auf der pulmonalen Seite begründen.

Die nach perkutanem Zugang zur Arteria femoralis aufgetretene Blutung ist eine in der Literatur beschriebene Komplikation^{83,146,242}. Alternativen sind die in dieser Studie zumeist verwendete Technik mit Zugang über die A. brachialis oder ein chirurgischer Gefäßzugang mit Ligatur²¹⁸ des Gefäßes. Wie bei den kleinsten Patienten dieser Studie gezeigt, ist es auch möglich, auf den arteriellen Zugang vollständig zu verzichten und eine rein transvenöse Implantationstechnik anzuwenden.

Der deutliche Herzfrequenzabfall bei einem Patienten lässt sich auf den Branham-Reflex zurückführen. Als Branham-Zeichen bzw. Nicoladoni-Branham-Zeichen ist eine Verlangsamung der Pulsfrequenz (Bradykardie) bei Kompression eines arterio-venösen Aneurysmas bzw. Fistel definiert. Gleichartige Reduktionen der Herzfrequenz sind nach der chirurgischen Ligatur des PDA beschrieben^{123,242}. Diese Komplikation lässt sich durch die Gabe eines Parasympatholytikums effektiv behandeln.

Die Passage des rechten Ausflußtraktes kann auf Grund des in diesem Bereich sehr sensitiven Endokardiums leicht zu kurzfristigen, ventrikulären Rhythmusstörungen führen²³¹. In aller Regel ist dies, wie auch in dieser Studie, nur ein kurzfristiges Problem und kann durch Korrektur der Katheterposition beseitigt werden. Problematischer kann sich dieses Problem darstellen, wenn größere Einführbestecke für die Implantation des Systems erforderlich sind und damit längere Zeit eine Irritation im rechten Ausflusstrakt bewirken⁸². Eine mechanische Hämolyse, wie sie bei bestehendem Restshunt nach einer Coil-Embolisation in der Veterinärmedizin in Einzelfällen^{41,243} und in der Humanmedizin in bis zu 7% der Patienten nach Coil-Embolisation^{235,237} beschrieben ist, kam in dieser Studie nicht vor. Dies kann insbesondere darauf zurückgeführt werden, dass nur ein singulärer Coil appliziert wurde, da das Risiko einer mechanischen Hämolyse mit multiplen Coils deutlich zunimmt²³⁷.

Die bedeutendste Komplikation, der Tod eines Patienten während oder in den Tagen nach dem Herzkathetereingriff, war in der vorliegenden Studie nicht zu verzeichnen. Dies bestätigt die in dieser Hinsicht gleichartig guten Ergebnisse anderer Veterinärstudien (0%¹⁴⁶; 0%²¹⁸; 1%²⁴²; 2%⁴¹) und stellt einen Vorteil gegenüber der klassischen chirurgischen Therapie dar, in der die perioperative Mortalitätsrate mit 2 - 8% höher liegt^{14,17,26,30,60,110}.

Es ergibt sich hieraus, dass durch Auswahl eines adäquat großen Coils und durch die transvenöse Technik, mit Überprüfung des sicheren Sitzes vor der Freistzung, das Risiko einer Coil-Abschwemmung minimiert werden kann. Die transvenöse Applikation hat zudem ein geringeres Blutungsrisiko als die arterielle Implantation. Andere Komplikationen sind durch ein entsprechendes Monitoring und eventuelle medikamentelle Behandlungen während des Eingriffes gut zu kontrollieren.

4.10 Kontrolluntersuchung nach PDA Verschluss

4.10.1 Methoden

Die Farb-Dopplerechokardiographische Untersuchung des Pulmonalarterienstammes gilt in der Humanmedizin⁶ als sehr sensitive Methode zur Detektion eines Restshunts. Es wird sogar postuliert, dass sie in der Sensitivität der Angiographie überlegen ist^{115,203}. Als nichtinvasives Verfahren wird die Doppler-Echokardiographie in allen Human- und Veterinärstudien als Langzeitkontrolle eingesetzt. Nachteilig dabei sind die geräteabhängige Sensitivität, die abweichende Gradeinteilung zwischen Angiographie (4 Grade) und Echokardiographie (3 Grade) und letztlich die unterschiedliche Klassifizierung der Restshunts^{48,222}. In dieser Studie wurde eine Einteilung in Anlehnung an eine humanmedizinischen Publikation²²² angewendet. Ob die in der Veterinärmedizin¹² später beschriebene Einteilung Vorteile bietet, kann nicht beurteilt werden.

Die klinische Verlaufsuntersuchung mittels Auskultation stellte über viele Jahre die einzige nichtinvasive Methodik dar, um den Erfolg des PDA-Verschlusses zu beurteilen. Allerdings weist die Auskultation eine deutlich geringere Sensitivität als die Farb-Doppleruntersuchung auf. So lag am Ende der vorliegenden Studie nur bei drei der acht Patienten (38%) mit einem sonographisch dokumentierten Restshunt ein kontinuierliches Herzgeräusch vor. Dies deckt sich mit Erfahrungen anderer Untersuchungen beim Hund, bei denen in weniger als 10%¹⁴⁹ bzw. bei 16%²⁴⁰ der Patienten mit Restshunt ein kontinuierliches Herzgeräusch festzustellen war. In den wenigen humanmedizinischen Arbeiten, die das Herzgeräusch überhaupt angeben, ist bei keinem der Patienten nach Eingriff noch ein PDA typisches Geräusch mit diastolischer Komponente zu hören, trotz noch vorhandenem sonographisch dokumentiertem Restshunt bei 9%¹⁷⁸ bzw. 45%¹⁵¹ der Patienten.

Einen Einfluss auf die Sensitivität der Auskultation kann, neben dem Untersucher selbst, dem Restshuntgrad und der Restshuntgeschwindigkeit zugeschrieben werden. So waren die Differenzen zwischen Farb-Doppler und Auskultation in der vorliegenden Studie besonders bei Restshuntgrad 1 sehr ausgeprägt und nur selten bei höherem Restshunt zu finden. In einer anderen Studie am Hund²¹¹ wiesen alle

drei „hörbaren“ Restshunts eine hohe ($> 4,0$ m/sec), die zwei „nicht hörbaren“ Restshunts dagegen eine niedrige (2 - 3 m/s) Geschwindigkeit des Restshunts auf. In wiefern diese „nicht hörbaren“ Restshunts von klinischer Bedeutung für die Hunde sind, muss in weiteren Studien noch geklärt werden. Von noch größerem Interesse könnte sein, ob solche „stummen“ Shunts beim Hund nicht auch nativ auftreten können. Diese werden beim Menschen als „silent PDA“ bezeichnet und zum Teil wegen der potentiellen Gefahr einer Ductitis verschlossen^{108,200}. Beim Hund würde ein solches Phänomen ein größeres Problem im Rahmen von Zuchtuntersuchungen aufwerfen, da die derzeit gängige Methode der Auskultation dann durch eine Farb-Doppleruntersuchung ersetzt werden müsste.

4.10.2 Definitionen

Die Definitionen der Begriffe **klinischer Erfolg, kompletter Verschluss, sofortiger Verschluss, Spontanverschluss und Rekanalisierung** wurden aus der Humanliteratur^{86,203} übernommen, da sie einerseits eine genaue Beschreibung des einzelnen Befundes erlauben, und andererseits eine vergleichbare Einteilung in der Tiermedizin bisher nur begrenzt angewendet wird.

Einzig die Definition des klinischen Erfolges als Verschwinden eines kontinuierlichen Herzgeräusches muss kritisch gesehen werden, da beim Menschen mit kleinen PDA vor jeglicher Therapie mitunter nur ein Systolikum zu hören ist²¹³ und gleiches bei einem Teil (25%)¹⁴⁹ der Hunde mit Restshunt nach chirurgischem Verschluss gilt. Da aber ein Systolikum nach einem PDA-Verschluss auch durch andere Gründe, wie z.B. leichte Turbulenz am Abgang der linken Pulmonalarterie, verursacht sein kann, würde dessen Wertung zu einer falsch hohen Befundung eines Restshunts führen.

4.10.3 Verschlussraten

Am Ende dieser Studie lagen die Raten des klinischen Erfolges bei 96%, und die des kompletten Verschlusses bei 71%. Letztere war auf 54% Sofortverschlüsse und 18% Spontanverschlüsse zurückzuführen.

Im Vergleich der beiden Gruppen kleiner bzw. mittelgroßer PDA zeigten sich deutliche Unterschiede in der Rate sowohl des klinischen Erfolges (100% bzw. 94%)

als auch des Komplettverschlusses (100% bzw. 50%), und im zeitlichen Verlauf des Auftretens des Komplettverschlusses (Sofortverschluss 92% bzw. 25%; Spontanverschluss 8% bzw. 25%).

4.10.3.1 Vergleich zu anderen Coils mit Polyesterfasern

Die Komplettverschlussrate in der vorliegenden Studie (71%) liegt deutlich niedriger als die Ergebnisse beim Menschen bei Anwendung der multiplen Coil-Technik (94%-100%)^{73,86,106,122,203,248} oder auch der Single Coil-Technik (92%)¹¹⁷. Ursache hierfür ist zum einen die Anwendung eines singulären Coils ohne Folgeeingriffe bei bestehendem Restshunt. Zum anderen zeigten die Patienten dieser Studie einen höheren mittleren Durchmesser des PDA ($2,64 \pm 0,68$ mm) im Vergleich zu den Humanstudien ($1,7 \pm 0,8$ mm¹³⁵; $1,6 \pm 0,8$ mm²⁰³; $1,8 \pm 0,7$ mm¹¹⁷). Daraus resultierte ein höherer Anteil (57%) an mittelgroßen PDA in der aktuellen Arbeit. Beide Faktoren haben in der Humanmedizin¹⁰⁶ gezeigt, dass sie die Rate an Komplettverschlüssen negativ beeinflussen. VAN ISRAEL und Mitarbeiter (2003)²⁴⁰ zeigten in der einzigen vergleichbaren veterinärmedizinischen Langzeituntersuchung bei 11 Hunden nach multipler Coil-Technik eine Rate an Komplettverschlüssen von 46%. Eine isolierte Angabe zum klinischen Verschluss liegt leider in der genannten Arbeit nicht vor. Als Ursache für diese sehr geringe Zahl führen die Autoren eine inadäquate Anzahl bzw. Größe der verwendeten Coils an. Genaue Vergleiche sind allerdings schwierig, da keine Angaben über Größe oder Morphologie des PDA oder Angaben über die verwendeten Coils vorhanden sind.

Die Unterschiede in den Komplettverschlussraten zwischen den Hunden mit kleinem bzw. mittelgroßen PDA belegen die Resultate aus humanmedizinischen Studien^{106,117}, dass Patienten mit einem größeren Ductus nach Coil-Applikation eher zu einer Restshuntbildung neigen als diejenigen mit einem kleineren PDA.

Eine Rekanalisierung konnte bei den durchgeführten Farb-Dopplerechokardiographischen Untersuchungen, im Gegensatz zu anderen Veterinär- (2/11²⁴⁰; 3/108⁴¹) und Humanstudien^{51,86,86,203,203} nicht verzeichnet werden. Mögliche Ursachen sind die Begrenzung auf kleine und mittelgroße PDA und die in dieser Studie dominierende Ductus Morphologie mit langer Ampulle und pulmonaler

Engstelle (Typ E 71%). So konnte in einer Humanstudie ein signifikanter Zusammenhang zwischen Rekanalisation und Ductusmorphologie ohne Ampulle (Typ B oder „window-type“) festgestellt werden⁵¹. Durch die lange Ampulle bietet der Typ E gute Voraussetzungen für die Anlagerung von thrombotischem Gewebe am Coil mit anschließender Endothelisierung und macht somit eine Rekanalisierung unwahrscheinlich.

