

---

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Weil  
Universitäres Herzzentrum Hamburg (UHZ)

**Vergleich zweier repositionierbarer Systeme zum  
katheterinterventionellen Verschluss von mittleren  
und großen persistierenden Ducti arteriosi botalli  
– eine multizentrische Studie**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades des Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von  
Julia Ebeling  
aus Bergisch-Gladbach  
Hamburg 2006

---

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 18.09.2006

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereiches  
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Priv. Doz. Dr. med. C. Rickers

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. G. Kähler

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. R. Köster



Meiner Familie

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Anatomie des Ductus Arteriosus Botalli</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Physiologie des Ductus Arteriosus Botalli</b> .....	<b>2</b>
<b>2.3</b>	<b>Ursachen der Persistenz des Ductus Arteriosus</b> .....	<b>3</b>
2.3.1	Pathophysiologie .....	3
2.3.1.1	Der PDA beim Reifgeborenen .....	4
2.3.1.2	Der PDA beim Frühgeborenen.....	5
<b>2.4</b>	<b>Diagnostik bei Verdacht auf einen PDA</b> .....	<b>6</b>
2.4.1	Klinik .....	6
2.4.2	Herz-Thorax-Röntgenaufnahme .....	7
2.4.3	Echokardiographie .....	7
2.4.4	EKG .....	8
2.4.5	Herzkatheterisierung.....	8
<b>2.5</b>	<b>Komplikationen und Prognose</b> .....	<b>9</b>
2.5.1	Patienten mit großen PDA.....	9
2.5.2	Patienten mit mittelgroßem PDA.....	9
2.5.3	Patienten mit kleinem PDA .....	9
2.5.4	Der „silente Ductus“ .....	10
<b>2.6</b>	<b>Therapie</b> .....	<b>10</b>
2.6.1	Die medikamentöse Therapie .....	10
2.6.1.1	Komplikationen der medikamentösen Therapie.....	11
2.6.2	Die chirurgische Therapie .....	11
2.6.2.1	Komplikationen der chirurgischen Therapie.....	12
2.6.3	Die interventionelle Therapie des PDA.....	12
2.6.3.1	Komplikationen der interventionellen Therapie .....	13
<b>2.7</b>	<b>Problemstellung und Ziel der Arbeit</b> .....	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Studienpopulation</b> .....	<b>15</b>
3.1.1	Gruppenverteilung .....	15
3.1.2	Altersverteilung und Geschlechtsverteilung.....	15
3.1.3	Gewichtsverteilung .....	16
3.1.4	Symptome und Befunde vor dem PDA-Verschluss .....	16
3.1.5	Ausschlusskriterien.....	17

---

<b>3.2 Material und Methoden</b> .....	<b>17</b>
3.2.1 Verwendete Geräte im Herzkatheterlabor .....	17
3.2.1.1 Der Amplatzer Duct Occluder (ADO).....	17
3.2.1.2 Ablösbare Spiralen Cook Coil (CC).....	19
3.2.2 Prozedurablauf.....	21
3.2.2.1 Implantation des ADO.....	22
3.2.2.2 Implantation der CC.....	23
3.2.3 Berechnung der Shuntgrösse .....	25
3.2.4 Vermessung des PDA.....	26
3.2.5 Nachuntersuchung.....	26
<b>3.3 Statistische Auswertung</b> .....	<b>27</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>28</b>
<b>4.1 Ductusgröße und Anatomie</b> .....	<b>28</b>
4.1.1 Ductusgröße.....	28
4.1.2 Anatomie .....	28
<b>4.2 Shuntgröße</b> .....	<b>29</b>
<b>4.3 Therapie und Komplikationen</b> .....	<b>29</b>
4.3.1 Implantation .....	29
4.3.2 Durchleuchtungszeit .....	29
4.3.3 Komplikationen .....	29
4.3.4 Rest-Shunt.....	31
4.3.5 Follow- Up .....	32
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>33</b>
<b>5.1 Ductusgröße und Ductuskonfiguration</b> .....	<b>35</b>
<b>5.2 Komplikationen</b> .....	<b>36</b>
<b>5.3 Durchleuchtungszeiten</b> .....	<b>38</b>
<b>5.4 Rest-Shunt</b> .....	<b>38</b>
<b>5.5 Follow-Up</b> .....	<b>39</b>
<b>5.6 Untergruppenanalyse</b> .....	<b>40</b>
<b>5.7 Schlussfolgerung</b> .....	<b>41</b>
<b>6 Zusammenfassung</b> .....	<b>42</b>

---

## Abbildungsverzeichnis

<b>ABBILDUNG 1.</b>	ANATOMIE DES PDA (UNIVERSITY OF KANSAS) .....	2
<b>ABBILDUNG 2.</b>	ECHOKARDIOGRAFISCHE PDA DARSTELLUNG (UHZ, 2000). .....	8
<b>ABBILDUNG 3.</b>	AMPLATZER DUCT OCCLUDER (AGA MEDICAL CORP., 2004).....	18
<b>ABBILDUNG 4.</b>	AUFSCHRAUBEN DES ADO AUF DAS “DELIVERY CABLE“ (AGA MEDICAL CORP., 2004) .....	18
<b>ABBILDUNG 5.</b>	ABLÖSBARE COIL (COOK® LTD., LIMERICK, IRELAND 2004) .....	19
<b>ABBILDUNG 6.</b>	IMPLANTATION AMPLATZER DUCT OCCLUDER (AGA MEDICAL CORP. 2004). 23	
<b>ABBILDUNG 7.</b>	RADIOLOGISCHE DARSTELLUNG DES IMPLANTIERTEN ADO (UHZ, 2000).....	23
<b>ABBILDUNG 8.</b>	RADIOLOGISCHE DARSTELLUNG DES IMPLANTIERTEN CC (UHZ, 2000).....	24
<b>ABBILDUNG 9.</b>	PDA TYPISIERUNG NACH KRICHENKO ET AL., 1989.....	26

## Tabellenverzeichnis

<b>TABELLE 1.</b>	VERTEILUNG DER DUCTUSKONFIGURATION.....	28
<b>TABELLE 2.</b>	REST-SHUNT.....	32

---

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ADO</b>	Amplatzer Duct Occluder
<b>AS</b>	Aortenstenose
<b>ASD</b>	Artrium Septum Defekt
<b>CC</b>	COOK® Coil
<b>DA</b>	Ductus Arteriosus
<b>ICR</b>	Intercostalraum
<b>IVC</b>	Inferior Vena Cava
<b>LRS</b>	Links -Rechts –Shunt
<b>OP</b>	Operation
<b>PDA</b>	Persistierender Ductus Arteriosus Botalli
<b>PFO</b>	Persistierendes Foramen Ovale
<b>PGE 2</b>	Prostaglandin 2
<b>Pm</b>	Punctum maximum
<b>PS</b>	Pulmonalstenose
<b>QP</b>	Minutenvolumen Kleinkörperkreislauf
<b>QS</b>	Minutenvolumen Großkörperkreislauf
<b>SVC</b>	Superior Vena Cava
<b>UHZ</b>	Universitäres Herzzentrum
<b>VSD</b>	Ventrikel Septum Defekt

---

## 1 Einleitung

Der Persistierende Ductus Arteriosus (PDA) macht ca. 12% aller angeborenen Vitien aus (Keck 1997). Auch wenn der PDA im engeren Sinne kein Herzfehler ist, wird er zu dieser Gruppe gerechnet. Bei frühgeborenen Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1750g steigt seine Inzidenz auf ca. 45% (Brook und Heymann 1995). Da sein Fortbestehen je nach Größe zu erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen wie z.B. Endokarditis, Linksherzinsuffizienz, und pulmonaler Hypertonie führen kann, ist ein Ductusverschluss in den meisten Fällen indiziert (Lloyd und Beekmann 1994). War noch vor 30 Jahren die chirurgische Therapie zum Verschluss des PDA die Methode der Wahl, so nimmt heute die katheterinterventionelle Therapie bei Kindern ab ca. 6 kg Körpergewicht einen immer größer werdenden Platz ein.

Die Voraussetzungen dieser Entwicklung liegen bereits einige Dekaden zurück. Der Chirurg Werner Forssmann führte erstmals in einem Selbstversuch vor ca. 70 Jahren eine Sondierung des rechten Herzens sowie der Arteria Pulmonalis durch (Forssmann 1929). Diese Untersuchungen stellten auch die Grundlage für den perkutanen Ductus-Verschluss und viele andere Herzkathetereingriffe dar. Daher erhielt er für seine bahnbrechenden Untersuchungen 1956 zusammen mit André Cournand und Dickinson Richards den Nobelpreis für Medizin.

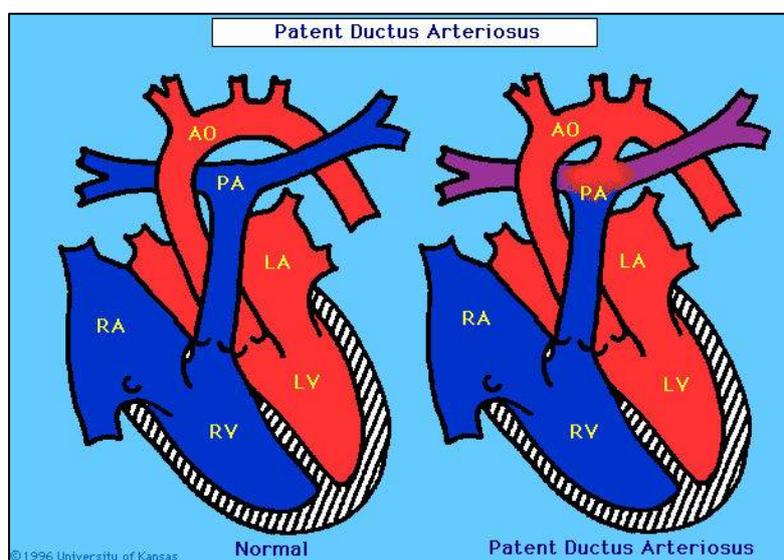
Der erste interventionelle PDA-Verschluss wurde 1967 von Porstmann et al. bei einem 17-jährigen Jungen mittels eines Ivalon-Pfropfes durchgeführt (Porstmann et al. 1967). Aufgrund sehr großer Einführungsschleusen von 18F konnte diese Methode nur bei Jugendlichen oder Erwachsenen angewendet werden. Rashkind und Cuaso entwickelten rund zehn Jahre später ein Doppelschirmimplantat - den sogenannten Rashkind-Occluder (Rashkind et al. 1987). Für den Verschluss von größeren Ductus wurde noch eine Reihe von weiteren perkutan implantierbaren Occludern entwickelt wie z.B. das `Buttoned Device` (Rao PS, Wilson AD, Sideris EB, Chopra PS 1991). Von diesen Occludern ist das am längsten zur Verfügung stehende Schirm-System der Rashkind-Occluder.