Die Spontanverschlüsse waren in der vorliegenden Studie vorwiegend in den ersten Monaten zu finden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Humanmedizin^{86,106,203}. Verantwortlich hierfür sind vermutlich thrombotische Vorgänge, die nach initial ausgelöster, mechanischer Einschränkung des Blutflusses einsetzen. Ausgangspunkt dieses thrombotischen Prozesses sind die an der Drahtspirale verankerten Polyesterfasern, die zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems führen. Da diese Mechanismen akut induziert sind, erklären sich die frühzeitigen Veränderungen. Ein deutlich verzögerter, vollständiger Verschluss nach Monaten bzw. Jahren erscheint damit relativ unwahrscheinlich. Wie in dieser Studie, wird auch in anderen Arbeiten beim Hund^{223,240} bzw. Menschen^{86,106} selten von späten Spontanverschlüssen nach Coil-Applikation berichtet. Die in der vorliegenden Studie verzeichneten späten Spontanverschlüsse bis zu einem Zeitpunkt von 1114 Tagen folgen allerdings keinen einheitlichen Gegebenheiten. In den meisten Fällen war eine schrittweise Reduktion des Restshunts zu erkennen, die auf einen langsam fortschreitenden thrombo-embolischen Vorgang hindeutet. Im Gegensatz dazu sind jedoch auch Fälle vorhanden, bei denen es zu einem abrupten Abfall von Shuntgrad 3 auf Shuntgrad 0 kam. Ergebnisse der Humanmedizin, in denen ein geringgradiger Restshunt sich in der Regel vollständig verschliesst^{86,203}, lassen sich nicht auf den Hund übertragen, denn auch geringe Restshunts (Grad 1) bleiben teils unverändert erhalten. Auch wenn keine Rekanalisation in der vorliegenden Arbeit nachzuweisen war, so gab es doch Fälle, in denen eine Zunahme des Shuntgrades zu verzeichnen war. Dies deckt sich mit den Erfahrungen aus der Humanmedizin⁸⁶, dass es sich bei dem ablaufenden Verschlussmechanismus um einen nicht immer im Gleichgewicht befindlichen Prozess aus Thrombose, Thrombolysen, Endothelisation und Fibrosierung handelt. Somit lassen sich Veränderungen in jede Richtung erklären. In

der Humanmedizin scheinen sich diese Schwankungen aber in erster Linie auf die ersten sechs Monate zu beziehen. Kernfrage hierbei scheint, ob wie von GOYAL und Mitarbeitern (1999)⁸⁶ postuliert, eine Grenze für die Restflussrate („critical flow“) existiert, unterhalb derer eine Thrombose ausgelöst und oberhalb welcher das Shuntvolumen durch Abwaschung von Mikrothromben zunimmt. Wenn eine solche „cut off“-Grenze existiert, stellt sich weiterhin die Frage, wie diese zu ermitteln ist, denn in beiden Fällen, in denen in der vorliegenden Studie eine Zunahme des Restshunts zu verzeichnen war, bestand in der ersten sonographischen Kontrolle nur noch ein Shuntgrad 1. Eine andere Theorie ist, dass es gerade bei einem sehr kleinen Restshunt und hoher Shuntgeschwindigkeit zum Abspülen von Mikrothromben und damit zur Shuntzunahme kommen kann.

4.10.3.2 Vergleich zu anderen Kathetersystemen

Das Gianturco-Grifka vascular occlusion device zeigte in den Langzeitkontrollen eine 100%ige Kompletverschlussrate und keine einzige Rekanalisation⁵⁴. Als Ursache, ist hierbei die extreme Anpassungsfähigkeit des Systems an den PDA und die damit verbundene große mechanische Einschränkung mit guter anschließender Thrombosierung zu sehen. Dies erklärt auch die hohe Sofortverschlussrate von 88%.

Der Amplatzer Duct occluder zeichnet sich in den Langzeitstudien beim Menschen durch eine ebenfalls 100%ige Verschlussrate bei ausbleibender Rekanalisierung aus^{122,143,228}. Besonders hervorzuheben sind bei diesem System die extrem schnellen Spontanverschlüsse, die meist schon nach wenigen Tagen zu verzeichnen sind^{122,143,228}. Die Kompletverschlussrate mehr als 11 Monaten nach dem Einsatz beim Hund lag bei 95%²¹¹. Die Mehrzahl der Spontanverschlüsse zeigte sich innerhalb von drei Monaten, konnte aber auch bis zu 11 Monate dauern. Eine Rekanalisierung war nicht zu verzeichnen²¹¹.

Das Rashkind Doppelschirmchen-System erreicht bei den Langzeituntersuchungen am Menschen eine nicht ganz so hohe Kompletverschlussrate zwischen 67% und 82%^{6,36,58,122,248}. Eine Rekanalisierung wird in 1% der Fälle beschrieben⁶⁷.

Der Duct occluder pfm konnte bei humanmedizinischen Patienten mit kleinem bis mittelgroßen PDA eine sehr gute Kompletverschlussrate für das gesamte Patientengut (94%) bei fehlender Rekanalisierung in der Langzeituntersuchung erlangen^{151,152}. Für Patienten mit einem PDA $\leq 2,0$ mm lag die Kompletverschlussrate nach einem Jahr bei 91% und für $> 2,0$ mm bei 100%. Die initiale Sofortverschlussrate lag bei 54% für alle Humanpatienten¹⁵¹.

Vergleichbar gute Resultate lieferte der Nit-Occlud Coil beim Menschen (PDA $2,8 \pm 0,8$ mm) nach 12 Monaten (90% Kompletverschluss, 0% Rekanalisierung)⁴², wobei hier eine hohe Spontanverschlussrate zu verzeichnen war (primäre angiographische Verschlussrate 13%; 24h nach Eingriff 71%)

4.10.3.3 Vergleich zur chirurgischen Behandlung beim Hund

Vergleiche mit Langzeitergebnissen nach chirurgischer Behandlung beim Hund stellen sich als schwierig dar, da hierbei keine genauen Differenzierungen nach Ductusgröße erfolgen und im Falle eines Restshunts nur selten²⁴⁰ eine graduelle Abschätzung durchgeführt wird.

Die Angaben zur Kompletverschlussrate nach chirurgischer Therapie schwanken zwischen 55%²⁴⁰ und 80%¹⁴⁹. Über die Ursachen kann nur spekuliert werden. Mögliche Faktoren sind unterschiedliche Operationstechniken oder Ductusgrößen bzw. -morphologien und differierende Zugänglichkeit des Ductus bei verschiedenen Hunderassen.

Die Möglichkeit eines spontanen verzögerten Verschlusses scheint im Falle der chirurgischen Therapie selten (2/26)²⁴⁰ und dann meist innerhalb des ersten Monats nach dem Eingriff¹⁴⁹ vorzukommen. Der Unterschied zu den interventionellen Verfahren erklärt sich durch die Thrombogenität des implantierten Materials, die im Falle eines chirurgischen Eingriffes nicht vorhanden ist.

Auch bei der Rekanalisierung zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien; sie wird meist mit 1-2%^{17,19,62} angegeben, kann aber auch bis zu 19%²⁴⁰ betragen.

4.11 Kosten der verschiedenen Therapiemaßnahmen

Der Kostenfaktor einer kausalen PDA-Therapie stellt neben Komplikationen, Letalitätsrate, Materialeigenschaften, primären Verschlussraten, Spontanverschlüssen sowie Rekanalisierungen einen entscheidenden Punkt in der Auswahl der jeweiligen Technik dar. Sowohl in der Human-^{64,71,249} als auch in der Veterinärmedizin³³ werden für eine chirurgische Therapie und die Coil-Embolisation ähnliche Kosten angesetzt. Zum Teil belegen Studien bei Humanpatienten, insbesondere im Falle einer Single Coil Technik einen niedrigeren Kostenrahmen als für einen chirurgischen Eingriff. Insbesondere die Kosten des stationären Aufenthaltes sind für Patienten mit Coil-Behandlung als niedriger anzunehmen^{64,71,249}. Die Gianturco-Coils sind mit ca. 35 Euro für einen Doppelpack ein relativ billiges Verschlussystem. Werden verschiedene Katheter und Führungsdrähte hinzugerechnet, muss mit Materialkosten in Höhe von ca. 200 Euro gerechnet werden⁷¹.

Die Kosten für die ablösbaren Cook-Coils liegen mit ca. 100 Euro für den Coil und 100 Euro für den Führdraht deutlich höher als für die freien Gianturco-Coils, aber deutlich niedriger als bei Verwendung einer Fangschlinge (ca 300 Euro) oder einer Biopsiezange (ca. 100 Euro). Für alle drei „Steuerungssysteme“ gilt dass sie zur Kostensenkung in der Veterinärmedizin resterilisiert und wieder verwendet werden können. Für frei wie für ablösbare Coils gilt das die single Coil-Technik geringere Kosten als die multiple Coil Technik verursacht.

Im Vergleich zu diesen beiden „preiswerteren“ interventionellen Systemen rangieren die Kosten für den ADO mit ca. 2000 Euro oder das GGVO mit ca. 1000 Euro deutlich höher und schliessen solche System eigentlich von einem Routinegebrauch in der Veterinärmedizin aus⁸².

4.12 Schlussfolgerung

Nach der Auswertung aller diskutierten Parameter wie Eigenschaften des Systems, Implantationserfolg, Komplikationen, Sofort- und Spontanverschlüsse, Rekanalisierung und letztlich Kosten lässt sich für die Therapie des kleinen und mittelgroßen PDA beim Hund Folgendes schlussfolgern:

Die transvenöse Applikation eines singulären ablösbaren Coils mit Polyesterfasern ist in der Therapie des kleinen und mittelgroßen PDA eine Alternative zu allen anderen Katheterverfahren und zur chirurgischen Therapie.

Die Anwendung ist aufgrund des geringen geforderten Katheterdurchmessers (5 F, neuerdings sogar 4 F) auch bei sehr kleinen Patienten möglich. Die Fixierung des Coils am Führdraht, die stabile Konfiguration des Coils vor Rückzug in die PDA-Ampulle, die Möglichkeit, den sicheren Sitz zu prüfen und die Verankerung auf der pulmonalen Seite machen das System sehr sicher gegen Coil-Dislokationen. Die 100% Überlebensrate und Implantationserfolg bei nur temporären Komplikationen ist bei anderen Therapien nicht zu finden.

Im Bereich des kleinen persistierenden Ductus arteriosus zeigen sowohl die 92% Sofort- als auch die 100% Kompletverschlussrate und die ausbleibende Rekanalisierung, dass dieses Verfahren allen anderen Therapien überlegen ist. Allein der Preis für Coil (100 Euro) und Führdraht (100 Euro) macht die Anwendung von billigeren freien Coils noch überlegenswert. Allerdings geht deren Nutzung mit einem erheblich höheren Komplikationsrisiko einher.

Beim mittelgroßen PDA gelten alle oben genannten technischen Vorteile in gleicher Weise, alleine die Kompletverschlussraten sind noch nicht ganz zufrieden stellend. Unabhängig davon, ob diese Restshunts von klinischer Bedeutung für den Hund sind, sollte eine Modifikation dieser Coils in Länge und/oder Form in Erwägung gezogen werden. Alternativen zu den ablösbaren Coils mit Polyesterfasern könnten derzeit der Duct occlud oder Nit-Occlud sein, da beide durch kleine Katheter

applizierbar und ablösbar sind sowie geringe Komplikationsraten bei guten Implantations- und Verschlussraten und bei noch vertretbarem Kostenrahmen liefern. Andere Systeme erscheinen für den mittelgroßen PDA des Hundes entweder wegen zu großer Einführbestecke, zu hoher Komplikationsrate, zu geringen Verschlussraten und vielfach wegen des zu hohen Preises als nicht geeignet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die interventionelle Therapie, im speziellen die verwendeten, ablösbaren Drahtspiralen, bei Vorhandensein der entsprechenden Rahmenbedingungen, d.h. Herzkatheterlabor mit entsprechender flankierender Technik und personeller Erfahrung, den Patientenbesitzern als potentielle Alternative zur chirurgischen Methode vorgestellt werden sollte.