Weitere technische Entwicklungen führten dazu, dass sich in den letzten Jahren im Wesentlichen zwei neue Systeme zum perkutanen Verschluss des PDA durchgesetzt haben. Zum einen der Amplatzer Duct Occluder (ADO), bei dem es sich um einen Pfropfen aus Nitinoldraht handelt und zum anderen der sogenannte Jackson oder Cook Coil (CC), bei dem es sich um eine ablösbare Metallspirale handelt. Beide Systeme zeichnen sich unter anderem dadurch aus, dass sie repositionierbar sind.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Anatomie des Ductus Arteriosus Botalli

Der Ductus Arteriosus Botalli (DA) entspricht entwicklungsgeschichtlich dem distalen Teil der meist linken sechsten Kiemenbogenarterie. In seltenen Fällen kann der DA beidseitig oder nur rechts auftreten (Schmaltz 1998). Während der Fetalzeit stellt er eine Verbindung zwischen der Pulmonalarterie und der Aorta descendens dar, durch die die Umgehung der noch nicht entfalteten Lunge gewährleistet ist. Bei Ausbleiben des physiologischen postnatalen Ductusverschlusses kommt es zu einer Ductuspersistenz mit variabler Ausprägung im Hinblick auf Größe und Form.



**Abbildung 1. Anatomie des PDA (University of Kansas)**

Aufgrund der Entstehung des PDA durch anhaltende Durchlässigkeit des distalen Anteils der sechsten Kiemenbogenarterie, bildet er einen Winkel von ca.  $32^\circ$  mit der proximalen Aorta descendens. Abhängig von dem Grad der Ductuskonstriktion, meist im Bereich der pulmonalarteriellen Insertationstelle, weist der PDA unterschiedliche Konfigurationen auf. So kann eine eher konische Form, von einer tunnelförmigen Erscheinung bei fehlender Konstriktion unterschieden werden. Die konische Form stellt hierbei die häufigere Erscheinungsform dar (Krichenko et al. 1989).

### 2.2 Physiologie des Ductus Arteriosus Botalli

Der Verschluss des DA wird physiologischer Weise zum Zeitpunkt der Geburt eingeleitet. Mit der Geburt ändern sich die Druck- und Widerstandsverhältnisse im Körperkreislauf des Neugeborenen sowie die Sauerstoffsättigung des Blutes. Mit den ersten Atemzügen

---

und der Entfaltung der Lunge sinkt der Lungenwiderstand erheblich. Gleichzeitig erfolgt ein vermehrter Rückfluss aus der pulmonalen Strombahn zum linken Herzen der dort zu einer Druckerhöhung führt. Da durch den nunmehr unterbrochenen Plazentarkreislauf der Rückfluss ins rechte Herz vermindert ist, entsteht ein Druckgefälle vom linken zum rechten Herzen. Gleichzeitig erhöht sich der Sauerstoffpartialdruck im Blut. Letzteres wird als spezifischer Reiz für die muskuläre Kontraktion der in der Media des Ductus Arteriosus befindlichen Muskeln beschrieben. Die Verkürzung der Muskelfasern leitet den ersten Teil des in zwei Anteile gegliederten postnatalen Ductusverschlusses ein und führt innerhalb der ersten 10- 15 Stunden (Brook und Heymann 1995) nach der Geburt zu einer Vorwölbung der Intima in das Ductuslumen und somit zu einem funktionellen Verschluss desselben.

Der zweite Teil des Ductusverschlusses findet innerhalb der ersten 2-3 Lebenswochen statt. Durch zunehmende Verschlechterung des bradytrophen Stoffwechsels der Media und Intimaschichten aufgrund der Ductuskontraktion, kommt es hierbei zu einer Zerstörung mit kleinen Blutungen und Nekrosen der Media und Intima. Dieser Prozess führt schließlich zu einer Intimaproliferation mit der Bildung von Bindegewebe und einer Fibrosierung des Ductus-Lumens. Die verbleibende Struktur wird nun als Ligamentum Arteriosum bezeichnet (Brook und Heymann 1995).

### 2.3 Ursachen der Persistenz des Ductus Arteriosus

Der DA ist in der Regel etwa 10 bis 21 Tage nach der Geburt durch die Fibrosierung der Intima und Media anatomisch verschlossen (Broccoli und Carinci 1973). Bei unreifen Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht kommt es allerdings häufig zu einem verzögerten Verschluss des DA um einige Tage bis Wochen (Rudolph et al. 1974). Erst ein Offenbleiben über den dritten Lebensmonat hinaus wird als pathologisch angesehen. Man spricht dann von einem Persistierenden Ductus Arteriosus (PDA) im eigentlichen Sinne (Nadas 1957).

Bei weiblichen Neugeborenen kommt ein PDA etwa zweimal häufiger vor als bei Neugeborenen des männlichen Geschlechtes (Keith 1978; Cassels 1973; Abbot 1936).

#### 2.3.1 Pathophysiologie

Bei der Betrachtung des PDA muss zwischen dem PDA frühgeborener und dem reifgeborener Kinder differenziert werden, da sowohl die Ursachen als auch die möglichen Folgen eines PDA's unterschiedlich sind. Im Folgenden wird auf die Unterschiede eingegangen.

### 2.3.1.1 *Der PDA beim Reifgeborenen*

Die Ursache für einen angeborenen PDA liegt wahrscheinlich in einem anatomischen Defekt des elastischen Gewebes der Ductuswand begründet, wie er z.B. durch eine Rubella Embryopathie hervorgerufen werden kann (Braunwald 1997). Außerdem führt während der ersten Lebensstunden jegliche Bedingung, die eine Minderung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes bewirkt, oder eine Erhöhung des zirkulierenden Prostaglandin 2 (PGE 2) im Blut zu einer Verzögerung des Ductusverschlusses. Dies kann bei Asphyxien und diversen Lungenerkrankungen (z.B. Meconium Aspiration) der Fall sein. Als eine nicht lungenbedingte Ursache für eine verminderte arterielle Sauerstoffsättigung ist eine Geburt in Höhen von über 4500 über NN zu erwähnen. Hier ist die Inzidenz eines verzögerten Ductusverschlusses ca. 30mal höher als auf Meeresniveau (Brook und Heymann 1995).

Die Shuntrichtung und Shuntgröße durch den PDA ist abhängig von der Größe des Ductus, dem Druckunterschied zwischen aortalem und pulmonalem Kreislauf sowie von dem systemischen und pulmonalen Widerstand. Nach der Geburt fällt der pulmonale Widerstand allmählich ab. Daher ist der systemische Widerstand relativ hoch im Vergleich zum pulmonalen Widerstand. Diese Druckdifferenz hat einen links-rechts-Shunt zur Folge. Bei einem kleinen PDA kommt es aufgrund des durch ihn gesetzten starken Strömungswiderstandes nur zu einem geringen Shuntfluss. Ein großer PDA kann unter gleichen Bedingungen einen großen, hämodynamisch bedeutsamen links-rechts-Shunt verursachen. Da im Neugeborenenalter der systemische Widerstand nur wenig variiert, ist der pulmonale Widerstand neben der Ductusgröße bestimmend für die Shuntgröße.

Durch einen links-rechts-Shunt kommt es schließlich zu einem vermehrten Rückfluss aus der Pulmonalvene in den linken Vorhof, was zu einer Vorlasterrhöhung führt und somit ein vergrößertes Schlagvolumen gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus zur Folge hat. Dieses kann eine Linksherzvergrößerung mit resultierendem Rückstau in die Lungen und als Extremfolge eine pulmonalarterielle Hypertonie mit Eisenmengerreaktion und Shuntumkehr nach sich ziehen.

Neben dem Frank-Starling-Mechanismus verfügt der Körper noch über weitere physiologische Systeme, um auf die zusätzliche Volumenbelastung durch das Rezirkulationsvolumen zu reagieren. Zusätzlich zu dem Frank-Starling-Mechanismus wird das sympathische Nervensystem stimuliert, was zu einer lokalen Noradrenalin-

---

Freisetzung im Herzmuskel führt, die einen Anstieg der Herzfrequenz und der Kontraktionskraft zur Folge hat. Diese neuroendokrine Aktivierung ist für die Symptome wie Tachykardie und Schwitzen verantwortlich. Bei anhaltender sympathischer Stimulation kann sich eine Myokardhypertrophie entwickeln. (Brook und Heymann 1995).

Unabhängig von der Größe des PDA und des resultierenden Shuntvolumens stellt ein Vitium dieser Art ein Risiko dar, im Falle einer Bakteriämie an einer bakteriellen Endokarditis zu erkranken (Balzer et al. 1993).

### *2.3.1.2 Der PDA beim Frühgeborenen*

Beim Frühgeborenen sind die physiologischen Mechanismen des Ductusverschlusses noch nicht ausgereift. Das Auftreten eines PDA's ist in dieser Gruppe sehr viel häufiger als bei reifgeborenen Säuglingen. So kann bei fast 45% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1750g ein PDA zum Zeitpunkt der Geburt diagnostiziert werden (Brook MM, Heymann MA 1995). Allerdings kommt es häufig zu einem verzögerten Verschluss des DA um einige Tage bis Wochen (Rudolph AM et al. 1974). Erst ein Offenbleiben über den dritten Lebensmonat hinaus wird als pathologisch angesehen. Man spricht dann von einem Persistierenden Ductus Arteriosus (PDA) im eigentlichen Sinne (Nadas AS 1957). Als Ursache hierfür scheinen zwei Faktoren verantwortlich zu sein. Zum einen eine verminderte Ansprechbarkeit des Ductusgewebes auf den erhöhten Sauerstoffpartialdruck im Blut, der beim reifen Neugeborenen den entscheidenden Reiz zum Ductusverschluss gibt. Zum anderen ist eine erhöhte Konzentration von Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) im Blut des Frühgeborenen messbar, die eine Dilatation des DA aufrecht erhält. Versuche an Lammfoeten haben gezeigt, dass die Effekte von Prostaglandinen mit zunehmendem Gestationsalter abnehmen (Brook MM, Heymann MA 1995). Die Sensibilität der Muskelzellen des DA gegenüber PGE<sub>2</sub> ist in unreifen Tieren sehr hoch und nimmt mit zunehmender Reife immer mehr ab. Hinzu kommt, dass der Lungenmetabolismus für die Reduktion von PGE<sub>2</sub> entscheidend ist. Die bei Frühgeborenen noch deutlich verringerte Lungenfunktion erhöht somit die Konzentration von PGE im Blut.

Da das noch nicht vollkommen ausgereifte kardiale Gewebe beim Frühgeborenen in geringerem Maße zur Kompensation der vermehrten Volumenbelastung durch einen PDA im Stande ist, muss im Hinblick auf die Pathologie gesondert auf die des Frühgeborenen eingegangen werden. So kann z.B. der, bei vermehrter Volumenbelastung physiologisch einsetzende, Frank-Starling-Mechanismus beim Frühgeborenen aufgrund der noch

---

unreifen Herzmuskelfasern noch nicht vollständig funktionieren. Auch die sympathische Stimulation kann nicht in ausreichendem Maße erfolgen (Heymann MA 1989). Dies birgt die Gefahr einer früheren Dekompensation im Sinne einer pulmonalen Stauung und Druckerhöhung. Des Weiteren kann der ohnehin noch erhöhte pulmonale Druck in kurzer Zeit zu einer Rechtsherzvergrößerung führen.

## 2.4 Diagnostik bei Verdacht auf einen PDA

### 2.4.1 Klinik

Die klinischen Charakteristika hängen im wesentlichen davon ab inwieweit das kardiovaskuläre System in der Lage ist, die hämodynamischen Auswirkungen des Shuntvolumens zu kompensieren. Kleine PDA's sind praktisch immer asymptomatisch (Nelson 2000).

Bei großem Shuntvolumen kann sich, insbesondere bei Frühgeborenen, schnell eine Linksherzinsuffizienz einstellen mit den entsprechenden Symptomen wie starkes Schwitzen, Tachypnoe, Dyspnoe und vor allem Minderperfusion des Gehirns und des Darms. Zusätzlich besteht bei Patienten mit großen persistierenden PDA's meistens eine Wachstumsverzögerung (Nelson 2000).

Im Extremfall einer Shuntumkehr durch eine entwickelnde fixierte pulmonale Hypertonie, wird das Kind zyanotisch und es kann auch zur Entwicklung von Uhrglasnägeln und Trommelschlägelfingern kommen. Aufgrund der Volumenbelastung des linken Herzens kann es auch zu einer Hypertrophie des Herzens kommen. Kommt es aufgrund der Linksherzvolumenbelastung zu einem pulmonalen Rückstau, wird sich dieses in einem gedämpften Klopfeschall über den Lungen ausdrücken.

Im Falle einer entstandenen linksventrikulären Dilatation ist die Palpation eines hebenden Herzspitzenstoßes möglich. Als weiterer Befund ist in diesem Zusammenhang der Puls zu nennen, der sich aufgrund der vergrößerten Blutdruckamplitude als celer et altus darstellt. Des Weiteren kann es später aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz zu einer stauungsbedingten Hepatosplenomegalie kommen (Nelson 2000).

Auskultatorisch findet sich oft nur ein unspezifischer Befund. Häufig ist nur ein Systolikum über dem zweiten Intercostalraum links parasternal zu hören, das nach links

---

clavikulär ausstrahlt oder in Richtung Herzspitze. Als typischer Auskultationsbefund eines PDA's gilt ein sogenanntes "Maschinengeräusch". Es beginnt am Anfang der Systole und hat seine maximale Intensität am Ende der Systole und nimmt während der Diastole wieder ab. Die Lokalisation dieses Geräusches ist ebenfalls im Bereich des zweiten Intercostalraumes links parasternal oder typischerweise zwischen den Schulterblättern. Im Falle einer vermehrten pulmonalen Stauung ist das Geräusch während der Diastole nur schwach oder gar nicht zu hören. Beim Vorliegen eines großen Links-Rechts-Shuntes kann es zu einem zusätzlichen diastolischen Geräusch im Bereich der Mitralklappe kommen. Dieses Diastolikum entsteht aufgrund einer relativen Mitralklappenstenose, bedingt durch den vermehrten Volumenfluss (Nelson 2000).

#### 2.4.2 Herz-Thorax-Röntgenaufnahme

Bei großen Ducti ist in der thorakalen Röntgenaufnahme häufig eine vermehrte Lungengefäßzeichnung zu sehen, sowie eine Herzvergrößerung unterschiedlichen Ausmaßes, abhängig von der Größe des Links- Rechts-Shuntes. Kleine Ducti sind nicht zu erkennen.

#### 2.4.3 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist heute die Methode der Wahl zur nichtinvasiven Diagnostik eines Herzfehlers. Ein PDA kann anhand verschiedener Merkmale diagnostiziert werden. So zeigt die zweidimensionale echokardiographische Darstellung eine Herzvergrößerung im Bereich des linken Vorhofes und der linken Kammer in Abhängigkeit von der Shuntgröße.

Bei Einstellung von links parasternal und in der suprasternal kurzen Achse ist die anatomische Darstellung des PDA möglich. Mit Hilfe der Dopplerechokardiographie können Flussgeschwindigkeiten sowie Shuntvolumina über den PDA abgeschätzt werden und mittels Farbdopplerecho auch klinisch unauffällige PDA ("silenter Ductus") erkannt werden (Lloyd und Beekmann 1994).



**Abbildung 2. Echokardiografische PDA Darstellung (UHZ 2000).**

#### 2.4.4 EKG

Im EKG sind Myokardhypertrophie sowie eine eventuelle Dilatation als Reaktion auf die hämodynamischen Veränderungen ersichtlich. So kommt es bei einer linksventrikulären Dilatation und Hypertrophie zu einer Linksdrehung der Herzachse mit Ausbildung eines Linkstyps, sowie zu einer tiefen Q-Zacke und hohen R- Zacke in den Ableitungen II, III und AVF und den linkspräkordialen Ableitungen V5 und V6. Außerdem kann sich neben einer Erhöhung der T-Welle ein Linksschenkelblock entwickeln. Eine Verbreiterung der P-Welle lässt auf eine Vergrößerung des linken Atriums schließen, eine P-Wellen Erhöhung auf eine rechtsatriale Vergrößerung. (Heymann 1989).

#### 2.4.5 Herzkatheterisierung

Anders als die bisher genannten Verfahren, handelt es sich bei der Herzkatheterisierung um ein invasives Verfahren. Durch das Einführen eines Herzkatheters und unter Röntgendurchleuchtung dient es im diagnostischen Bereich der hämodynamischen und morphologischen Evaluierung des kardiovaskulären Systems. Bei Vorliegen eines PDA wird durch Kontrastmittelinjektion in die Aorta descendens unter röntgenologischer Durchleuchtung der PDA direkt dargestellt und kann nach Größe und Konfiguration bestimmt werden. Ferner können mittels des Katheters die Sauerstoffkonzentrationen und die Druckverhältnisse in den einzelnen Abschnitten des Herz-Kreislaufsystems gemessen

---

werden und für die Berechnung verschiedener Kreislaufgrößen wie z.B. des Verhältnisses von pulmonal- und systemarteriellen Blutfluss ( $Q_p/Q_s$ ) und der Widerstände in Lungen- und Systemkreislauf ( $R_p/R_s$ ) herangezogen werden. Auf die genauen Berechnungen wird in Kapitel 3.2.3 eingegangen.

## 2.5 Komplikationen und Prognose

### 2.5.1 Patienten mit großen PDA

Bereits vor dem 6. Lebensmonat kann es bei Kindern mit sehr großem PDA zu einer Linksherzinsuffizienz und im weiteren Verlauf mit steigendem pulmonalen Druck zu einer Rechtsherzinsuffizienz kommen (Mullins 1990; Marquis 1968). Durch eine früh auftretende pulmonale Widerstandserhöhung kann klinisch eine leichte Besserung eintreten. Im Endeffekt führt diese aber zu einer Shuntumkehr mit Zyanose, die wie bereits zuvor beschrieben, zunächst im Bereich der Zehennägel auftritt (Fyler 1992; Cassels 1973). Das Risiko für eine Eisenmengerreaktion wird nach dem 2. Lebensjahr mit 11% beziffert (Wessel und Simon 1995). Nach der Entwicklung einer fixierten pulmonalen Hypertonie mit Links-Rechts-Shunt kann ein PDA nicht mehr verschlossen werden, da der pulmonale Druck durch einen solchen Eingriff noch weiter steigen würde (Keck 1989; Cosh 1953). In der weiteren Folge könnte ein akutes Rechtsherzversagen ausgelöst werden (Busch et al. 1992).

### 2.5.2 Patienten mit mittelgroßem PDA

Patienten mit einem mittelgroßen PDA bleiben oft bis in das Erwachsenenalter klinisch unauffällig. Ab dem 30. Lebensjahr ist die Gefahr der zunehmenden Herzinsuffizienz und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen erhöht (Seiler und Hofbeck 1992).

### 2.5.3 Patienten mit kleinem PDA

Bei Patienten mit einem kleinen PDA besteht nicht die Gefahr der kardialen Dekompensation, sondern primär die Gefahr der Entstehung einer Endokarditis. Nach Campbell besteht ein Risiko von 0,45% für Patienten mit einem kleinen PDA nach dem ersten Lebensjahrzehnt an einer Endokarditis zu erkranken (Campbell 1968). Von einer durchschnittlichen Endokarditisinzidenz von 10% geht Braimbridge aus (Braumbridge 1969). Mit einem Risiko von 20% stellt Hess das Risiko dar für Patienten mit einem kleinen PDA im Verlauf ihres Lebens an einer Endokarditis zu erkranken (Hess et al. 1982).

---

Eine weitere, seltene Gefahr für Patienten mit einem kleinen PDA besteht darin ein Ductus-Aneurysma zu entwickeln mit den Folgen einer Ruptur, einer Thrombose oder einer Embolie (Chuaqui und Farrú 1993).

#### 2.5.4 Der „silente Ductus“

Durch die zunehmende Verwendung der Doppler-Echokardiografie im Rahmen der kardiologischen Primärdiagnostik und Verlaufskontrollen, wurden bei 0,5% bis 1,0% der Patienten die diese Untersuchung unabhängig von einem Verdacht auf PDA machten, ein offener Ductus diagnostiziert (Raaijmaakeers et al. 1999; Rao 1996). Da diese Patienten keinen Ductus-spezifischen Auskultationsbefund aufwiesen und asymptomatisch waren, bezeichnete man diese Ducti als “silente Ducti“. Das Risiko für Patienten mit einem silenten Ductus eine Endokarditis zu entwickeln wird kontrovers diskutiert und dementsprechend wird die Notwendigkeit zum Verschluss unterschiedlich eingeschätzt (Rao 1996; Lloyd und Beekmann 1994; Balzer et al. 1993; Schröder und Kadel 1993).

## 2.6 Therapie

Bereits im Verlauf des ersten Lebensjahres kann es durch die veränderten Strömungsverhältnisse aufgrund eines PDA zu einer fortschreitenden Herzdekompensation kommen. Diese stellt eine Indikation zum frühzeitigen Verschluss des PDA dar. Weiterhin besteht auch bei kleinen PDA's eine stete Endokarditisgefahr (Balzer 1993). Da ein PDA im Erwachsenenalter zur Kalzifizierung und aneurysmatischen Aufweitung tendiert und in Folge dessen die Operationsletalität erhöht ist, erscheint ein Verschluss im Vorschulalter sinnvoll (Marquis 1987).

Für die Therapie des PDA gibt es derzeit folgende Therapiemöglichkeiten:

- die medikamentöse Therapie,
- die Ligatur und chirurgische Durchtrennung,
- die thorakoskopische Unterbindung mittels Clips und
- die interventionelle Verschlussmöglichkeit mittels Kathetertechnik.

### 2.6.1 Die medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie muss zwischen der Therapie beim reifgeborenen Säugling und der beim Frühgeborenen unterschieden werden. Bei Ersterem scheint eine

---

medikamentöse Therapie nur dann sinnvoll, wenn es aufgrund des PDA bereits zu einer Herzinsuffizienz gekommen ist, die dann behandelt werden kann.

Beim Frühgeborenen hingegen, kann aufgrund der unterschiedlichen physiologischen Voraussetzung in Bezug auf die zugrundeliegenden Ursachen für einen PDA versucht werden, mittels medikamentöser Therapie noch einen verspäteten Verschluss des DA herbeizuführen. Dieser Versuch erfolgt über die Gabe von Indomethacin als PGE-Inhibitor. Außerdem kann durch frühzeitige Gabe von Diuretika und einer Flüssigkeitsrestriktion das Risiko einer pulmonalen Hypertension gemindert werden (Schmaltz 1998; Apitz 1992).

Die Erfolgsrate einen Ductusverschluss mit Hilfe von Indomethacin zu erlangen, liegt bei etwa 60% (Ment LR 1988, Palder SB 1987), erfolgsmindernd kommt hinzu, dass bei Beendigung der Indomethacin Therapie in einigen Fällen eine Wiederöffnung des DA beobachtet wurde. Heutzutage wird die Therapie mit Ibuprofen bevorzugt. Bei vergleichbaren Verschlussraten kann unter Ibuprofentherapie eine Verminderung der Nebenwirkungen wie z.B. der Anstieg der Retentionswerte erreicht werden (Thomas et al. 2005).