5 Zusammenfassung

Der persistierende Ductus arteriosus (PDA) mit Links-Rechts Shunt führt zu einer Volumenbelastung des linken Herzens und später zum kongestiven Linksherzversagen. Er stellt daher eine absolute Indikation für den Verschluss des Gefäßes dar. Als Standardbehandlung kamen in der Veterinärmedizin bisher verschiedene chirurgische Verfahren zum Einsatz. In der Humanmedizin stellt die kathetergestützte (interventionelle) Therapie auf Grund ihrer minimalen Invasivität und der exzellenten Ergebnisse seit vielen Jahren eine absolute Alternative zum chirurgischen Verschluss dar. Die ersten tiermedizinischen Arbeiten berichten dominierend über die transarterielle Anwendung multipler, freier Drahtspiralen. Ziel dieser Arbeit war es, beim Hund mit einem PDA von maximal 4,0 mm die Durchführbarkeit der transvenösen Technik, und die Ergebnisse unmittelbar nach Implantation eines singulären ablösbaren Coils sowie in den Langzeituntersuchungen zu prüfen.

Insgesamt 28 Patienten der Klinik für Kleintiere (Innere Medizin und Chirurgie) mit einem persistierenden Ductus arteriosus, dessen angiographisch ermittelter minimaler Durchmesser $\leq 4,0$ mm betrug (Median 2,8 mm; Bereich 1,5 - 3,6 mm) wurden einbezogen. Das mediane Körpergewicht betrug 5,5 kg (Bereich 1,5 - 35,0 kg) und das mediane Alter 5,75 Monate (Bereich 2,6 – 65,5 Monate). Unter Vollnarkose wurde über einen arteriellen Zugang ($n = 23$) oder eine transvenöse retrograde Technik ($n = 5$) eine Angiographie des Ductus mit morphologischer Klassifizierung und Größenbestimmung, sowie invasive Druckmessungen durchgeführt. Ein ablösbarer Coil aus Edelstahl mit Polyesterfasern (Stärke 0.038 inches), dessen Windungs-Durchmesser mindestens doppelt so groß wie die PDA-Engstelle war, wurde von der Vena femoralis ausgehend implantiert. Unabhängig vom Ergebnis kam immer nur ein Coil zum Einsatz. Nach der Embolisation des PDA wurden die Angiographie und die Druckmessungen wiederholt. In den Langzeituntersuchungen wurde die Bestimmung des PDA-Verschlusses mittels Auskultation und Farb-Doppler-Echokardiographie durchgeführt.

Die Ausgangs-Angiographie ergab bei 20/28 (71%) Hunden eine lange konische Ductusform (Typ E), bei 7/28 (25%) bzw. 1/28 (4%) zeigte sich ein kurzer konischer

Ductus (Typ A) oder ein Ductus mit mehreren Engstellen (Typ D). Der Mittelwert des minimalen PDA-Durchmessers betrug $2,64 \pm 0,68$ mm (Median 2,8 mm; Bereich 1,5 - 3,6 mm) und die PDA-Ampulle hatte einen mittleren Durchmesser von $6,65 \pm 1,44$ mm (Median 6,6 mm; Bereich 3,9 – 9,8 mm). Bei 12 Hunden mit einem kleinen PDA ($\leq 2,5$ mm) wurde ein Coil mit 5 mm Durchmesser und 5 ($n = 10$) oder 3 ($n = 2$) Windungen eingesetzt. Bei 16 Hunden mit einem mittelgroßen PDA (2,6 bis 4,0 mm) wurde stets ein Coil mit 8 mm Durchmesser und 5 Windungen implantiert. Nach Implantation zeigte sich eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz ($P = 0,0003$) und des systolischen ($P < 0,0001$) sowie diastolischen ($P < 0,0001$) Druckes im Pulmonalarterienstamm, dagegen ein signifikanter Anstieg des arteriellen diastolischen Druckes ($P < 0,0001$). Die angiographische Kontrolle belegte bei 11/11 Hunden mit einem kleinen, aber nur bei 2/12 mit einem mittelgroßen Ductus einen vollständigen Verschluss zu Katheterende. Eine pulmonale Coil-Dislokation war nur in einem Falle zu verzeichnen, bei dem der erste Coil aufgrund einer schmalen Ampulle kleiner als das Zweifache des minimalen PDA-Durchmessers ausgewählt worden war, nach dessen Entfernung konnte ein Coil adäquater Größe sicher implantiert werden. Als einzige weitere schwere Komplikation trat in einem Fall eine arterielle Nachblutung auf, die konservativ ausgeheilt werden konnte.

Die Rate der mittels Farb-Doppler ermittelten Kompletverschlussrate in der gesamten Population stieg im Nachuntersuchungszeitraum von 792,5 Tage (Bereich 2 - 3248 Tage) auf 71% und nur noch 4/8 Restshunts waren per Auskultation feststellbar.

Die Kaplan-Meier Analyse im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf des Kompletverschlusses dokumentierte einen signifikanten ($P < 0,0001$) Unterschied zwischen kleinem und mittelgroßen PDA, wobei die Verschlussraten am Ende der Studie bei 100% bzw 50% lagen..

Bei 11/12 Hunden mit einem kleinen PDA konnte bereits in den ersten drei Tagen nach dem Eingriff ein kompletter Verschluss nachgewiesen werden. Der zu diesem Zeitpunkt bereits nicht mehr hörbare Restshunt verschwand bis zur Dreimonatskontrolle.

Bei 4/16 (25%) Hunden mit einem mittelgroßen PDA konnte 1 - 3 Tagen nach Eingriff kein Ductusfluss mehr detektiert werden. Nach einer medianen Zeit von 361 Tagen (Bereich 111 - 1114 Tage) zeigten weitere vier Tiere einen Spontanverschluss, so dass am Ende der Studie die Kompletverschlussrate in dieser Gruppe bei 50% lag. Von den acht Restshunts waren zum letzten Untersuchungszeitpunkt noch vier mittels Auskultation nachweisbar.

Die zu prüfende transvenöse Applikation eines ablösbaren Coils ist einfach und sicher. Die Anwendung eines singulären Coils zeigt sich beim kleinen PDA im Literaturvergleich allen anderen Katheterverfahren und chirurgischen Verfahren überlegen. Beim mittelgroßen PDA bestehen hinsichtlich der Verschlussraten noch Defizite, so dass eine Modifikation der Coil-Länge und/oder -Form sinnvoll erscheint.

6 Summary

Patent ductus arteriosus with left to right shunting is a congenital heart disease, which causes left atrial and ventricular volume overload and as well as congestive left sided heart failure. As consequence early closure is recommended. Up to now in veterinary medicine different surgical techniques were used as treatment of choice. Transcatheter closure has been widely studied during the last years in human medicine and has been considered to be a safe and less invasive method to close PDA. Different catheterisation methods have been described in dogs. Correction with multiple vascular occlusion coils by transarterial access is the most common used technique. Aim of this study was to evaluate the clinical application of a single detachable coil by transvenous access, as treatment of a PDA up to 4.0 mm in dogs, and to verify the results immediately after intervention and in long term follow up examinations.

28 patients, referred to the Small Animal Clinic (Internal medicine and surgery), with an angiographic determined minimal PDA diameter of ≤ 4.0 mm (median 2.8 mm; range 1,5 - 3,6 mm) were included. The median bodyweight was 5.5 kg (range 1.5 - 35.0 kg) and the median age was 5.75 months (range 2.6 – 65.5 months). Under general anaesthesia angiography was performed by a transarterial access (n = 23) or transvenous retrograde technique (n = 5) to measure the size and to classify the morphological shape of the PDA. Also pressure measurements were performed. A 0.038 inch stainless steel detachable coil with polyester fibers and a loop-diameter at least twice as big as the minimal PDA diameter was implanted by transvenous access over the vena femoralis. In all patients only a single coil was used, regardless of a residual ductal flow. After coil embolization pressure measurements and angiography were repeated. In long-term follow up examinations the complete occlusion was evaluated by auscultation and color-doppler examination.

In angiography 20/28 (71%) dogs had a type E duct (elongated conical), 7/28 (25%) had a type A (conical, with well-defined ampulla at the aortic end) and 1/28 (4%) had a type D (multiple constrictions). The mean PDA minimal diameter was 2.64 ± 0.68 mm (median 2.8 mm; range 1.5 – 3.6 mm) and mean PDA-ampulla diameter was 6.65 ± 1.44 mm (median 6.6 mm; range 3.9 – 9.8 mm). 12 dogs with a

small PDA (≤ 2.5 mm) received a coil with 5 mm loop diameter and 3 ($n = 2$) or 5 ($n = 10$) loops. 16 dogs with a medium sized PDA (2.6 to 4.0 mm) were treated by a coil with 8 mm loop diameter and 5 loops. Measurements after embolization showed a significant reduction of the heart rate ($P = 0.0003$) and systolic ($P < 0.0001$) as well as diastolic ($P < 0.0001$) pressure in the main pulmonic artery. Diastolic arterial blood pressure increased significantly ($P < 0.0001$). Follow up angiography proofed in 11/11 dogs with a small, but only in 2/12 dogs with a medium sized PDA a complete occlusion at the end of the procedure. A device dislocation into the pulmonic artery was seen only in one patient. In this patient first coil was not at least twice as big as the minimal PDA diameter, because of a small ampulla. After removing the device a correct chosen coil was successfully implanted. The only other major complication was arterial bleeding in one case. This complication was corrected by pressure bandage and blood transfusion.

The rate of complete occlusion, proofed by color-Doppler, increased over the period of follow up (792.5 days; range 2 – 3248 days) up to 71%. In the clinical examination only 4/8 of the residual shunts showed a continuous murmur at the end of the study. Kaplan-Meier product limit analysis of the complete occlusion rate over follow-up period documented a significant difference ($P < 0,0001$) between small and medium sized PDA. At the end of the study complete occlusion rate reached 100% (small PDA) and 50% (medium sized PDA). In the first three days after the procedure 11/12 dogs with a small PDA had a complete occlusion. The one with a residual flow had no typical murmur and the shunt vanished until follow up examination after three months. In only 4/16 (25%) dogs with a medium sized PDA a complete occlusion was seen 1 – 3 days after coil embolization. After a median time of 361 days (range 111 – 1114 days) another four dogs had a spontaneous closure. At the end of the study the complete closure rate in this group reached 50%.

In conclusion the transvenous implantation of a single detachable coil is a safe and effective method. The application of a single coil in patients with a small PDA seems to be superior to other catheter based devices or different surgical techniques. In the dimension of the medium sized PDA the rate of patients with a residual shunt is too high. Coil modifications (length and/or shape) for these patients seem to be necessary to increase the rate of complete occlusions.

7 Literaturverzeichnis

1. Ackerman,N., Burk,R., Hahn,A.W. and Hayes,H.M., Jr. (1978), "Patent ductus arteriosus in the dog: a retrospective study of radiographic, epidemiologic, and clinical findings", *Am.J.Vet.Res.*, 39, 1805-1810.
2. Akagi,T., Hashino,K., Sugimura,T., Ishii,M., Eto,G. and Kato,H. (1997), "Coil occlusion of patent ductus arteriosus with detachable coils.", *Am.Heart J.*, 134, 538-543.
3. Akagi,T., Mizumoto,Y., Iemura,M., Tananari,Y., Ishii,M., Maeno,Y. and Kato,H. (2001), "Catheter closure of moderate to large sized patent ductus arteriosus using the simultaneous double or triple coil technique", *Pediatr.Int.*, 43, 536-541.
4. Alazaki,N.P., Ashburn,W.L. and Hagan,A. (1972), "Detection of left-to-right cardiac shunts with the scintillation camera pulmonary dilution curve", *J.Nucl.Med.*, 13, 142-147.
5. Alderson,P.O., Guadiani,D.C. and Watson,D.C. (1978), "Quantitative radionuclide angiocardiology in animals with experimental atrial septal defects", *J.Nucl.Med.*, 19, 364-369.
6. Ali Khan,M.A., al Yousef,S., Mullins,C.E. and Sawyer,W. (1992), "Experience with 205 procedures of transcatheter closure of ductus arteriosus in 182 patients, with special reference to residual shunts and long-term follow-up", *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 104, 1721-1727.
7. Alwi,M., Kang,L.M., Samion,H., Latiff,H.A., Kandavel,G. and Zambahari,R. (1997), "Transcatheter occlusion of native persistent ductus arteriosus using conventional Gianturco coils", *Am.J.Cardiol.*, 79, 1430-1432.
8. Anderson,P.A.W., Jones,R.H. and Sabiston,D.C. (1974), "Quantitation of left-to-right cardiac shunts with radionuclide angiography", *Circulation*, 49, 512-516.
9. Arora,R., Verma,P.K., Trehan,V., Passey,R., Nigam,M. and Kalra,G.S. (1997), "Transcatheter coil occlusion of persistent ductus arteriosus using detachable steel coils: short-term results.", *Indian.Heart J.*, 49, 60-64.
10. Askenazi,J., Ahnberg,D.S. and Korngold,E. (1976), "Quantitative radionuclide angiocardiology: Detection and quantitation of left-to-right shunts", *Am.J.Cardiol.*, 37, 382-387.
11. Atwell,R.B. (1977), "Patent ductus arteriosus in a dog-attempted medical closure", *Veterinary Record*, 101, 425-426.