#### *2.6.1.1 Komplikationen der medikamentösen Therapie*

Unter der früher favorisierten Indomethacin Therapie kann es bei den Patienten zu einer Nierendysfunktion mit Oligo- und Anurie kommen, hervorgerufen durch eine verminderte renale Perfusion (Kang et al. 1999). Auch scheint die Gefahr einer nekrotisierenden Enterokolitis erhöht (Fowlie 2000; Ojala et al. 2000). Inwiefern die Nebenwirkungen der Indomethacin Therapie von dem Beginn, der Dauer der Therapie und der Dosis abhängig sind, scheint noch nicht sicher (Ojala et al. 2000; Fowlie 2000; Shorter et al. 1999). Unter Therapie mit Ibuprofen kann im Vergleich eine Reduktion der Nebenwirkungen insbesondere im Hinblick auf das Risiko einer medikamentös induzierten Niereninsuffizienz erreicht werden (Thomas RL et al. 2005).

#### 2.6.2 Die chirurgische Therapie

Ein weiteres Therapieverfahren zum Verschluss eines PDA ist die chirurgische Ligatur, Durchtrennung oder ein intravasaler Patchverschluss (Stark und de Leval 1994). Bereits 1939 führten Gross und Hubbard die erste erfolgreiche Ductusligatur durch (Sieverding 1998; Apitz 1992).

---

Die chirurgische Therapie ist heutzutage auch bei Frühgeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht die Methode der Wahl zum Ductusverschluss (Stark 1994). Bei der Ligatur des Ductus wird ein operativer Zugang durch eine links posteriore Thorakotomie im Bereich des 4. Intercostalraumes geschaffen. Nachdem der Ductus freipräpariert wurde, kann mit Hilfe von 2-4 Ligaturen, die am pulmonalen Ductusende ansetzen, der Ductus unterbunden werden. Bei der Division des Ductus wird wie zuvor für die Ligatur beschrieben, vorgegangen. Nach der Präparation des Ductus wird dieser auf beiden Seiten abgeklemmt, dann geteilt und anschließend werden beide Enden übernäht. Als weitere Möglichkeit der Ductusligatur wird mit Hilfe eines „Ligaclip“ der Ductus von extravasal geschlossen. Diese Methode ist besonders bei Frühgeborenen sehr vorteilhaft, da sie gewebeschonend ist (Stark 1994).

#### *2.6.2.1 Komplikationen der chirurgischen Therapie*

Die Hauptkomplikation der unterschiedlichen chirurgischen Verfahren ist die Blutungsgefahr. Früher kam es zu Aneurysmata nach Ligatur oder Division (Ross et al. 1961). Die selten beobachtete Rekanalisation kann nicht immer von einer unzureichenden Unterbindung abgegrenzt werden. In der Literatur sind Angaben zu finden, dass eine Rekanalisation in 4 von 936 Patienten vorgefallen ist (Stark 1994). Eine weitere seltene Komplikation stellt die Schädigung des Nervus recurrens da, sowie die Verletzung des Ductus thoracicus (Stark 1994). Die perioperative Mortalität bei den beschriebenen chirurgischen Verfahren liegt bei unter 2% (Kirklin 1990; Taylor et al. 1986).

Neben den beschriebenen Operationstechniken mittels posterio-lateraler Thorakotomie werden mittlerweile auch thorakoskopische Verfahren erfolgreich eingesetzt (Rothenberg et al. 1995).

#### *2.6.3 Die interventionelle Therapie des PDA*

Der erste interventionelle PDA Verschluss wurde 1967 von Porstmann et al. bei einem 17-jährigen Jungen mittels eines Ivalon-Pfropfes durchgeführt (Porstmann et al. 1967). Aufgrund sehr großer Einführungsschleusen konnte diese Methode nur bei Jugendlichen oder Erwachsenen angewendet werden. Rashkind und Cuaso entwickelten rund 10 Jahre später eine alternative Technik, bei welcher der PDA durch ein Einzelschirmimplantat verschlossen wurde. Das Implantat konnte über eine 8-11 French (2,7-3,7mm) Schleuse venös eingeführt werden. Anfängliche Probleme wie Dislokation und große Rest-Shunts wurden durch die Verbesserung des Systems im Sinne eines Doppelschirmes verringert

(Chatterjee et al. 2000). Problematisch blieb bei diesem System jedoch die hohe Rest-Shuntrate von 10 - 20% nach 1 Jahr (Nykanen et al. 1994; Ali-Khan MA 1992). Auch die hohen Kosten des Systems und eine relativ hohe Komplikationsrate von 2,7- 4,3% (Chatterjee et al. 2000) waren problematisch. Bezüglich der Komplikationen stellte die Embolisation des Systems mit 1,1-4,3% der Interventionen die häufigste Komplikation dar (Chatterjee et al. 2000). Durch die Größe des Rashkind Occluders von max. 17mm entwickelten 10-14% der Patienten, deren PDA mit dieser Größe verschlossen wurde, eine Stenose. Cambier et al. beschrieb zum erstenmal den PDA-Verschluss mittels der seit 1975 für Gefäßverschlüsse verwendeten Gianturco-Coils (Cambier et al.1992). Bei guten Ergebnissen bezüglich der Verschlussraten, bestand eine hohe Komplikationsrate in Form von Embolisationen (Galal et al. 1997). Vorteilhaft war die Verwendung kleiner Schleusen die eine Implantation schon bei Kindern im Alter von 1 ½ Monaten ermöglichte. Eine Weiterentwicklung stellt eine neue Generation zurückziehbarer Verschlussysteme dar. Die Jackson Coils und der Amplatzer Duct Occluder.

#### *2.6.3.1 Komplikationen der interventionellen Therapie*

Als eine der Hauptkomplikationen bei der interventionellen Therapie wird die Gefahr der Embolisation des Occluders in die Pulmonalarterie oder in seltenen Fällen in die Aorta descendens angesehen. In der Literatur wird eine Embolisationsrate zwischen 3 und 20% angegeben, abhängig von dem Verschlussystem (Thanopoulos et al. 2000; Schmaltz et al. 1999). Neben einer Embolisationsgefahr besteht das Risiko von Gefäßverletzungen in Form von Hämatomen, Fistelbildungen, Aneurysmabildungen (Hijazi 2000; Rupps 1999) sowie Endothelläsionen mit reaktiver Intimahyperproliferation. Im Verlauf des Herzkathetereingriffes kann es auch zu Thrombenbildung auf der Katheteroberfläche kommen. Durch die Passage der Klappen mit dem Katheter können auch an dieser Stelle Läsionen gesetzt werden (Hausdorf 1998). Ferner kann es durch die Katheterintervention zu Störungen in der kardialen Reizbildung und Reizleitung kommen. Insbesondere können Arrhythmien, Bradykardien, Tachykardien, Asystolien und Kammerflimmern auftreten (Hijazi und Geggel 1996). Auch Gefäßspasmen können nicht ausgeschlossen werden. Bei der Verwendung von Kontrastmittelinjektionen im Rahmen einer Angiographie muss mit allergischen Sofort- und Spätreaktionen gerechnet werden. Bei einem unvollständigen Ductusverschluss kann es durch den Rest-Shunt über den Occluder zu einer Hämolyse kommen (Oishi Y 1999).

Es wurden diverse Verschlussysteme eingesetzt, von denen sich viele allerdings nicht bewährt haben aufgrund zu großer Einführungsschleusen (z.B. Ivalon-Pfropf), hoher Rest-Shunraten (z.B. Rashkind-Schirm) und häufigen Komplikationen wie etwa Embolisationen einer Lungenarterie durch ein Verschlussystem (z.B. Gianturco-Coils). Seit 1996 sind neue zurückziehbare Verschlussysteme in der klinischen Erprobung. Auf

---

die Erfahrungen an 3 Zentren in Deutschland und einem in Budapest mit zwei dieser Systeme, dem Cook Coil (CC) und dem Amplatzer Duct Occluder (ADO) soll im speziellen Teil der vorliegenden Arbeit eingegangen werden.

## 2.7 Problemstellung und Ziel der Arbeit

Der katheterinterventionelle Verschluss eines mittelgroßen (>2mm) oder großen (>4mm) PDA's stellt insbesondere bei Säuglingen eine besondere Herausforderung dar. Die verschiedenen zur Verfügung stehenden Systeme erfordern oft große Einführungsschleusen und können somit erst bei älteren Kindern angewendet werden. In der Literatur wird über unterschiedliche Schwierigkeiten in der Anwendung, die unter anderem zu inakzeptablen Durchleuchtungszeiten führten, sowie über häufige Rest-Shunts berichtet, die einen wiederholten Verschlussversuch erforderlich machten. Aufgrund ihrer Limitationen sind viele dieser Systeme in den letzten Jahren wieder vom Markt verschwunden. Bisher wurde in keiner publizierten Studie ein etabliertes System zum Verschluss von mittelgroßen und großen PDA's vorgestellt.

Daher war es das Ziel der vorliegenden Arbeit zwei neuartige, zurückziehbare Verschlussysteme im Rahmen einer retrospektiven Multizenterstudie hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungen miteinander zu vergleichen.

Bei dem einen System handelt es sich um eine Spiralfedertechnik, die sogenannten Jackson oder Cook Coils (CC), und bei dem Anderen handelt es sich um einen Nitinol-Pfropfen, den Amplatzer Duct Occluder (ADO). Analysiert wurden die Herzkatheter- und Verlaufsprotokolle hinsichtlich Verschlussrate, Durchleuchtungszeit, und Komplikationsrate, insbesondere mit der Fragestellung nach einer geeigneten Anwendbarkeit im Säuglingsalter bei mittelgroßen bis großen PDA's.

---

### 3 Patienten und Methoden

#### 3.1 Studienpopulation

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Multizenter-Studie bei der von März 1996 bis Mai 2000 bei 104 Patienten ein mittelgroßer (Durchmesser 2-4mm) bis großer (minimaler Durchmesser > 4mm) PDA elektiv katheterinterventionell verschlossen wurde. Patienten deren PDA < 2mm war, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei 52 Patienten wurde ein Amplatzer Duct Occluder (ADO; Gruppe 1) (AGA Medical Corp., Golden Valley, USA) eingesetzt. Bei 52 Patienten wurde ein ablösbarer Coil (CC; Gruppe 2) (COOK® Ltd., Limerick, Ireland) implantiert. Bei zwei Patientinnen aus Gruppe 1 (Pat. Nr. 4 und 5) wurde eine zunächst versuchte Coilimplantation aufgrund der Ductusgröße abgebrochen und in derselben Sitzung ein ADO erfolgreich implantiert. Alle Eltern haben nach ausführlicher Aufklärung dem Eingriff schriftlich zugestimmt.

##### 3.1.1 Gruppenverteilung

Bei dem ADO handelt es sich, im Gegensatz zu den CC, um ein Verschlusssystem, über das zum Zeitpunkt des Studienbeginns nur wenige Studien mit nur geringen Patientenzahlen vorlagen. Entsprechend waren Vor- oder Nachteile des ADO gegenüber der weitverbreiteten und erprobten CC bezüglich Ductusgröße und Konfiguration nicht gesichert. Deswegen war die Entscheidung für die Implantation eines ADO oder CC bei den einzelnen Patienten untersucherabhängig im Sinne einer Allokation.

##### 3.1.2 Altersverteilung und Geschlechtsverteilung

Die Altersspanne der Kinder aus Gruppe 1 reichte von 6 Tagen bis zu 15,5 Jahren (Mittelwert  $3,45 \pm 3,36$  Jahre) Die Kinder der Gruppe 2 waren im Alter von 0,4 bis zu 11,5 Jahren (Mittelwert  $3,02 \pm 2,54$  Jahre).

In Gruppe 1 befanden sich 33 Mädchen und 19 Jungen. In der Gruppe der mit einem Coil behandelten Kinder (Gruppe 2) befanden sich ebenfalls 33 Mädchen und 19 Jungen, was in beiden Gruppen einem ungefähren Verhältnis von 2:1 entspricht. Damit weist das Patientengut unserer Studie ein der Literatur entsprechendes Verhältnis auf (Schmaltz 1994; Apitz 1992; Musewe und Olley 1992; Mullins 1990; Cassels 1973; Abbott 1936).

### 3.1.3 Gewichtsverteilung

Das Körpergewicht der Kinder der ADO Gruppe umfasste eine Spanne von 3,2 bis 66 Kg (Mittelwert:  $14,8 \pm 10,7$ ). Die Kinder aus der Gruppe 2 wogen zwischen 5,8 und 41 Kg (Mittelwert:  $13,74 \pm 6,87$ ). Die Kinder der Gruppe 1 waren im Schnitt somit etwas schwerer zum Zeitpunkt der Implantation. Unter ihnen waren aber auch die mit Abstand leichtesten Kinder des gesamten Patientenkollektivs mit 3,2 und 3,7 Kg.

### 3.1.4 Symptome und Befunde vor dem PDA-Verschluss

Alle Patienten beider Gruppen hatten einen auskultatorisch und/oder echokardiographisch nachweisbaren PDA. Der Auskultationsbefund variierte zwischen einem Systolikum mit Punktum maximum (Pm) über dem 2. Intercostalraum (ICR) links und einem systolisch/diastolischen Shuntgeräusch mit Punctum maximum ebenfalls über dem 2. Intercostalraum links.

Die Patienten Nr. 2, 4, der Gruppe 1 wiesen Symptome in Form von Kurzatmigkeit (Pat. Nr. 2) und vermehrtem Schwitzen (Pat. Nr. 4) auf. Pat. Nr. 6 (Gruppe 2) wurde klinisch auffällig durch Dyspnoe und „pieksen“ über der linken Brust bei leichter Anstrengung.

Bei 5 Kindern der Gruppe 1 (Pat. Nr. 1, 12, 15, 31, 35) lag eine pulmonale Hypertonie vor. Von diesen Kindern hatten 3 einen kombinierten angeborenen Herzfehler in Form von einem Persistierenden Foramen Ovale (PFO, Pat. Nr. 1), einem Ventrikelseptumdefekt (VSD) bei Down Syndrom (Pat. Nr. 35) und einem Atriumseptumdefekt (ASD, Pat. Nr. 12). Bei einem Patienten der Gruppe 1 (Pat. Nr. 19) lag eine Pulmonalstenose (PS) vor, die im Rahmen der interventionellen Occluderimplantation dilatiert wurde. In Gruppe 2 hatten drei Patienten kombinierte Herzfehler. Darunter waren ein Patient mit einer geringgradigen valvulären Aortenstenose (AS) (Pat. Nr. 2), ein Patient mit einem PFO (Pat. Nr. 3) und ein Patient mit einem VSD (Pat. Nr. 8).

Aus organisatorischen Gründen liegen uns lediglich die radiologischen Befunde von den Patienten vor, die in der Kinderkardiologischen Abteilung des UKE Hamburg behandelt wurden (Gruppe 1: Pat. 1-13; Gruppe 2: Pat. 1-13). Demnach wiesen 11 Kinder (84%) im Röntgenbild der Gruppe 1 (Pat: 1,2,3,5,6,7,8,9,10,12,13) und 6 Kinder (54%) der Gruppe 2 (2,3,4,6,10,13) eine Herzvergrößerung mit vermehrter Lungengefäßzeichnung auf. Die anderen Patienten waren ohne pathologischen, radiologischen Befund.

### 3.1.5 Ausschlusskriterien

In die vorliegende retrospektive Studie wurden nur Patienten mit einem Ductusdurchmesser von  $>2\text{mm}$  aufgenommen. Alle Patienten mussten im Alter zwischen 0 und 18 Jahre behandelt worden sein.

Patienten, die sekundär einen CC oder ADO implantiert bekamen zum Verschluss eines Rest-Shuntens nach OP oder Schirmocclusion, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Zusätzlich galten allgemeine Ausschlusskriterien für einen katheterinterventionellen PDA-Verschluss wie z.B. Sepsis, Malignom, Eisenmengerreaktion oder zusätzliche Herzvitien, die eine operative Behandlung erforderten.

## 3.2 Material und Methoden

In diesem Abschnitt der Arbeit werden die in der kinder-kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (jetzt Universitäres Herzzentrum) üblichen Materialien und Methoden zum Verschluss eines PDA's vorgestellt. Hinsichtlich der Gerätschaften gab es Unterschiede zwischen den teilnehmenden Zentren, jedoch bestand Einheitlichkeit bei der Verwendung der Occlusionssysteme.

### 3.2.1 Verwendete Geräte im Herzkatheterlabor

#### 3.2.1.1 *Der Amplatzer Duct Occluder (ADO)*

Der Amplatzer Duct Occluder (ADO) (AGA Medical Corp., Golden Valley, Minnesota, USA) ist ein sich selbstentfaltendes pilzförmiges Drahtgeflecht, hergestellt aus Nitinol. Dieses Geflecht wird in einem speziellen thermischen Verfahren aus Nickel und Titandraht hergestellt. Nitinol wird als „Erinnerungs-Metall“ bezeichnet, da es beinahe beliebig verbogen werden kann und immer wieder seine ursprünglich gefertigte Form einnimmt (Hausdorf 1998). Ein an einem Ende geformter Rand von 2mm ermöglicht eine sichere Positionierung des Occluders im Ductus. Im Lumen des Occluders ist ein Polyestergewebe eingenäht, das eine rasche Thrombosierung des Lumens und somit eine Occlusion des Ductus bewirkt.

Am schmaleren Ende des Occluders wird ein Gewinde mittels Lasertechnik angeschweißt, welches die Repositionierbarkeit des Occluders ermöglicht. Der Amplatzer Duct Occluder ist in 6 verschiedenen Durchmessern (von 4mm bis 14mm) erhältlich, wobei die Occluder mit einem minimalen Durchmesser von 4 mm eine Länge von 5 mm haben, Occluder eines Durchmessers von 6-8mm eine Länge von 7mm. Bei den restlichen Occludern mit minimalen Durchmessern von 10, 12 und 14 mm beträgt die Länge 8mm. Die Größe des zu implantierenden ADO wird so ausgewählt, dass sein kleinster Durchmesser 2mm über dem des minimalen Ductusdurchmessers liegt. Dadurch dehnt das System bei der Implantation den Defekt und hat selber eine feste Position im Ductus (Hausdorf 1998).



**Abbildung 3. Amplatzer Duct Occluder, (AGA Medical Corp., 2004)**

Das Implantationssystem besteht aus einem Platzierungskatheter, einem langen „Loading device“ und einer Plastikschaube (siehe Abbildung 2.).

Zur Implantation des ADO ist eine Schleusengröße von mindestens 5 F erforderlich. Es können Kinder mit einem Gewicht von  $\geq 4$  kg mit diesem System behandelt werden.



**Abbildung 4. Aufschrauben des ADO auf das „delivery cable“ (AGA Medical Corp., 2004)**

### 3.2.1.2 Ablösbare Spiralen Cook Coil (CC)

Die verwendeten Coils waren ausschließlich ablösbare Coils der Firma COOK® Ltd., Limerick, Ireland.

Diese Coils bestehen aus Stahl oder Platin und haben durch angeheftete Baumwollfäden eine hohe Thrombogenität. Sie haben einen Durchmesser von 0.038“ inches (0,96mm) und ein zentrales Lumen für einen Mandrin. Der Coil wird in gestrecktem Zustand bei eingeführtem Mandrin (Seele) an einem Führungsdraht durch Anschrauben im Uhrzeigersinn befestigt und nach korrekter Positionierung durch Abschrauben im Gegenuhrzeigersinn gelöst. Für das Einführen und Positionieren wurden standardisierte 5-F- Katheter (COOK® Ltd., Limerick, Ireland) oder 4-F-Katheter (Cordis) benutzt. Coils sind in 4 Durchmessergrößen (3mm, 5mm, 6,5mm, 8mm) mit 3-5 Windungen erhältlich (siehe Abbildung 3.)

Aufgrund der geringen Schleusengröße die für die CC Implantation erforderlich ist, können sie bereits bei Kindern mit einem minimalen Gewicht von >2kg implantiert werden (Rigby 1996).



**Abbildung 5. Ablösbare Coil (COOK® Ltd., Limerick, Ireland 2004)**

---

## **Verwendete Katheter**

Im Folgenden werden die Katheter aufgelistet, die im Rahmen der Diagnostik und der Platzierung der Occluder benötigt wurden. Als Grundlage für die Auswahl der einzelnen Katheter für die jeweiligen Patienten wurden die anatomischen Verhältnisse herangezogen.

Die folgenden Katheter wurden verwendet:

### **Nach venöser Punktion**

- Bermann Katheter (Firma Arrow 5F Länge 50cm Best.Nr.AI-07-130, 5F Länge 80cm Best.Nr. AI-07-135, 6F Länge 90cm Best.Nr.AI-07-136)
- Cobra Katheter (Firma Cordis 4F Länge 65cm Best.Nr.: 532-440; 5F Länge 100cm Best.Nr.. SRD-5038)
- Multipurpose (Firma Cordis 5F Länge 100cm Best.Nr.:533-582, 6F Länge 100cm Best.Nr.: 533-642)
- Multipurpose (Firma Cook 5F Länge 80cm Best.Nr. HNB5.0-NT-80-PW-NS-MPA Größe 5F, 80 cm Länge)
- NIH (Firma Cook 4,6F Länge 80cm Best.Nr.:N4,0-35-80-P-10S-MPB)
- Wedge Katheter (Firma Arrow 5F Länge 110cm Best.Nr.. Ai-07124; 7F Länge 110cm Best.Nr.. Ai-07127)

### **Nach arterieller Punktion**

- Occlu-Marker (Firma PFM 4F Länge 50cm Best.Nr.:147400; 4F Länge 75cm Best.Nr.: 147410)
- Pigtail (Firma Cordis 4F Länge 65cm Best.Nr.: SRE-593; 4F Länge 80cm Best.Nr.: SR4-653, 4F Länge 90cm Best.Nr.:SR2-771)
- Judkins right (Firma Cordis 5F Länge 65cm Best.Nr.:SRD.5053; 6F Länge 100cm Best.Nr.: 533-619)
- Amplatz right (Firma Cordis 5F Länge 100cm Best.Nr.. 533-554)

## **Angiographie**

Für die angiographischen Aufnahmen wurde das Kontrastmittel Solustrast® 300 verwendet. Die Injektion des Kontrastmittels erfolgte mit Hilfe des Angiomat 3000 (Firma Liebel- Flarsheim Sybron).

---

### **Röntgengerät**

Es wurde mit einem Röntgengerät der Firma Philips gearbeitet. Das Gerät trägt die Typenbezeichnung „LARC“ und die Identifikationsnummer 013375 005.