12. Bahr,A., Miller,M. and Gordon,S. (2002), "First-pass nuclear angiocardiology in the evaluation of patent ductus arteriosus in dogs", *J.Vet.Intern.Med.*, 16, 74-79.
13. Belau,L., Grävingshoff,L. and Keck,E.W. (1993), "Verschluß des persistierenden ductus arteriosus Botalli ohne Thorakotomie", *Dtsch.Med.Wochenschr.*, 118, 169-175.
14. Bellenger,C.R., Hunt,G.B., Goldsmid,S.E. and Pearson,M.R. (1996), "Outcomes of thoracic surgery in dogs and cats", *Aust.Vet.J.*, 74, 25-30.
15. Benson,L.(1993), "Catheter closure of the ductus arteriosus", in *Transcatheter therapy in pediatric cardiology*, Rao,P.S., Ed.), ed. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, Wiley-Liss.
16. Bilkis,A.A., Alwi,M., Hasri,S., Haifa,A.L., Geetha,K., Rehman,M.A. and Hasanah,I. (2001), "The Amplatzer duct occluder: experience in 209 patients", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 37, 258-261.
17. Birchard,S.J., Bonagura,J.D. and Finland,R.B. (1990), "Results of ligation of patent ductus arteriosus in dogs: 201 cases (1969-1988)", *J.Am.Vet.Med.Assoc.*, 196, 2011-2013.
18. Bonagura,J.D. and Darke,P.G.G.(1994), "Congenital heart disease", in *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Ettinger,S.J. and Feldman,E.C., Eds.), ed. Philadelphia, W.B. Saunders.
19. Bonagura,J.D. and Lehmkuhl,L.B.(1999), "Congenital heart disease", in *Canine and Feline Cardiology*, Fox,P.R., Sisson,D., and Moise,N.S., Eds.), ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company.
20. Borenstein,N., Behr,L., Chetboul,V., Tessier,D., Nicole,A., Jacquet,J., Carlos,C., Retortillo,J., Fayolle,P., Pouchelon,J.L., Daniel,P. and Laborde,F. (2004), "Minimally invasive patent ductus arteriosus occlusion in 5 dogs", *Vet.Surg.*, 33, 309-313.
21. Breuer,J. (2001), "Interventioneller Verschluss des persistierenden Ductus Botalli und verschiedener Gefäßmalformationen", *Monatsschr.Kinderheilkd.*, 149, 1000-1010.
22. Breznock,E.M., Wisloh,A., Hilwig,R.W. and Hamlin,R.L. (1971), "A surgical method for correction of patent ductus arteriosus in the dog", *J.Am.Vet.Med.Assoc.*, 158, 753-762.
23. Bridges,N.D., Perry,S.B., Parness,I., Keane,J.F. and Lock,J.E. (1991), "Transcatheter closure of a large patent ductus arteriosus with the clamshell septal umbrella", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 18, 1297-1302.

24. Brown,S., Bruwer,A., Al-Zaghal,A. and Claassens,A. (2004), "Effectiveness of single detachable COOK coils in closure of the patent ductus arteriosus", *Cardiovasc.J.S.Afr.*, 15, 76-80.
25. Buchanan,J.W. (1968), "Thoracic surgery in the dog and cat. III. Patent ductus arteriosus and persistent right aortic arch in dogs.", *J.Small.Anim.Pract.*, 9, 409.
26. Buchanan,J.W. (1975), "Complications of patent ductus arteriosus surgery in 140 dogs", *Arch.Am.Coll.Vet.Surg.*, 4, 4-5.
27. Buchanan,J.W. (1978), "Morphology of the ductus arteriosus in fetal and neonatal dogs genetically predisposed to patent ductus arteriosus", *Birth defects*, 14, 349-360.
28. Buchanan,J.W.(1992), "Causes and prevalence of cardiovascular disease", in *Current Veterinary Therapy XI*, Kirk RW, Ed.), ed. Philadelphia, W.B. Saunders.
29. Buchanan,J.W. (1993), "Surgery versus Catheter techniques for the treatment of common cardiac defects in small animals", *Proc.World Small Animal Veterinary Assoc.*, 343-345.
30. Buchanan,J.W. (1994), "Patent Ductus Arteriosus", *Proc.Annu. Vet.Med.Forum*, 307,
31. Buchanan,J.W. (1994), "Patent ductus arteriosus.", *Semin.Vet.Med.Surg.(Small.Anim.)*, 9, 168-176.
32. Buchanan,J.W.(1999), "Prevalence of cardiovascular disorders", in *Canine and feline cardiology*, Fox,P.R., Sisson,D., and Moise,N.S., Eds.), ed. Philadelphia, WB Saunders Company.
33. Buchanan,J.W. (2001), "Patent Ductus Arteriosus. Morphology, Pathogenesis, Types and Treatment", *J. Vet. Cardiol.*, 3, 7-16.
34. Buchanan,J.W. and Patterson,D.F. (1965), "Selective angiography and angiocardiology in dogs with congenital cardiovascular disease", *J.Am. Vet.Rad.Soc.*, 6, 21-39.
35. Buchanan,J.W., Soma,L.R. and Patterson,D.F. (1967), "Patent Ductus Arteriosus Surgery in Small Dogs", *J.Am.Vet.Med.Assoc.*, 151, 701-707.
36. Buheitel,G., Hofbeck,M., Leipold,G., Tenbrink,U. and Singer,H. (1997), "Rashkind–PDA-occluder und ablösbare Metallspiralen zum interventionellen Verschluss des ductus arteriosus Botalli. Indikationen, Ergebnisse und Komplikationen", *Z.Kardiol.*, 86, 42-49.

37. Burke,R.P. (1994), "Video-assisted thoracoscopic surgery for patent ductus arteriosus.", *Pediatrics*, 93, 823-825.
38. Bussmann,W.D., Sievert,H. and Kaltenbach,M. (1984), "[Transfemoral occlusion of persistent ductus arteriosus]", *Dtsch.-Med.-Wochenschr.*, 109, 1322-1326.
39. Bussmann,W.D., Sievert,H., Kohler,K.P., Hanke,H., Niemoller,E. and Kaltenbach,M. (1987), "Transfemoral plug closure of patent ductus arteriosus.", *Z.Kardiol.*, 76 Suppl.6, 85-89.
40. Cambier,P.A., Kirby,W.C., Wortham,D.C. and Moore,J.W. (1992), "Percutaneous closure of the small (< 2.5 mm) patent ductus arteriosus using coil embolization.", *Am.J.Cardiol.*, 69, 815-816.
41. Campbell,F.E., Thomas,W.P., Miller,S.J. and Kittleson,M.D. (2004), "Immediate and late outcomes of transarterial coil occlusion of patent ductus arteriosus in dogs", *Proc. 14th ECVIM-CA Congress Barcelona*, 191.
42. Celiker,A., Aypar,E., Karagoz,T., Dilber,E. and Ceviz,N. (2005), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with Nit-Occlud coils", *Catheter.Cardiovasc.Interv.*, 65, 569-576.
43. Chee,A.K., Heng,J.T. and Wong,K.Y. (1998), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using detachable spring coils.", *Singapore.Med.J.*, 39, 64-68.
44. Chotigeat,U., Jirapapa,K. and Layangkool,T. (2003), "A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants", *J.Med.Assoc.Thai.*, 86 Suppl.3, S563-S569.
45. Chu,J.J., Chang,C.H., Lin,P.J., Liu,H.P., Tsai,F.C., Wu,D., Chiang,C.W., Lin,F.C. and Tan,P.P.C. (1997), "Video-assisted thoracoscopic operation for interruption of patent ductus arteriosus in adults.", *Ann.Thorac.Surg.*, 63, 175-179.
46. Cooper,R.C., Weber,W.J. and Goodwin,J.K. (1992), "The surgical treatment of common congenital heart defects", *Vet.Med.*, 676-688.
47. Corti,L.B., Merkley,D., Nelson,O.L. and Ware,W.A. (2000), "Retrospective evaluation of occlusion of patent ductus arteriosus with hemoclips in 20 dogs", *J.Am.Anim.Hosp.Assoc.*, 36, 548-555.
48. Dalvi,B., Goyal,V., Narula,D., Kulkarni,H. and Ramakantan,R. (1997), "New technique using temporary balloon occlusion for transcatheter closure of patent ductus arteriosus with Gianturco coils.", *Cathet.Cardiovasc.Diagn.*, 41, 62-70.

49. Dalvi,B., Nabar,A., Goyal,V., Naik,A., Kulkarni,H. and Ramakanthan,R. (1998), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in children weighing < 10 kg with Gianturco coils using the balloon occlusion technique [see comments]", *Cathet Cardiovasc Diagn*, 44, 303-308.
50. Dalvi,B., Vora,A., Narula,D., Goyal,V., Ramakanthan,R. and Kulkarni,H. (1996), "Coil occlusion of a residual ductus arteriosus remaining after implantation of a buttoned device.", *Cathet.Cardiovasc.Diagn.*, 39, 52-54.
51. Daniels,C.J., Cassidy,S.C., Teske,D.W., Wheller,J.J. and Allen,H.D. (1998), "Reopening after successful coil occlusion for patent ductus arteriosus.", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 31, 444-450.
52. Darke,P.G.G. (1989), "Congenital heart disease in dogs and cats", *J.Small Anim.Pract.*, 30, 599-607.
53. Detweiler,D.K. (1962), "Wesen und Häufigkeit von Herzkrankheiten bei Hunden", *Zbl.Vet.Med.*, 9, 317-356.
54. Ebeid,M.R., Gaymes,C.H., Smith,J.C., Braden,D.S. and Joransen,J.A. (2001), "Gianturco-Grifka vascular occlusion device for closure of patent ductus arteriosus", *Am.J.Cardiol.*, 87, 657-660.
55. Echigo,S., Matsuda,T., Kamiya,T., Tsuda,E., Suda,K., Kuroe,K., Ono,Y. and Yazawa,K. (1990), "Development of a new transvenous patent ductus arteriosus occlusion technique using a shape memory polymer.", *ASAIO.Trans.*, 36, 195-198.
56. Ekström,G. (1952), "The surgical treatment of patent ductus arteriosus. A clinical study of 290 cases", *Acta.Chir.Scand.*, Suppl., 169.
57. Ettinger,S.J. and Suter,P.F.(1970), "The recognition of cardiac disease and congestive heart failure", in *Canine cardiology*, Ettinger,S.J. and Suter,P.F., Eds.), ed. Philadelphia, W.B. Saunders.
58. European Registry (1992), "Transcatheter occlusion of persistent arterial duct. Report of The European Registry", *Lancet*, 340, 1062-1066.
59. Eyster,G.E.(1999), "Basic cardiovascular surgery and procedures", in *Canine and Feline Cardiology*, Fox,P.R., Sisson,D., and Moise,N.S., Eds.), ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company.
60. Eyster,G.E., Eyster,J.T., Cords,G.B. and Johnston,J. (1976), "Patent Ductus Arteriosus in the Dog: Characteristics of Occurrence and Results of Surgery in One Hundred Consecutive Cases", *J.Am.Vet.Med.Assoc.*, 168, 435-438.