Bei den Angiographien wurde mit einer Bildsequenz von 50 Bildern /Sek. gearbeitet.

### **Abschirmung**

Das im Katheterlabor anwesende medizinische Personal war durch Bleischürzen sowie durch eine Plexiglasabschirmung (Firma Mavig Dicke: Pb 0,5mm Ser.Nr.:1196/00014) vor den Röntgenstrahlen geschützt.

### **Bildschirme**

Die Durchleuchtungsaufnahmen und Angiographiesequenzen wurden auf einem Bildschirm der Firma Philips abgebildet (Typ M47 EAA 21 WW)

Zur Darstellung der EKG- und Druckkurven stand ein Bildschirm der Firma Honeywell zur Verfügung (Typ MEDRS Ser.No. 0012 Art. Nr. 16783128-002).

### **Anästhesieeinheit**

Die Anästhesie wurde mit Hilfe eines integrierten Anästhesiearbeitsplatzes (Firma DRAEGER – Beatmungsgerät Cicero; Monitor Typ Eagle, Marquette Hellige) durchgeführt.

### **Echokardiographiegerät**

Für die echokardiographischen Untersuchungen vor und nach den katheterinterventionellen Eingriffen stand ein Echokardiographiegerät der Marke VING MED sound (Firma General Electric, Typ „System Five“, Vertrieb Firma Hucklauf) zur Verfügung.

#### 3.2.2 Prozedurablauf

Die Interventionen erfolgten in Intubationsnarkose mit einem FiO<sub>2</sub> von 0,28% und einem Heparinschutz von 50 Einheiten pro kg Körpergewicht. Zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung wurde ein Breitbandantibiotikum gegeben.

Bei allen Patienten wurde die Herzkatheteruntersuchung elektiv zum Verschluss eines zuvor echokardiographisch dargestellten PDA's durchgeführt. Vor der Implantation wurde bei allen Kindern eine diagnostische Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Hierzu wurde ein 4F oder 5F Katheter (z.B. Berman) in die rechte Femoralarterie eingebracht, ein 6F Katheter (z.B. Occlu-Marker) in die linke Femoralvene. Nach Punktion der Vena femoralis wurde die untere und obere Hohlvene, der rechte Vorhof, der rechte Ventrikel und von dort selektiv die rechte Pulmonalarterie erreicht. Durch den offenen Ductus arteriosus konnte antegrad die descendierende Aorta erreicht werden. Nach Punktion der rechten Arteria femoralis wurde retrograd der linke Ventrikel erreicht. Es wurde ein hämodynamischer Befund erhoben, indem Blutdruckwerte und Sauerstoffsättigungswerte an den dafür wichtigen Regionen genommen wurden.

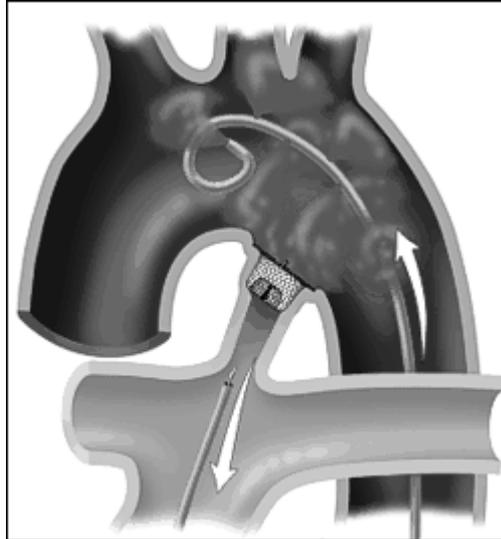
In anteriorem/posteriorem und im lateralen Strahlengang wurde eine Angiographie des deszendierenden Aortenbogens mit Darstellung des PDA's gemacht (50 Bilder/s). Mit Hilfe eines zuvor vorgeschobenen Pigtail Katheters konnte neben der Form, die Größe des PDA's ermittelt werden. Im Anschluss daran wurde zur Implantation des jeweiligen Occluders übergegangen.

#### *3.2.2.1 Implantation des ADO*

Die Implantation des ADO wurde mit Ausnahme eines Patienten von der pulmonalen Seite her vorgenommen. Bei einem Patienten mit Pulmonalstenose (Pat. Nr. 19) konnte der ADO von der aortalen Seite her platziert werden.

Von der venösen Seite aus wurde ein 5F oder 6F Multipurpose-Katheter bis zum Ductus vorgeschoben und in der Aorta descendens platziert. Ein der Größe des PDA's angepasster ADO (2 mm größer als der minimale Ductusdurchmesser) wurde an das "Delivery Cable" geschraubt. Beides wurde in Natriumchloridlösung gespült. Das Delivery Cable wurde dann in den sog. "Loader" geschoben und in den zuvor vorgeschobenen Katheter eingebracht. Unter angiographischer Kontrolle wurde der ADO an der Spitze des Delivery Cables nun bis in die Aorta descendens gelegt. Nun wurde der Loader zurückgezogen, so dass sich die im Durchmesser etwas größere Rückhaltescheibe des Occluders an die aortale Öffnung des Ductus legte. Durch weiteres Zurückziehen des Loaders und des Delivery Cables wurde der ADO im Ductus platziert. Zur Bestätigung der korrekten Occluderpositionierung wurde eine Angiographie gemacht. Bei richtiger Platzierung konnte der ADO vom Delivery Cable durch Drehung im Uhrzeigersinn gelöst

werden. Eine erneute Angiographie bestätigte den korrekten Sitz des Occluders und zeigte eventuelle Rest-Shunts.



**Abbildung 6. Implantation Amplatzer Duct Occluder (AGA Medical Corp. 2004)**



**Abbildung 7. Radiologische Darstellung des implantierten ADO, (UHZ, 2000).**

### 3.2.2.2 Implantation der CC

Bei der antegraden Implantation wurden die CC mittels eines 4F (Microvena Corporation, USA) oder 5F (COOK® Ltd., Limerick, Ireland) Katheter platziert. Bei retrograden Implantationen wurde ein 4F Katheter verwendet.

Für die Implantation wurden die Spiralen im Uhrzeigersinn auf das Gewinde am distalen Zubringerdraht geschraubt. Der Zubringerdraht besitzt eine bajonettartige Verlängerung (Seele oder Mandrin), die aus dem Gewinde herausragt und die Spirale während des Einführens gestreckt hält. Der Zubringerdraht wurde in den Katheter (Cook oder Judkins right) eingeführt, der zuvor in den Ductus gelegt wurde. Die Spirale konnte so bis zum Ductus vorgeschoben werden. Bei einer Implantation von aortal wurde durch gleichzeitiges Herausschieben des Coils aus dem Katheter und Zurückziehen der Seele, die erste Windung in der Pulmonalarterie entwickelt. Durch vorsichtiges Zurückziehen des Katheters wurden die übrigen Windungen in der aortalen Ductusampulle entwickelt.

Mittels Angiographie wurde der richtige Sitz der Spirale überprüft. Bei korrekter Positionierung der Spirale wurde sie durch das Drehen des Zubringerdrahtes gegen den Uhrzeigersinn gelöst. Bei einer Implantation von pulmonal wurde entsprechend die erste Coilwindung in der aortalen Ductusampulle entwickelt und die Verbleibenden Windungen in der pulmonalen Ductusöffnung platziert.



**Abbildung 8. Radiologische Darstellung des implantierten CC, (UHZ 2000).**

Nach 24 Stunden wurde mittels Echokardiografie der korrekte Sitz des Occluders verifiziert und das Vorliegen eines Rest-Shunts untersucht.

Alle Kinder konnten am Folgetag der Intervention aus dem Krankenhaus entlassen werden. Eine Antibiotikaphylaxe wurde bis zu 6 Monaten nach dem Eingriff empfohlen unter der Annahme, dass der Occluder bis zu diesem Zeitpunkt endothelialisiert ist und keine Gefahr mehr für eine eventuelle Keimbesiedlung darstellt. Die Nachbehandlung wurde von den niedergelassenen Kinderkardiologen durchgeführt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug im Median 10 Monate. Ein Mädchen aus Lettland kam eigens für die Intervention nach Deutschland. Daten von Nachuntersuchungen konnten wir leider nicht bekommen.

### 3.2.3 Berechnung der Shuntgröße

Beim Vorliegen eines signifikanten Links-Rechts-Shuntes führt dieser zu einem Sauerstoffsättigungsgradienten zwischen dem Blut in der Arteria pulmonalis und dem in der oberen und unteren Hohlvene.

Mit Hilfe der beim diagnostischen Herzkatheter gewonnenen Sättigungswerte aus der unteren und oberen Hohlvene der Pulmonalarterie und der Pulmonalvene (ersatzweise linkes Atrium) sowie der Aorta, kann dieser Quotient mit folgender Formel berechnet werden:

$$Q_p : Q_s = \frac{O_2Aorta - (1/3 \times O_2SVC + 2/3 \times O_2IVC)}{O_2Pulmonalvene - O_2Pulmonalarterie}$$

SVC= Superior Vena Cava

IVC= Inferior Vena Cava

Q<sub>p</sub> = Minutenvolumen Kleinkörperkreislauf

Q<sub>s</sub> = Minutenvolumen Grobkörperkreislauf

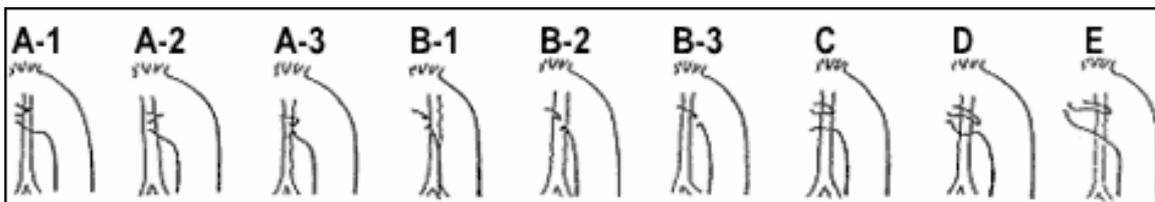
Besteht ein Links-Rechts-Shunt (LRS) so ist der Quotient größer als 1,0. Bei einem Quotienten <1,0 wird von einem Rechts-Links-Shunt ausgegangen (Gutheil H 1990).

Grundlage dieser Annahme ist das Fick'sche Prinzip, das besagt, dass die Aufnahme eines Stoffes (z.B. O<sub>2</sub>) von einem Organ gleich dem Blutfluss durch das Organ und der arteriovenösen Konzentrationsdifferenz ist (Kühn R et al. 1987).

Normalerweise ist das Minutenvolumen des Kleinkörperkreislaufes (Q<sub>p</sub>) entsprechend dem des Grobkörperkreislaufes (Q<sub>s</sub>). Liegt z.B. durch einen PDA eine Querverbindung zwischen beiden Kreisläufen vor, addiert sich das Shuntminutenvolumen zum Q<sub>p</sub>.

### 3.2.4 Vermessung des PDA

Die Vermessung des Ductus wurde mit Hilfe der Aufnahmen der lateralen Cine Angiographie durchgeführt. Als Maßstab benutzten wir entweder die Markierungen auf dem Pigtail Katheter oder setzten die Dicke des Katheters mit den Messwerten ins Verhältnis. Die Ductuslänge, der minimale und der maximale Ductusdurchmesser konnten dann annähernd ermittelt werden. Ferner wurde im Anschluss an die Herzkatheteruntersuchung eine Skizze der Ductuskonfiguration angefertigt, um eine Unterteilung in die von Krichenko et al. (Krichenko et al. 1989) vorgenommene Ductuseinteilung zu ermöglichen. Hiernach wird die Ductuskonfiguration in 5 Gruppen A-E unterteilt, wobei die Gruppen A und B jeweils noch einmal in drei Untergruppen unterteilt sind (A1-3; B1-3). Dies ist abhängig von der Länge des Ductus bzw. seiner Insertionsstelle in die Pulmonalarterie. Da die Unterteilung in die Untergruppen (A1-3; B1-3) mit den uns zur Verfügung stehenden Geräten (Angioprojektor) nur unzureichend möglich war, haben wir in der Studie unser Augenmerk ausschließlich auf die fünf Hauptgruppen A-E gerichtet.



**Abbildung 9. PDA Typisierung nach Krichenko et al., 1989.**

### 3.2.5 Nachuntersuchung

Im Rahmen der Multizenterstudie bemühten wir uns um eine Kontrolle sofort nach Implantation, nach 24 Stunden, nach 3, 6 Monaten und nach einem Jahr. Dabei legten wir besonderen Wert auf die Untersuchung des vollständigen Ductusverschlusses mittels Dopplerechokardiographie und die Symptombefreiheit der Kinder. Da die Kinder für den Implantationstermin häufig aus dem Umland kamen, wurde die Nachsorge bei den niedergelassenen Kinderkardiologen vor Ort vorgenommen, die uns nach Rücksprache mit den Erziehungsberechtigten über die Ergebnisse der Untersuchung informierten.

### 3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Softwareprogramms SPSS® (Version 10.0) durchgeführt. Als beschreibende Maßzahlen für stetige Merkmale wurden Mittelwert, Standardabweichungen, Minimum und Maximum benutzt. Für nominale Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Der Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte mit Hilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney-Tests. Zur Entscheidung, ob es sich um einen mehr als zufälligen Unterschied zwischen den Gruppen handelt, wurde der Fehler 1. Art mit 5% vorgegeben ( $\alpha = 0,05$ ). Die zu prüfenden Hypothesen lauteten  $H_0: \mu_1 = \mu_2$  und  $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$ .

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ductusgröße und Anatomie

#### 4.1.1 Ductusgröße

Bei der Vermessung der PDA's mittels der vor dem Verschluss durchgeführten Angiographien ergaben sich die im Folgenden dargestellten Werte. In Gruppe 1 umfassten die gemessenen minimalen Durchmesser eine Spanne von 2–7mm (Mittelwert  $3,33 \pm 1,22$ ). Die minimalen Durchmesser der Gruppe 2 lagen zwischen 2-5mm (Mittelwert  $2,41 \pm 0,55$ ). Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Gruppen ( $p < 0.001$ ) der durch die untersucherabhängige Occluder Wahl im Sinne einer Allokation zu erklären ist.

Die Anzahl von großen Ducti ( $>4$ mm engster Diameter) lag in Gruppe 1 bei 13 (25%) in Gruppe 2 bei 2 (3,85%).

#### 4.1.2 Anatomie

Die Verteilung der Ductuskonfigurationen nach Krichenko et al. (vgl. auch Abbildung 9.) in Gruppe 1 und 2 waren wie folgt (siehe Tabelle 1.):

**Tabelle 1.** Verteilung der Ductuskonfiguration

	<b>Gruppe 1</b>	<b>%</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>%</b>	<b>% gesamt</b>
<b>A</b>	41	78.85	44	84.61	81.73
<b>B</b>	0	0	0	0	0
<b>C</b>	6	11.54	4	7.69	9.62
<b>D</b>	1	1.92	1	1.92	1.92
<b>E</b>	4	7.69	3	5.77	6.73

Die aufgeführte Verteilung macht ein überwiegendes Vorkommen der Ductuskonfiguration A deutlich. Dieses Verhältnis entspricht den Werten aus der Literatur (Podnar und Masura 2000; Krichenko et al. 1989)

## 4.2 Shuntgröße

Die Shuntgröße wird durch das Verhältnis von  $Q_p:Q_s$  ausgedrückt (siehe hierzu Kapitel 3.2.3.) In Gruppe 1 konnten  $Q_p:Q_s$  - Werte zwischen 1,2 und 10 errechnet werden. Der Mittelwert lag dabei bei  $2,19 \pm 1,44$ . In Gruppe 2 war die Spanne der Werte weniger weit. Hier reichten die Werte von 0,9 bis 3,7 (Mittelwert  $1,85 \pm 0,6$ ). Es zeigte sich in diesem Merkmal kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0.609$ )

## 4.3 Therapie und Komplikationen

### 4.3.1 Implantation

Von unseren insgesamt 104 Patienten bekamen 52 Kinder einen ADO implantiert (Gruppe 1) und 52 Kinder eine CC. Bei einem Kind (Pat. Nr. 1) der Gruppe 2 wurden insgesamt 3 Coils zum Verschluss benötigt, bei einem weiteren Kind (Pat. Nr. 2) zwei Coils. Bei zwei Kindern aus Gruppe 1 wurde eine zunächst versuchte Coil-Implantation abgebrochen und dann erfolgreich ein ADO implantiert. Dabei wurde für die Implantation der ADO vornehmlich der pulmonale Zugang gewählt mit Ausnahme von Pat. Nr. 19 wo eine Pulmonalstenose vorlag. Die Coil-Implantationen wurden in 37 Fällen retrograd vorgenommen, bei 15 Patienten entsprechend antegrad.

Auf die Dauer der jeweiligen gesamten Prozedur soll in dieser Studie nicht eingegangen werden, da sie in den einzelnen Zentren unterschiedlich bemessen wurde. Als Wert für die Dauer der Implantation wurde daher nur die Durchleuchtungszeit gewertet.

### 4.3.2 Durchleuchtungszeit

Die Durchleuchtungszeit betrug in Gruppe 1 im Mittel  $12,34 \text{ min} \pm 6,14 \text{ min}$  (Range 3,9 – 36 min). In Gruppe 2 lagen die Durchleuchtungszeiten im Mittel bei  $11,10 \text{ min} \pm 8,78 \text{ min}$  (Range 2,5 – 30 min). Es besteht also kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Durchleuchtungszeit ( $p=0.159$ ).

### 4.3.3 Komplikationen

In der mit einem ADO therapierten Gruppe kam es bei zwei sehr jungen Kindern (Patient Nr. 1 und Nr. 46) zu einer Gefäßeinengung aufgrund der Länge des ADO (7 mm). Bei

---

Kind 1 (Gewicht 3,2 Kg Alter: 4 Monate) verursachte der Occluder eine Abgangsstenose des Pulmonalishauptstammes mit überwiegender Einengung der rechten Pulmonalarterie. Dies führte zu einem dopplerechokardiographisch abgeschätzten Gradienten von 30 mmHg. Es bestand außerdem noch ein Rest-Shunt durch den Occluder. Das Kind entwickelte keine Symptome und konnte am folgenden Tag entlassen werden. Bei einer mittels Katheter durchgeführten Nachuntersuchung 8 Monate post implantationem, fiel ein thrombotischer Verschluss der Vena cava inferior auf, der als Sekundärererscheinung des Katheterverschlusses gedeutet wurde. Es zeigte sich allerdings ein großes Kollateralnetz das die Occlusion umging. Es wurde nach umfassender Gerinnungsdiagnostik eine erfolgreiche thrombolytische Therapie mit niedermolekularem Heparin durchgeführt. Der Ductus war zu diesem Zeitpunkt bis auf einen minimalen Rest-Shunt geschlossen. Der Patient war symptomfrei. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten bestand noch ein Restgradient von 15 mmHg im Abgangsbereich der rechten Pulmonalarterie. Der Ductus war zu diesem Zeitpunkt komplett verschlossen.

Bei Patient Nr. 46 (Gewicht 3,7 kg, Alter 1,68 Monate) ragte der Occluder sowohl am aortalen Ende des Ductus als auch am pulmonalen Ende in das Gefäß und hätte dort jeweils zu einer Stenosierung geführt. Die Prozedur wurde abgebrochen um einen operativen Verschluss vorzunehmen.

Des weiteren kam es in einem Fall (Pat. Nr. 15, Gruppe ein) zu einer arteriellen Thrombose der Arteria femoralis rechts, die erfolgreich lysiert werden konnte.

In Gruppe zwei kam es bei zwei Patienten zu einer Embolisation des Coil (Pat. Nr. 12 und Nr. 21). Bei Patient Nr. 21 konnte der Coil aus der linken Pulmonalarterie zurückgezogen und erfolgreich implantiert werden. Bei Patient Nr. 12 gelang die Bergung eines in eine periphere Lungenarterie embolisierten Coils nicht. Der Coil wurde in situ belassen und der Ductus noch in der selben Sitzung mit einem ADO verschlossen. Bedingt durch den Fangversuch und dem erneuten Occlusionsversuch mittels ADO kam es zu einer herausragend langen Durchleuchtungszeit von 96 Minuten. Bei einem erneuten Fangversuch zwei Wochen später gelang es trotz des Einsatzes verschiedenster Hilfsmittel nicht den Coil zu bergen. Da es sich bei dem Gefäß um ein sehr kleines peripheres Gefäß handelte, wurde der Coil in situ belassen. Das Kind blieb symptomfrei. Bei einem weiteren Kind (Patient Nr. 11) konnte ein Coil nicht sicher platziert werden und wurde somit in den Katheter zurückgezogen. Der PDA wurde in der selben Sitzung erfolgreich mit einem ADO verschlossen.

---

Bei Patient 2 entfaltete sich der Coil nicht vollständig. Das Implantat wurde bis zur Schleuse zurückgezogen. An dieser Stelle wurde eine Inzision notwendig, um den Coil zu entfernen.

In beiden Gruppen traten keine Hämolysen, Rhythmusstörungen oder Perforationen auf.

#### 4.3.4 Rest-Shunt

In Gruppe 1 konnten 51 Patienten erfolgreich behandelt werden. Bei 18 Patienten (34,6%) war unmittelbar nach Implantation noch ein Rest-Shunt zu sehen. Bereits 24 Stunden nach der Implantation war bei 47 Patienten (63,5%) dopplerechokardiographisch kein Rest-Shunt mehr über den Ductus zu sehen. Nach einem Jahr war bei 51 Patienten (98%) kein Rest-Shunt mehr zu sehen.

In Gruppe 2 konnten unter Vernachlässigung der beiden Patienten die in die ADO Gruppe wechselten, 52 Patienten erfolgreich behandelt werden. Bei 23 Patienten (44,2%) war unmittelbar nach dem Eingriff noch ein Rest-Shunt zu sehen. Nach 24 Stunden war bei 31 Patienten (59,6%) der Ductus geschlossen. Nach einem Jahr war bei 48 Patienten (92,3%) der Ductus vollständig verschlossen.

Bei einem Kind (Patient 1) wurde sich für die Implantation von 2 weiteren Coils entschieden, da nach 4 Monaten noch ein deutlicher Rest-Shunt über den Ductus zu sehen war. Nach erneuter Implantation blieb ein minimaler Rest-Shunt bestehen, der bei einer Nachuntersuchung drei Jahre nach Implantation immer noch geringfügig sichtbar war.

Insgesamt ergab sich im Vergleich der Gruppen kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Verschlusszeiten (p=0.094).