61. Eyster,G.E., Gaber,C.E., and Probst,M.(1993), "Cardiac disorders", in *Textbook of Small Animal Surgery*, Slatter,D., Ed.), ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company.
62. Eyster,G.E., Whipple,R.D., Evans,A.T., Hough,J.D. and Anderson,L.K. (1975), "Recanalized patent ductus arteriosus in the dog", *J.Small Anim.Pract.*, 16, 743-749.
63. Faella,H.J. and Hijazi,Z.M. (2000), "Closure of the patent ductus arteriosus with the amplatzer PDA device: immediate results of the international clinical trial", *Catheter.Cardiovasc.Interv.*, 51, 50-54.
64. Fedderly,R.T., Beekman,R.H., Mosca,R.S., Bove,E.L. and Lloyd,T.R. (1996), "Comparison of hospital charges for closure of patent ductus arteriosus by surgery and by transcatheter coil occlusion.", *Am.J.Cardiol.*, 77, 776-779.
65. Fellows,C.G., Lerche,P., King,G. and Tometzki,A. (1998), "Treatment of patent ductus arteriosus by placement of two intravascular embolisation coils in a puppy", *J.Small Anim.Pract.*, 39, 196-199.
66. Fisher,R.G., Moodie,D.S., Sterba,R. and Gill,C.C. (1986), "Patent ductus arteriosus in adults-long-term follow-up: nonsurgical versus surgical treatment.", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 8, 280-284.
67. Formigari,R., Toscano,A., Herraiz,I., Bialkowski,J., Donti,A., Picchio,F.M., Bermudez-Canete,R. and Ballerini,L. (2001), "Late follow-up of occlusion of the patent ductus arteriosus with the Rashkind device with emphasis on long-term efficacy and risk for infections", *Am.J.Cardiol.*, 88, 586-588.
68. Forster,R. (1993), "Thoracoscopic clipping of patent ductus arteriosus in premature infants", *Ann.Thorac.Surg.*, 56, 1418-1420.
69. Fox,P.R., Bond,B.R. and Sommer,R.J. (1998), "Nonsurgical Transcatheter Coil Occlusion of Patent Ductus Arteriosus in two Dogs using a Preformed Nitinol Snare Delivery Technique", *J.Vet.Intern.Med.*, 12, 182-185.
70. French,A., Martin,M., Van Israel,N., Tometzki,A. and Wilson,N. (2001), "Gianturco coil implantation for the treatment of patent ductus arteriosus in 37 dogs and one cat", *Proc 11th ESVIM Congress 05-08.09.2001, Dublin, Ireland 2001*, 134-135.
71. Galal,M.O. (2003), "Advantages and Diasadvantages of Coils for Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus", *J.Interv.Cardiol.*, 16, 157-163.

72. Galal,M.O., Bulbul,Z., Kakadekar,A., Fatani,A.E., de Moor,M., el-Oufi,S., Solymar,L., al-Fadley,F. and Fawzy,M.E. (2001), "Comparison between the safety profile and clinical results of the Cook detachable and Gianturco coils for transcatheter closure of patent ductus arteriosus in 272 patients", *J.Interv.Cardiol.*, 14, 169-177.
73. Galal,M.O., von Sinner,W., al-Fadley,F., Solymar,L., Bulbul,Z., Boecker,J. and Fawzy,M.E. (1999), "Radiographic characteristics of Cook detachable and Gianturco coils as well as clinical results of transcatheter closure of the patent ductus arteriosus", *Z.Kardiol.*, 88, 1006-1014.
74. Galal,O., de Moor,M., al-Fadley,F. and Hijazi,Z.M. (1996), "Transcatheter closure of the patent ductus arteriosus: comparison between the Rashkind occluder device and the anterograde Gianturco coils technique.", *Am.Heart J.*, 131, 368-373.
75. Galal,O., Nehgme,R., al-Fadley,F., de Moor,M., Abbag,F.I., al-Oufi,S.H., Williams,E., Fawzy,M.E. and al-Halees,Z. (1997), "The role of surgical ligation of patent ductus arteriosus in the era of the Rashkind device.", *Ann.Thorac.Surg.*, 63, 434-437.
76. Galal,O., Schmaltz,A.A., Fadely,F., Fawzy,M.E., Wilson,N. and Mimish,L. (1993), "Transkatheter-Verschluss des offenen Ductus arteriosus bei jungen Erwachsenen mit dem Rashkind-Occluder", *Z.Kardiol.*, 82, 432-435.
77. Gerlach,K., Skrodzki,M. and Trautvetter,E. (1988), "Kongenitale Anomalien des Aortenbogens beim Hund (I)", *Kleintierpraxis*, 33, 355-363.
78. Gianturco,C., Anderson,J.H. and Wallace,A. (1975), "Mechanical devices for arterial occlusion", *Am.J.Roentgenol.*, 124, 428-435.
79. Gildein,H.P., Germeroth,O., Lilje,C., Kruger,M., Wildberg,A. and Mocellin,R. (1999), "[Interventional occlusion of persistent ductus arteriosus Botalli with Gianturco spirals]", *Z Kardiol.*, 88, 514-520.
80. Gildein,H.P., Germeroth,O., Lilje,C., Kruger,M., Wildberg,A. and Mocellin,R. (1999), "[Interventional occlusion of persistent ductus arteriosus Botalli with Gianturco spirals]", *Z Kardiol.*, 88, 514-520.
81. Gittenberger de Groot,A.C., Strengers,J.L.M., Mentink,M., Poelmann,R.E. and Patterson,D.F. (1985), "Histologic studies on normal and persistent ductus arteriosus in the dog", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 6, 394-404.
82. Glaus,T.M., Berger,F., Ammann,F.W., Klowski,W., Ohlert,S., Boller,M., Kastner,S., Reusch,C.E. and Sisson,D. (2002), "Closure of large

- patent ductus arteriosus with a self-expanding duct occluder in two dogs", *J.Small Anim.Pract.*, 43, 547-550.
83. Glaus,T.M., Gardelle,O., Bass,M. and Kiowski,W.K. (1999), "Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli bei zwei Hunden mittels transarterieller Coil-Embolisation", *Schweiz.Arch.Tierheilk.*, 141, 191-194.
 84. Glaus,T.M., Martin,M., Boller,M., Johnson,M.S., Kutter,A., Flückiger,M. and Tofeig,M. (2003), "Catheter closure of patent ductus arteriosus in dogs: variation in ductal size requires different techniques.", *J.Vet.Cardiol.*, 5, 12-7.
 85. Goodwin,J.K.(1995), "Congenital Heart Disease", in *Manual of Canine and Feline Cardiology*, Miller,M.S. and Tilley L.P., Eds.), ed. Philadelphia, W.B. Saunders.
 86. Goyal,V.S., Fulwani,M.C., Ramakantan,R., Kulkarni,H.L. and Dalvi,B.V. (1999), "Follow-up after coil closure of patent ductus arteriosus", *Am J Cardiol*, 83, 463-466.
 87. Grabitz,R.G. (1998), "Der interventionelle Verschluss des persistierenden Ductus Arteriosus", *Habilitationsschrift, RWTH, Aachen*,
 88. Grabitz,R.G., Freudenthal,F., Sigler,M., Le,T.P., Boosfeld,C., Handt,S. and von Bernuth,G. (1998), "Double-helix coil for occlusion of large patent ductus arteriosus: evaluation in a chronic lamb model", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 31, 677-683.
 89. Grabitz,R.G., Neuss,M.B., Coe,J.Y., Handt,S., Redel,D.A. and von Bernuth,G. (1996), "A small interventional device to occlude persistently patent ductus arteriosus in neonates: evaluation in piglets.", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 28, 1024-1030.
 90. Grabitz,R.G., Schröder,R., Sigler,M., Seghaye,M.C., Dzinonsko,C.H.S., Schneidt,B. and von Bernuth,G. (1997), "Retrievable patent ductus arteriosus plug for interventional, transvenous occlusion of the patent ductus arteriosus. Evaluation in lambs and preliminary clinical results.", *Invest.Radiol.*, 32, 523-528.
 91. Grifka,R.G. (2001), "Transcatheter PDA Closure Using the Gianturco-Grifka Vascular Occlusion Device", *Curr.Interv.Cardiol.Rep.*, 3, 174-182.
 92. Grifka,R.G. and JONES,T.K. (2000), "Transcatheter Closure of Large PDA Using 0.052 Gianturco Coils: Controlled Delivery Using a Biotome Catheter Through a 4 French Sheath", *Catheter.Cardiovasc.Interv.*, 49, 301-306.

93. Grifka,R.G., Miller,M.W., Frischmeyer,K.J. and Mullins,C.E. (1996), "Transcatheter Occlusion of a Patent Ductus Arteriosus in a Newfoundland Puppy Using the Gianturco-Grifka Vascular Occlusion Device", *J.Vet.Intern.Med.*, 10, 42-44.
94. Grifka,R.G., Mullins,C.E., Gianturco,C., Nihill,M.R., O'Laughlin,M.P., Slack,M.C., Clubb,F.J. and Myers,T.J. (1995), "New Gianturco-Grifka vascular occlusion device. Initial studies in a canine model.", *Circulation*, 91, 1840-1846.
95. Grifka,R.G., Vincent,J.A., Nihill,M.R., Ing,F.F. and Mullins,C.E. (1996), "Transcatheter patent ductus arteriosus closure in an infant using the Gianturco-Grifka Vascular Occlusion Device", *Am.J.Cardiol.*, 78, 721-723.
96. Gross,R.E. and Hubbard,J.P. (1939), "Surgical ligation of a patent ductus arteriosus", *J.Am.Med.Assoc.*, 112, 729-731.
97. Gross,R.E. and Longino,L.A. (1951), "The patent ductus arteriosus. Observations from 412 surgically treated cases", *Circulation*, 3, 125-137.
98. Haneda,N., Masue,M., Tasaka,M., Fukui,C., Saito,K. and Yamaguchi,S. (2001), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in an infant weighing 1180 g", *Pediatr.Int.*, 43, 176-178.
99. Haworth,S.G. and Bull,C. (1993), "Physiology of congenital heart disease.", *Arch.Dis.Child*, 68, 707-711.
100. Hays,M.D., Hoyer,M.H. and Glasow,P.F. (1996), "New forceps delivery technique for coil occlusion of patent ductus arteriosus.", *Am.J.Cardiol.*, 77, 209-211.
101. Hijazi,Z.M. and Geggel,R.L. (1994), "Results of anterograde transcatheter closure of patent ductus arteriosus using single or multiple Gianturco coils", *Am.J.Cardiol.*, 74, 925-929.
102. Hijazi,Z.M. and Geggel,R.L. (1996), "Transcatheter closure of large patent ductus arteriosus (> or = 4 mm) with multiple Gianturco coils: immediate and mid-term results.", *Heart*, 76, 536-540.
103. Hijazi,Z.M. and Geggel,R.L. (1997), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using coils", *Am.J.Cardiol.*, 79, 1279-1280.
104. Hijazi,Z.M., Lloyd,T.R., Beekman,R.H. and Geggel,R.L. (1996), "Transcatheter closure with single or multiple Gianturco coils of patent ductus arteriosus in infants weighing or = 8 kg: retrograde versus antegrade approach [see comments]", *Am Heart J*, 132, 827-835.

105. Hijazi,Z.M., Lloyd,T.R., Beekman,R.H. and Geggel,R.L. (1996), "Transcatheter closure with single or multiple Gianturco coils of patent ductus arteriosus in infants weighing or = 8 kg: retrograde versus antegrade approach [see comments]", *Am Heart J*, 132, 827-835.
106. Hofbeck,M., Bartolomaeus,G., Buheitel,G., Esser,R., Gravinghoff,L., Hoffmann,W., Kienast,W., Michel-Behnke,I., Scharabrine,E.G., Schranz,D., Schmaltz,A.A., Shakhov,B.E., Singer,H. and Lindinger,A. (2000), "Safety and efficacy of interventional occlusion of patent ductus arteriosus with detachable coils: a multicentre experience", *Eur.J.Pediatr.*, 159, 331-337.
107. Hogan,D.F., Green,H.W., Gordon,S. and Miller,M.W. (2004), "Transarterial coil embolization of patent ductus arteriosus in small dogs with 0.025-inch vascular occlusion coils: 10 cases", *J.Vet.Intern.Med.*, 18, 325-329.
108. Houston,A.B., Gnanapragasam,J.P., Lim,M.K., Doig,W.B. and Coleman,E.N. (1991), "Doppler ultrasound and the silent ductus arteriosus", *Br.Heart J*, 65, 97-99.
109. Huber,E. and Montavon,P.M. (1992), "[Patent ductus arteriosus in a dog: modified method of double ligation]", *Schweiz Arch Tierheilkd*, 134, 41-46.
110. Hunt,G.B., Church,D.B., Malik,R. and Bellenger,C.R. (1990), "A retrospective analysis of congenital cardiac anomalies (1977-1989)", *Aust.Vet.Pract.*, 20, 70-75.
111. Hunt,G.B., Simpson,D.J., Beck,J.A., Goldsmid,S.E., Lawrence,D., Pearson,M.R. and Bellenger,C.R. (2001), "Intraoperative hemorrhage during patent ductus arteriosus ligation in dogs", *Vet.Surg.*, 30, 58-63.
112. Ing,F.F. and Bierman,F.Z. (1995), "Percutaneous transcatheter coil occlusion of the patent ductus arteriosus aided by the nitinol snare: further observations.", *Cardiovasc.Intervent.Radiol.*, 18, 222-226.
113. Ing,F.F., Recto,M.R., Saidi,A., Denfield,S. and Mullins,C.E. (1997), "A method providing bidirectional control of coil delivery in occlusions of patent ductus arteriosus with shallow ampulla and Pott's shunts.", *Am.J.Cardiol.*, 79, 1561-1563.
114. Ing,F.F. and Sommer,R.J. (1999), "The snare-assisted technique for transcatheter coil occlusion of moderate to large patent ductus arteriosus: immediate and intermediate results", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 33, 1710-1718.

115. Ino,T., Nishimoto,K., Okubo,M. and Yabuta,K. (1998), "Recanalisation after coil embolisation of persistent ductus arteriosus", *Heart*, 79, 308-310.
116. Jackson,W.F. and Henderson,R.A. (1979), "Ligature Placement in Closure of Patent Ductus Arteriosus", *J.Am.Anim.Hosp.Assoc.*, 15, 55-58.
117. Jaeggi,E.T., Fasnacht,M., Arbenz,U., Beghetti,M., Bauersfeld,U. and Friedli,B. (2001), "Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus with a single device technique: comparison between the Cook detachable coil and the Rashkind umbrella device", *Int.J.Cardiol.*, 79, 71-76.
118. Justino,H., Justo,R.N., Ovaert,C., Magee,A., Lee,K.J., Hashmi,A., Nykanen,D.G., McCrindle,B.W., Freedom,R.M. and Benson,L.N. "Comparison of two transcatheter closure methods of persistently patent arterial duct", *Am J Cardiol* 2001 Jan. 1., 87, 76-81.
119. Kienle,R.D.(1998), "Cardiac Catheterization", in *Small Animal Cardiovascular Medicine*, Kittleson,M.D. and Kienle,R.D., Eds.), ed. St. Louis, Mosby, Inc.
120. Kittleson,M.D.(1998), "Patent Ductus Arteriosus", in *Small Animal Cardiovascular Medicine*, Kittleson,M.D. and Kienle,R.D., Eds.), ed. St. Louis, Mosby, Inc.
121. Koblik,P.D. and Hornof,W.J. (1987), "Use of first-pass nuclear angiocardiology to detect left-to-right cardiac shunts in the horse", *Vet.Radiol.*, 28, 177-180.
122. Koch,A., Hofbeck,M., Buheitel,G., Gerling,S., Rauch,R. and Singer,H. (2001), "Fortschritte beim interventionellen Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus: Vergleich der Ergebnisse mit unterschiedlichen Verschlusssystemen.", *Z.Kardiol.*, 90, 120-126.
123. Kosztolich,A., Lorinson,D., Riedelberger,K., Fröhlich,W. and Hittmair,K. (2000), "Der persistierende Ductus arteriosus Botalli beim Hund: eine retrospektive Studie von 7 Fällen", *Wien.Tierärztl.Mschr.*, 85-93.
124. Krichenko,A., Benson,L.N., Burrows,P., Moes,C.A.F., McLaughlin,P. and Freedom,R.M. (1989), "Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion.", *Am.J.Cardiol.*, 63, 877-880.
125. Kron,I.L., Harman,P.K., Finkelmeier,B.A. and Nolan,S.P. (1983), "The adult ductus. Surgical results and long-term follow-up", *Am.Surg.*, 49, 546-547.

126. Kuhn,M.A. and Latson,L.A. (1995), "Transcatheter embolization coil closure of patent ductus arteriosus--modified delivery for enhanced control during coil positioning.", *Cathet.Cardiovasc.Diagn.*, 36, 288-290.
127. Laborde,F., Folliguet,T., Batische,A., Dibie,A., da Cruz,E. and Carbognani,D. (1996), "Closure of patent ductus arteriosus by video thoracoscopy in 282 children", *Arch.Mal.Coeur.Vaiss.*, 89, 547-551.
128. Laborde,F., Folliguet,T., Batische,A., Dibie,A., da-Cruz,E. and Carbognani,D. (1995), "Video-assisted thoracoscopic surgical interruption: the technique of choice for patent ductus arteriosus. Routine experience in 230 pediatric cases.", *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 110, 1681-1684.
129. Laborde,F., Noirhomme,P., Karam,J., Batische,A., Bourel,P. and Saint Maurice O. (1993), "A new video-assisted thoracoscopic surgical technique for interruption of patient ductus arteriosus in infants and children", *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 105, 278-280.
130. Le,T.P., Moore,J.W., Neuss,M.B. and Freudenthal,F. (2001), "Duct-Occlud for Occlusion of Patent Ductus Arteriosus", *Curr.Interv.Cardiol.Rep.*, 3, 165-173.
131. Leslie,J., Lindsay,W. and Amplatz,K. (1977), "Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: an experimental study", *Invest.Radiol.*, 12, 142-145.
132. Lippmann,M., Nelson,R.J., Emmanouilides,G.C., Diskin,J. and Thibeault,D.W. (1976), "Ligation of patent ductus arteriosus in premature infants", *Br.J.Anaesth.*, 48, 365-369.
133. Liska,W.D. and Tilley,L.P. (1979), "Patent ductus arteriosus", *Vet.Clin.North Am.Small.Anim.Pract.*, 9, 195-206.
134. Liu,C., Shiraishi,H., Kikuchi,Y. and Yanagisawa,M. (1996), "Effectiveness of a thermal shape-memory patent ductus arteriosus occlusion coil", *Am.Heart J.*, 131, 1018-1023.
135. Lloyd,T.R., Fedderly,R., Mendelsohn,A.M., Sandhu,S.K. and Beekman,R.H. (1993), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with Gianturco coils", *Circulation*, 88, 1412-1420.
136. Lochan,R., Rao,P.S., Samal,A.K., Khanna,A.R., Mani,G.K. and Grover,D.N. (1994), "Transcatheter closure of a patent ductus arteriosus with an adjustable buttoned device in an adult patient.", *Am.Heart J.*, 127, 941-943.
137. Lock,J.E., Rome,J.J., Davis,R., Van-Praagh,S., Perry,S.B., Van-Praagh,R. and Keane,J.F. (1989), "Transcatheter closure of atrial septal defects. Experimental studies.", *Circulation*, 79, 1091-1099.

138. Magal,C., Wright,K.C., Duprat,G.J., Wallace,S. and Gianturco,C. (1989), "A new device for transcatheter closure of the patent ductus arteriosus. A feasibility study in dogs", *Invest.Radiol.*, 24, 272-276.
139. Manczur,F., Hetyey,C. and Reiczigel,J. (2003), "Prevalence of canine cardiac diseases in hungary (1997-2000)", *Proc.13th ECVIM-CA Congress Uppsala*, 153.
140. Martin,M. (2004), "PDA occlusion: Practical experiences with coils, occluders etc", *Proc.14th ECVIM-CA Congress Barcelona*, 33-34.
141. Martin,M.W.S., Clutton,R.E., Haig,A.L., Godman,M., Luis,F., V and Darke,P.G.G. (1992), "Closure of patent ductus arteriosus by a catheterisation technique using a Rashkind occluder", *BSAVA Congress, Birmingham, UK*, -67.
142. Marwah,A., Radhakrishnan,S. and Shrivastava,S. (2000), "Immediate and early results of closure of moderate to large patent arterial ducts using the new Amplatzer device", *Cardiol.Young.*, 10, 208-211.
143. Masura,J., Walsh,K.P., Thanopoulous,B., Chan,C., Bass,J., Goussous,Y., Gavora,P. and Hijazi,Z.M. (1998), "Catheter closure of moderate- to large-sized patent ductus arteriosus using the new Amplatzer duct occluder: immediate and short-term results", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 31, 878-882.
144. Miller,M.W.(2000), "Interventional Cardiology: Catheter Occlusion of Patent Ductus Arteriosus in Dogs", in *Current Veterinary Therapy XIII*, Kirk,R.W., Ed.), ed. Philadelphia, W.B. Saunders.
145. Miller,M.W., Bonagura,J.D., Meurs,L.M. and Lehmkuhl,L.B. (1995), "Percutaneous catheter occlusion of a patent ductus arteriosus", *Proc.13th Ann.Vet.Forum ACVIM*, 308-310.
146. Miller,M.W., Meurs,K.M., Gordon,S.G. and Spangler,E.A. (1999), "Transarterial ductal occlusion using Gianturco vascular occlusion coils: 43 cases 1994-1998", *J.Vet.Intern.Med.*, 13, 247.
147. Miller,M.W., Meurs,K.M., Gordon,S.G. and Spangler,E.A. (2000), "Transarterial ductal occlusion", *18th Ann.Vet.Forum ACVIM, Seattle, USA.*,
148. Miller,M.W., Meurs,K.M., Lehmkuhl,L.B., Bonagura,J.D. and Fox,P.R. (1998), "Angiographic classification of patent ductus arteriosus in the dog", *Proc.16th Ann.Vet.Forum ACVIM, San Diego, California, USA 1998*, 244.

149. Miller, M.W., Stepien, R.L., Meurs, K.M. and et al. (1994), "Echocardiographic assesment of patent ductus arteriosus (PDA) after occlusion", *Proc. 12th Ann. Vet. Forum ACVIM*, 305.
150. Moore, J.W. and Cambier, P.A. (1995), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus", *J. Intervent. Cardiol.*, 8, 517-531.
151. Moore, J.W., Dimeglio, D. and Javois, A.P. (2001), "Results of the Phase I Food and Drug Administration clinical trial of Duct-Occlud device occlusion of patent ductus arteriosus", *Catheter. Cardiovasc Interv.*, 52, 74-78.
152. Moore, J.W., Schneider, D.J. and Dimeglio, D. (2001), "The duct-occlud device: design, clinical results, and future directions", *J. Interv. Cardiol.*, 14, 231-237.
153. Moss, J.G., Laborde, J.C., Clem, M.C., Rivera, F.J., Encarnacion, C.E., Meyer, K.B. and Palmaz, J.C. (1994), "Vascular occlusion with a balloon-expandable stent occluder", *Radiology*, 191, 483-486.
154. Musewe, N.N., Benson, L.N., Smallhorn, J.F. and Freedom, R.M. (1989), "Two-dimensional echocardiographic and color flow Doppler evaluation of ductal occlusion with the Rashkind prosthesis.", *Circulation*, 80, 1706-1710.
155. Nazarian, G.K., Qian, Z., Vlodayer, Z., Pozza, C.H., Castaneda-Zuniga, W.R., Hunter, D.W. and Amplatz, K. (1993), "Evaluation of a new vascular occlusion device.", *Invest. Radiol.*, 28, 1165-1169.
156. Nykanen, D.G., Hayes, A.M., Benson, L.N. and Freedom, R.M. (1994), "Transcatheter patent ductus arteriosus occlusion: application in the small child.", *J. Am. Coll. Cardiol.*, 23, 1666-1670.
157. O'Donovan, T.G. and Beck, W. (1978), "Closure of the complicated patent ductus arteriosus", *Ann. Thorac. Surg.*, 25, 463-465.
158. Oho, S., Ishizawa, A., Koike, K., Kobayashi, T., Nakanishi, T., Momma, K., Ino, T., Nishimoto, K., Ohkubo, M., Ono, Y., Kamiya, T., Akagi, T. and Kato, H. (1998), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with a new detachable coil system (DuctOcclud): a multicenter clinical trial", *Jpn. Circ. J.*, 62, 489-493.
159. Orton, C.E. (2000), "Current indications for cardiac surgery", in *Current Veterinary Therapy XIII*, Kirk, R.W., Ed.), ed. Philadelphia, W.B. Saunders.
160. Ottenkamp, J., Hess, J., Talsma, M.D. and Buis-Liem, T.N. (1992), "Protrusion of the device: a complication of catheter closure of patent ductus arteriosus.", *Br. Heart J.*, 68, 301-303.

161. Owada,C.Y., Teitel,D.F. and Moore,P. (1997), "Evaluation of Gianturco coils for closure of large (> or = 3.5 mm) patent ductus arteriosus", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 30, 1856-1862.
162. Panagopoulos,P.H., Tatoes,C.J., Aberdeen,E., Waterson,D.J. and Bonham-Carter,R.E. (1971), "Patent ductus arteriosus in infants and children: a review of 936 operations (1946 - 1969)", *Thorax*, 26, 137-144.
163. Patterson,D.F. (1968), "Epidemiologic and Genetic Studies of Congenital Heart Disease in the Dog", *Circ.Res.*, 23, 171-202.
164. Patterson,D.F., Pyle,R.L., Buchanan,J.W., Trautvetter,E. and Abt,D.A. (1971), "Hereditary patent ductus arteriosus and its sequelae in the dog.", *Circ.Res.*, 29, 1-13.
165. Perry,S.B. and Lock,J.E. (1992), "Front-loading of double-umbrella devices, a new technique for umbrella delivery for closing cardiovascular defects.", *Am.J.Cardiol.*, 70, 917-920.
166. Podnar,T. and Masura,J. (1997), "Percutaneous closure of patent ductus arteriosus using special screwing detachable coils", *Cathet.Cardiovasc.Diagn.*, 41, 386-391.
167. Podnar,T. and Masura,J. (1999), "Transcatheter occlusion of residual patent ductus arteriosus after surgical ligation", *Pediatr.Cardiol.*, 20, 126-130.
168. Porstmann, W., Wierny,L. and Warnke,H. (1967), "Der Verschluss des Ductus arteriosus persistens ohne Thorakotomie", *Thoraxchir. Vask.Chir.*, 15, 199-203.
169. Porstmann,W., Hieronymi,K., Wierny,L. and Warnke,H. (1974), "Nonsurgical closure of oversized patent ductus arteriosus with pulmonary hypertension. Report of a case", *Circulation*, 50, 376-381.
170. Porstmann,W., Wierny,L. and Warnke,H. (1968), "[Closure of ductus arteriosus persistens without thoracotomy. 2]", *Fortschr.Geb.Rontgenstr.Nuklearmed.*, 109, 133-148.
171. Porstmann,W., Wierny,L. and Warnke,H. (1968), "[Closure of ductus arteriosus persistens without thoracotomy. 2]", *Fortschr.Geb.Rontgenstr.Nuklearmed.*, 109, 133-148.
172. Pozza,C.H., Gomes,M.R., Qian,Z., Ambrozaitis,R., Kim,J.K. and Amplatz,K. (1995), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus using a newly developed self-expanding device. Evaluation in a canine model.", *Invest.Radiol.*, 30, 104-109.

173. Qureshi,S.A. and Huggon,I.C. (1995), "Hemolysis associated with umbrella occlusion of the arterial duct [letter]", *Pediatr.Cardiol.*, 16, 101-102.
174. Raaijmakers,B., Nijveld,A., van Oort,A., Tanke,R. and Daniels,O. (1999), "Difficulties generated by the small, persistently patent, arterial duct", *Cardiol.Young*, 9, 392-395.
175. Rao,P.S. (1996), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus: which method to use and which ductus to close", *Am.Heart J.*, 132, 905-909.
176. Rao,P.S. (1996), "Which method to use for transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus?", *Cathet.Cardiovasc.Diagn.*, 39, 49-51.
177. Rao,P.S., Balfour,I.C., Jureidini,S.B., Singh,G.K. and Chen,S.C. (2000), "Five-loop coil occlusion of patent ductus arteriosus prevents recurrence of shunt at follow-up", *Catheter.Cardiovasc Interv.*, 50, 202-206.
178. Rao,P.S., Balfour,I.C., Jureidini,S.B., Singh,G.K. and Chen,S.C. (2000), "Five-loop coil occlusion of patent ductus arteriosus prevents recurrence of shunt at follow-up", *Catheter.Cardiovasc.Interv.*, 50, 202-206.
179. Rao,P.S., Kim,S.H., Choi,J.Y., Rey,C., Haddad,J., Marcon,F., Walsh,K. and Sideris,E.B. (1999), "Follow-up results of transvenous occlusion of patent ductus arteriosus with the buttoned device", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 33, 820-826.
180. Rao,P.S., Sideris,E.B., Haddad,J., Rey,C., Hausdorf,G., Wilson,A.D., Smith,P.A. and Chopra,P.S. (1993), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with adjustable buttoned device. Initial clinical experience.", *Circulation*, 88, 1119-1126.
181. Rao,P.S., Wilson,A.D. and Chopra,P.S. (1992), "Transcatheter closure of atrial septal defect by "buttoned" devices", *Am.J.Cardiol.*, 69, 1056-1061.
182. Rao,P.S., Wilson,A.D., Sideris,E.B. and Chopra,P.S. (1991), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with buttoned device: first successful clinical application in a child.", *Am.Heart J.*, 121, 1799-1802.
183. Rashkind,W.J. and Cuaso,C.C. (1979), "Transcatheter closure of patent ductus arteriosus: successful use in a 3.5 kg infant", *Pediatr.Cardiol.*, 1, -63.
184. Rashkind,W.J., Mullins,C.E., Hellenbrand,W.E. and Tait,M.A. (1987), "Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: clinical application of the Rashkind PDA Occluder System.", *Circulation.*, 75, 583-592.

185. Ren,S.G., Lu,J.X., Kang,K., Wu,J.Z. and Li,F.H. (1991), "Percutaneous balloon exploration and plug closure of ductus arteriosus.", *Chin.Med.J.*, 104, 343-349.
186. Rome,J.J., Keane,J.F., Perry,S.B., Spevak,P.J. and Lock,J.E. (1990), "Double-umbrella closure of atrial defects. Initial clinical applications", *Circulation*, 82, 751-758.
187. Rothman,A., Lucas,V.W., Sklansky,M.S., Cocalis,M.W. and Kashani,I.A. (1997), "Percutaneous coil occlusion of patent ductus arteriosus.", *J.Pediatr.*, 130, 447-454.
188. Sanatani,S., Potts,J.E., Ryan,A., Sandor,G.G.S., Human,D.G. and Culham,J.A.G. (2000), "Coil occlusion of the patent ductus arteriosus: lessons learned", *Cardiovasc.Intervent.Radiol.*, 23, 87-90.
189. Sato,K., Fujino,M., Kozuka,T., Naito,Y., Kitamura,S., Nakano,S., Ohyama,C. and Kawashima,Y. (1975), "Transfemoral plug closure of patent ductus arteriosus. Experiences in 61 consecutive cases treated without thoracotomy", *Circulation*, 51, 337-341.
190. Saunders,A.B., Miller,M.W., Gordon,S.G. and Bahr,A. (2004), "Pulmonary embolization of vascular occlusion coils in dogs with patent ductus arteriosus", *J.Vet.Intern.Med.*, 18, 663-666.
191. Saunders,J.H., Snaps,F.R., Peeters,D., Trotteur,D. and Dondelinger,R.F. (1999), "Use of a balloon occlusion catheter to facilitate transarterial coil embolisation of a patent ductus arteriosus in two dogs", *Vet.Rec.*, 145, 544-546.
192. Saveliev,V.S., Prokubovski,V.I., Kolody,S.M., Saveliev,S.V. and Verin,V.E. (1992), "Patent ductus arteriosus: transcatheter closure with a transvenous technique.", *Radiology*, 184, 341-344.
193. Schneider M, Schneider I, Steinberg A, Wolf U and Hagel K-J (1998), "Transvenous Embolization of Patent Ductus Arteriosus (PDA) with Detachable Coils in the Dog", *Proc.ESVIM Congress*, 79.
194. Schneider,M., Schneider,I. and Neu,H. (1998), "Möglichkeiten der Sonographie in der Diagnostik häufiger Herzmißbildungen beim Hund", *Tierärztl.Prax.*, 26(K), 170-179.
195. Schneider,M. (2002), "Die Coil-Embolisation des persistierenden Ductus arteriosus", *Habilitationsschrift, JLU, Giessen*,
196. Schneider,M., Hagel,K.-H., Schneider,I. and Neu,H. (1996), "Transvenöse coil-embolisation zum Verschluß des persistierenden Ductus arteriosus (Botalli) bei einem Hund", *Kleintierpraxis*, 41, 685-691.

197. Schneider,M., Schneider,I., Hildebrandt,N. and Wehner,M. (2003), "Percutaneous angiography of Patent Ductus Arteriosus in dogs: techniques, results and implications for intravascular occlusion", *J.Vet.Cardiol.*, 5, 21-27.
198. Schnorr,B. (1996) Embryologie der Haustiere, Enke Verlag, Stuttgart, Deutschland.
199. Schröder,R., Hofstetter,R., Sievert,H., Grabitz,R.G., Kohler,K.P. and Schneidt,B. (1997), "A new system for transvenous occlusion of persistent ductus arteriosus", *Z.Kardiol.*, 86, 56-61.
200. Schröder,R. and Kadel,C. (1993), "Persistierender Ductus arteriosus--ist auch bei asymptomatischen Erwachsenen mit kleinem Ductus und geringem Shunt ein Verschluss indiziert?", *Z.Kardiol.*, 82, 563-567.
201. Sharafuddin,M.J.A., Gu,X., Titus,J.L., Sakinis,A.K., Pozza,C.H., Coleman,C.C., Cervera-Ceballos,J.J., Aideyan,O.A. and Amplatz,K. (1996), "Experimental evaluation of a new self-expanding patent ductus arteriosus occluder in a canine model", *J.Vasc.Interv.Radiol.*, 7, 877-887.
202. Shim,D. and Beekman,R.H. (1998), "Transcatheter management of patent ductus arteriosus", *Pediatr.Cardiol.*, 19, 67-71.
203. Shim,D., Fedderly,R.T., Beekman,R.H., Ludomirsky,A., Young,M.L., Schork,M.A. and Lloyd,T.R. (1996), "Follow-up of coil occlusion of patent ductus arteriosus", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 28, 207-211.
204. Shim,D., Wechsler,D.S., Lloyd,T.R. and Beekman,R.H. (1996), "Hemolysis following coil embolization of a patent ductus arteriosus.", *Cathet.Cardiovasc.Diagn.*, 39, 287-290.
205. Sideris,E.B., Sideris,S.E., Fowlkes,J.P., Ehly,R.L., Smith,J.E. and Gulde,R.E. (1990), "Trasvenous atrial septal occlusion in piglets with a "buttoned" double disk device", *Circulation*, 81, 312-318.
206. Sievert,H., Niemoller,E., Kohler,K.P., Bamberg,W., Hanke,H., Satter,P., Kaltenbach,M. and Bussmann,W.D. (1988), "[Transfemoral closure of the duct of Botallo. Acute and long-term results]", *Dtsch.-Med.-Wochenschr.*, 113, 1469-1473.
207. Sievert,H., Niemoller,E., Kohler,K.P., Bamberg,W., Hanke,H., Satter,P., Kaltenbach,M. and Bussmann,W.D. (1988), "[Transfemoral closure of the duct of Botallo. Acute and long-term results]", *Dtsch.-Med.-Wochenschr.*, 113, 1469-1473.
208. Sievert,H., Niemoller,E., Kohler,K.P., Bamberg,W., Hanke,H., Satter,P., Kaltenbach,M. and Bussmann,W.D. (1988), "[Transfemoral closure of

- the duct of Botallo. Acute and long-term results]", *Dtsch.-Med.-Wochenschr.*, 113, 1469-1473.
209. Sievert,H., Niemoller,E., Kohler,K.P., Bamberg,W., Hanke,H., Satter,P., Kaltenbach,M. and Bussmann,W.D. (1988), "[Transfemoral closure of the duct of Botallo. Acute and long-term results]", *Dtsch.-Med.-Wochenschr.*, 113, 1469-1473.
210. Sisson,D. (1999), "Patent ductus arteriosus closure in dogs using the Amplatzer Duct Occluder", *Proc. 17th Ann.Vet.Forum ACVIM, Chicago, USA*, 125-126.
211. Sisson,D. (2003), "Use of a self-expanding occluding stent for nonsurgical closure of patent ductus arteriosus in dogs", *J.Am.Vet.Med.Assoc.*, 7, 999-1005.
212. Sisson,D., Thomas,W.P., and Bonagura,J.D.(2000), "Congenital heart disease", in *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Ettinger,S.J. and Feldman,E.C., Eds.), ed. Philadelphia, W.B. Saunders.
213. Skinner,J. (2001), "Diagnosis of patent ductus arteriosus", *Semin.Neonatol.*, 6, 49-61.
214. Snaps,F.R., McEntee,K., Saunders,J.H. and Dondelinger,R.F. (1995), "Treatment of patent ductus arteriosus by placement of intravascular coils in a pup", *J.Am.Vet.Med.Assoc.*, 207, 724-725.
215. Sommer,R.J., Gutierrez,A., Lai,W.W. and Parness,I.A. (1994), "Use of preformed nitinol snare to improve transcatheter coil delivery in occlusion of patent ductus arteriosus.", *Am.J.Cardiol.*, 74, 836-839.
216. Sorensen,K.E., Kristensen,B. and Hansen,O.K. (1991), "Frequency of occurrence of residual ductal flow after surgical ligation by color-flow mapping", *Am.J.Cardiol.*, 67, 653-654.
217. Stokhof,A.A. (1998), "[Possibilities and status of heart surgery in dogs]", *Tierarztl Prax Ausg K Klientiere Heimtiere*, 26, 378-387.
218. Stokhof,A.A., Sreeram,N. and Wolvekamp,W.T. (2000), "Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus Using Occluding Spring Coils", *J.Vet.Intern.Med.*, 14, 452-455.
219. Strozzi,M., Sutlic,Z., Drinkovic,N., Sesto,M. and Sokolic,J. (1993), "The patent ductus arteriosus as a source of recurrent peripheral embolisations.", *Acta Med.Croatica.*, 47, 101-102.
220. Su,P.H., Chen,J.Y., Su,C.M., Huang,T.C. and Lee,H.S. (2003), "Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants", *Pediatr.Int.*, 45, 665-670.

221. Suda,K. and Matsumara,M. (2003), "Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus using tornado platinum coils", *Pediatr.Int.*, 45, 45-48.
222. Swensson,R.E., Valdez-Cruz,L.M., Sahn,D.J., Sherman,F.S., Chung,K.J., Scacnelli,S. and Hagen-Ansert,S. (1986), "Real-time Doppler color flow mapping for detection of patent ductus arteriosus", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 8, 1105-1112.
223. Tanaka,R., Hoshi,K., Nagashima,Y., Fujii,Y. and Yamane,Y. (2001), "Detachable coils for occlusion of patent ductus arteriosus in 2 dogs", *Vet.Surg.*, 30, 580-584.
224. Tanaka,R., Nagashima,Y., Hoshi,K. and Yamane,Y. (2001), "Supplemental embolization coil implantation for closure of patent ductus arteriosus in a beagle dog", *J.Vet.Med.Sci.*, 63, 557-559.
225. Taylor,R.L., Grover,F.L., Harman,P.K., Escobedo,M.K., Ramamurthy,R.S. and Trinkle,J.K. (1986), "Operative closure of patent ductus arteriosus in premature infants in the neonatal intensive care unit", *Am.J.Surg.*, 152, 704-708.
226. Teunissen,G.H.B. (1970), "ZwanzigJahre Thoraxchirurgie", *Kleintierpraxis*, 15, 1-9.
227. Teunissen,G.H.B. (1973), "Die operative Therapie des ductus arteriosus Botalli", *Kleintierpraxis*, 18, 149-152.
228. Thanopoulos,B.D., Hakim,F.A., Hiari,A., Goussous,Y., Basta,E., Zarayelyan,A.A. and Tsaousis,G.S. (2000), "Further experience with transcatheter closure of the patent ductus arteriosus using the Amplatzer duct occluder", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 35, 1016-1021.
229. Thanopoulos,B.D., Hakim,F.A., Hiari,A., Tsaousis,G.S., Paphitis,C. and Hijazi,Z.M. (2001), "Patent ductus arteriosus equipment and technique. Amplatzer duct occluder: intermediate-term follow-up and technical considerations", *J.Interv.Cardiol.*, 14, 247-254.
230. Thilen,U. and Astrom-Olsson,K. (1997), "Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure?", *Eur.Heart J.*, 18, 503-506.
231. Thomas,W.P. and Sisson,D.(1999), "Cardiac Catheterization and Angiocardiography", in *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*, Fox,P.R., Sisson,D., and Moise,N.S., Eds.), ed. Philadelphia, W.B. Saunders.
232. Tidholm,A. (1997), "Retrospective study of congenital heart defects in 151 dogs", *J.Small Anim.Pract.*, 38, 94-98.

233. Tometzki,A., Chan,K., De Giovanni,J., Houston,A., Martin,R., Redel,D., Redington,A., Rigby,M., Wright,J. and Wilson,N. (1996), "Total UK multi-centre experience with a novel arterial occlusion device (Duct Occlud pfm)", *Heart*, 76, 520-524.
234. Tometzki,A.J.P., Arnold,R., Peart,I., Sreeram,N., Abdulhamed,J.M., Godman,M.J., Patel,R.G., Kitchiner,D.J., Bu'Lock,F.A. and Walsh,K.P. (1996), "Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus with Cook detachable coils", *Heart*, 76, 531-535.
235. Tomita,H., Fuse,S., Akagi,T., Matsumoto,Y., Murakami,Y., Shiraya,H., Koike,K., Kamada,M., Kamiya,T., Momma,K., Ishizawa,A. and Chiba,S. (1998), "Hemolysis complicating coil occlusion of patent ductus arteriosus", *Cathet.Cardiovasc.Diagn.*, 43, 50-53.
236. Trippestad,A. and Efskind,L. (1972), "Patent ductus arteriosus: surgical treatment in 686 patients", *Scand.J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 6, 38-42.
237. Uzun,O., Dickinson,D., Parsons,J. and Gibbs,J.L. (1998), "Residual and recurrent shunts after implantation of Cook detachable duct occlusion coils", *Heart*, 79, 220-222.
238. Uzun,O., Hancock,S., Parsons,J.M., Dickinson,D.F. and Gibbs,J.L. (1996), "Transcatheter occlusion of the arterial duct with Cook detachable coils: early experience", *Heart*, 76, 269-273.
239. Uzun,O., Veldtman,G.R. and Dickinson,D.F. (1999), "Haemolysis following implantation of duct occlusion coils", *Heart*, 81, 160-161.
240. van Israel,N., Dukes-McEwan,J. and French,A.T. (2003), "Long-term follow-up of dogs with patent ductus arteriosus", *J.Small Anim.Pract.*, 44, 480-490.
241. van Israel,N. and French,A.T. (2002), "Retrieval of a patent ductus arteriosus coil following embolisation to the right subclavian artery", *J.Small Anim.Pract.*, 43, 136-138.
242. Van Israel,N., French,A.T., Dukes-McEwan,J. and Corcoran,B.M. (2002), "Review of left-to-right shunting patent ductus arteriosus and short term outcome in 98 dogs", *J.Small Anim.Pract.*, 395-400.
243. Van Israel,N., French,A.T., Wotton,P.R. and Wilson,N. (2001), "Hemolysis associated with patent ductus arteriosus coil embolization in a dog", *J.Vet.Intern.Med.*, 15, 153-156.
244. Warnecke,I., Frank,J., Hohle,R., Lemm,W. and Bücherl,E.S. (1984), "Transvenous double-balloon occlusion of the persistent ductus arteriosus: an experimental study", *Pediatr.Cardiol.*, 5, 79-84.

245. Weirich,W.E., Blevins,W.E. and Rebar,A.H. (1978), "Late consequences of patent ductus arteriosus in the dog: a report of six cases", *J.Am.Anim.Hosp.Assoc.*, 14, 40-51.
246. Wessel,D.L., Keane,J.F., Parness,I. and Lock,J.E. (1988), "Outpatient closure of the patent ductus arteriosus.", *Circulation.*, 77, 1068-1071.
247. Wierny,L., Plass,R. and Porstmann,W. (1987), "Transarterieller Verschluss des Ductus arteriosus persistens [Transarterial occlusion of persistent ductus arteriosus]", *Radiol.Diagn Berl.*, 28, 465-468.
248. Zeevi,B., Berant,M., Bar-Mor,G. and Blieden,L.C. (1996), "Percutaneous closure of small patent ductus arteriosus: comparison of Rashkind double-umbrella device and occluding spring coils", *Cathet.Cardiovasc.Diagn.*, 39, 44-48.
249. Zellers,T.M., Wylie,K.D. and Moake,L. (2000), "Transcatheter Coil Occlusion of the Small Ductus Arteriosus (< 4 mm): Improved Results with a "Multiple Coil-No Residual Shunt" Strategy", *Catheter.Cardiovasc.Interv.*, 49, 307-313.
250. Zollikofer,C., Castaneda-Zuniga,W.R., Galliani,C., Rysavy,J.A., Tadavarthy,M., Formanek,A. and Amplatz,K. (1981), "A combination of Stainless Steel Coil and compressed Ivalon: A new technique for embolization of large arteries and arteriovenous fistulas", *Radiology*, 138, 229-231.
251. Zucker,N., Quershi,S.A., Baker,E.J., Deverall,P.B. and Tynan,M. (1993), "Residual patency of the arterial duct after surgical ligation", *J.Am.Coll.Cardiol.*, 21, -323A.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. M. Schneider für die Überlassung des interessanten Themas, aber auch für die exzellente Betreuung, die nicht endenwollende Geduld bei immer wieder auftretenden Fragen im Rahmen der Arbeit, die umfangreiche kardiologische Ausbildung und zuletzt für die freundschaftliche Unterstützung auch in Fragen oder Problemen außerhalb der Dissertation.

Herrn Prof. Dr. E.-G. Grünbaum möchte ich für die herzliche Aufnahme in die Medizinische und Gerichtliche Veterinärklinik I (heute Klinik für Kleintiere, Innere Medizin und Chirurgie) der Justus Liebig Universität danken.

Ein großer Dank geht auch an alle Mitarbeiter der Klinik für Kleintiere, die mir freundschaftlich jederzeit zur Seite standen.

Ein Dank geht auch an meinen Schwiegervater, Jürgen Winterheld, der sich auch noch einmal durch Orthographie und Zeichensetzung arbeitete.

Ein ganz besonderer Dank geht zum einen an meine Eltern, die mich auf vielfältige Weise in allen Phasen dieser Dissertation unterstützt haben, zum anderen auch an meine Frau und meine Kinder, die mir immer wieder den Rücken gestärkt haben und wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFBENBERGRING 15
D - 3 5 3 9 6 G I E S S E N

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

ISBN 3-8359-5069-X



9 7 8 3 8 3 5 1 9 5 0 6 9 6