**Tabelle 2.** Rest-Shunt

<b>Gruppe</b>	<b>Pat. mit Rest-Shunt unmittelbar post implantationem</b>	<b>Pat. mit Rest-Shunt 24 Stunden post implantationem</b>	<b>Pat. mit Rest-Shunt 6 Monate post implantationem</b>	<b>Pat. mit Rest-Shunt 1 Jahr post implantationem</b>
ADO = Gruppe 1	18 = 34,6%	4 = 7,7%	2 = 3,8%	0
CC = Gruppe 2	23 = 44,2%	19 = 36,5%	2 = 3,8%	2 = 3,8%

#### 4.3.5 Follow- Up

In Gruppe 1 liegt die Nachbeobachtungszeit im Mittel bei 9 Monaten (Range:1 Tag – 24 Monate), in Gruppe 2 bei 5 ½ Monaten (Range:1 – 39 Monate). Bei 26,9% der Patienten aus Gruppe 1 lag bis zum Juni 2001 eine Nachbeobachtungszeit von mindestens einem Jahr vor. In der Gruppe 2 erreichen 19,23% eine Nachbeobachtungszeit von einem Jahr.

## 5 Diskussion

Seit einigen Jahren gehört der katheterinterventionelle Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus zur Methode der Wahl. Technische Probleme stellt noch immer der interventionelle Verschluss bei Neugeborenen und Kindern mit großem Ductus dar (Rigby 1996).

Die katheterinterventionelle Verschlussmöglichkeit des PDA basiert auf einer Erfahrung von fast 30 Jahren. 1967 beschrieben Porstmann et al. erstmals einen nicht chirurgischen PDA-Verschluss mittels eines Ivalon Pfropfes (Porstmann et al. 1967). Obwohl mit diesem System sehr hohe Verschlussraten von 90 - 100% erzielt wurden (Chatterjee et al. 2000), konnte es sich nicht durchsetzen, da sehr große arterielle Einführungsschleusen von 18-24F benötigt wurden. Durch diese Limitation konnte das System nicht bei Kindern unter sechs Jahren verwendet werden.

Ende der 70er Jahre entwickelte Rashkind et al. eine alternative Technik, den Rashkind-Occluder, bei dem der PDA durch einen kleinen Einzelschirm verschlossen wurde. Anfängliche Probleme wie Dislokation und große Rest-Shunts wurden durch die Verbesserung des Systems im Sinne eines Doppelschirmes verringert (Chatterjee et al. 2000). Aufgrund kleinerer Einführungsbestecke im Vergleich zum Ivalonpfropf (8-11F) fand das System eine hohe Akzeptanz. Problematisch blieb bei diesem System jedoch die hohe Rest-Shuntrate von 10-20% nach einem Jahr (Nykanen et al. 1994; Ali-Khan 1992). Auch die hohen Kosten des Systems und eine relativ hohe Komplikationsrate von 2,7-4,3% (Chatterjee et al. 2000) stellten ein Problem dar. Im Rahmen der Komplikationen stellte die Embolisation des Systems mit 1,1-4,3% der Interventionen die häufigste Komplikation dar (Chatterjee et al. 2000). Durch die Größe des Rashkind Occluders von max. 17mm entwickelten 10-14% der Patienten, deren PDA mit dieser Größe verschlossen wurde, eine Stenose im Bereich der linken Pulmonalarterie (Benson 1995; Nykanen et al. 1994).

Cambier et al. beschrieb zum erstenmal den PDA-Verschluss mittels der seit 1975 für Gefäßverschlüsse verwendeten Gianturco-Coils (Cambier 1992). Mit diesem System wurde in verschiedenen Studiengruppen eine Verschlussrate von 91,4-100% erzielt. Die Komplikationsrate in Form von Embolisationen lag bei 15-29%. Hinzu kommt die in der Literatur beschriebene Gefahr von 1% der verzögerten Coilembolisation (Galal O et al. 1997). Bei Ductus mit einem minimalen Durchmesser von >2,5mm (2,5 –7mm) wurden bis zu sieben Coils implantiert (Galal et al. 1997; Hijazi et al. 1996; Hijazi und Geggel 1996). Aufgrund der kleinen Schleusen war aber eine Implantation schon bei Kindern im Alter von 1½ Monaten möglich. Ein Problem stellte bei den kleinen Kindern eine

---

Stenosierung der linken Pulmonalarterie dar, die aufgrund der multiplen Coils zustande kam (Galal et al. 1997; Hijazi und Geggel 1996).

Die Ursache für die hohe Embolisationsrate liegt in der fehlenden Fixierung der Coils am Führungsdraht. Diese machte eine genaue Positionierung, sowie ein Rückziehen der Spirale nach Implantation in der Regel unmöglich (Chatterjee 2000). Als eine Weiterentwicklung der Gianturco-Spiralen wurde eine Spirale entwickelt, die durch ein Gewinde mit dem Führungsdraht verbunden ist, um so besser positionierbar und zurückziehbar zu sein, die sogenannten Jackson oder Cook Coils. Unter Verwendung dieser ablösbaren Spiralen wurden innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr Verschlussraten von 86-94% erzielt. Die Embolisationsrate fiel auf 0-12% gegenüber der bei nicht zurückziehbaren Gianturco Coils (Uzun et al. 1998; Celiker et al. 1997; Beitzke et al. 1997; Tometzki et al. 1996; Uzun et al. 1996). In den oben angegebenen Werten sind auch solche Ducti eingeschlossen, für deren Verschluss multiple Coils verwendet wurden. Bei der Verwendung von multiplen Coils kam es in 6,67-10,5% zu Stenosierungen der linken Pulmonalarterie (Hijazi und Geggel RL 1996; Tometzki 1996). Problematisch bleibt trotz der Vorteile der ablösbaren Cook Coils der Verschluss großer Ducti bei Neugeborenen bezüglich der Rest-Shuntrate, der Stenosierungsgefahr und Coilembolisation. Dennoch sind ablösbare Cook Coils bis heute die am häufigsten angewendeten Occlusionssysteme für den transcutanen Verschluss des PDA (Rigby 1996). Letzteres System ist in den USA derzeit noch nicht zugelassen. Dort werden die nicht zurückziehbaren Gianturco Coils verwendet.

Seit 1996 steht ein weiteres neuartiges Verschlussystem zur Verfügung, der Amplatzer Duct Occluder (ADO). Hierbei handelt es sich ebenfalls um ein zurückziehbares, sich selbst entfaltendes System, das bei Patienten mit einem minimalen Gewicht von  $\geq 4$ kg implantiert werden kann. Das System wird antegrad in den PDA eingebracht. Das pilzförmige Pfropf-Design aus Nitinol soll für eine sichere Platzierung des Occluders im Ductus sorgen. In der Literatur wird in ersten Studien von einer 100%igen Verschlussrate mittels dieses Occluders berichtet bei Ducti mit einem Durchmesser von 1,9 – 8 mm (Podnar et al. 2000; Masura et al. 1998).

In der Literatur wird von den meisten Autoren übereinstimmend berichtet, dass der Verschluss von kleinen PDA's mit nur einem Coil bei geringer Durchleuchtungszeit effektiv durchgeführt werden könnte. Im Gegensatz dazu gibt es keine eindeutigen Daten, die zeigen mit welchem System mittelgroße oder große Ducti am besten verschlossen werden können. Bedingt durch die Tatsache, dass seit 1996 in Europa dem interventionell tätigen Kinderkardiologen zwei neuartige, zurückziehbare Systeme zur Verfügung

standen, sollten diese Systeme in der vorliegenden Arbeit retrospektiv verglichen werden. Die Anwendung des ablösbaren Cook Coils (CC) und die des Amplatzer Duct Occluders (ADO) wurden insbesondere hinsichtlich Komplikations- und Rest-Shuntrate, sowie hinsichtlich Durchleuchtungszeiten und Kosten verglichen.

Seit März 1996 wurden 104 Patienten mit einem mittelgroßen (Durchmesser >2mm) oder großen (>4mm) PDA in die Studie eingeschlossen. Ein ADO (Gruppe 1) wurde bei 52 Patienten und ein CC (Gruppe 2) ebenfalls bei 52 Patienten katheterinterventionell eingesetzt. Bei keinem der Patienten war ein Occlusionsversuch mit einem anderen System vorausgegangen. Da zum Beginn der Studie noch keine Vor- oder Nachteile des ADO's gegenüber den CC bekannt waren, fand eine untersucherabhängige Zuteilung bezüglich der Verwendung eines ADO oder CC statt.

Bei der Betrachtung der Tabellen fällt jedoch auf, dass vor allem seit 1999 Ducti die größer als 4 mm waren, vermehrt mit dem ADO verschlossen wurden und die kleineren mit einer CC. Dies entspricht den Empfehlungen der Hersteller und den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen (Mazura et al.1998, Podnar et al. 2000).

Die Kinder beider Gruppen waren im Mittel etwa gleichen Alters (Gruppe 1: 3,4 Jahre  $\pm 3,3$ ; Gruppe 2: 3 Jahre  $\pm 2,5$ ;  $p= 0.804$ ) und gleichen Gewichts (Gruppe1:14,8kg  $\pm 10,7$ ; Gruppe 2: 13,7kg  $\pm 6,9$ ;  $p= 0.971$ ).

### 5.1 Ductusgröße und Ductuskonfiguration

In beiden Gruppen lag die Untergrenze der minimalen Ductusdurchmesser bei 2 mm. In Gruppe 1 reichte die Verteilung bis zu Ductusdiametern von 7 mm an der engsten Stelle (Mittelwert 3,33  $\pm 1,22$ ), in Gruppe 2 bis zu 5 mm (Mittelwert 2,42  $\pm 0,5$ ). Dabei waren in Gruppe 1 insgesamt dreizehn der Patienten mit einem minimalen Ductusdurchmesser von  $\geq 4$ mm, in Gruppe 2 waren es lediglich zwei ( $p=0.000$ ). Die Shuntvolumina, ausgedrückt durch das Verhältnis von Qp:Qs waren ebenfalls in Gruppe 1 (ADO) mit 2,2  $\pm 1,4$  (Range:1,2-10) höher als in Gruppe 2 (CC) mit 1,8  $\pm 0,6$  (Range:0,9-3,7), jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0.609$ ).

Obwohl laut Gutheil (Gutheil H 1990) ein Wert unter 1 für einen Rechts-Links-Shunt spricht, konnte bei zwei unserer Patienten (Gruppe 2, Pat. Nr. 2 und 7), deren Werte bei 0,9 und 0,92 lagen, kein Anhalt für das Vorliegen eines Rechts-Links-Shunts gefunden werden. Patient Nr. 2 wies ein 4/6 Systolikum, eine linksventrikuläre Hypertrophie und einen pulmonalarteriellen Mitteldruck von 15 mmHg auf. Da ein Rechts-Links-Shunt als Folge einer pulmonalen Hypertonie (Pulmonalarterieller Mittelwert  $>25\text{mmHg}$ ) oder einer Rechtsherzhypertrophie als Folge einer übermäßigen Volumenbelastung mit anschließender Dekompensation zu werten ist, wurde bei Patient Nr. 2 ein Rechts-Links-Shunt ausgeschlossen. Gleiches gilt für Patient Nr. 7. Neben einem 2/6 systolisch/diastolischen Geräusch waren weder der radiologische Befund noch der pulmonalarterielle Mitteldruck auffällig. Somit werteten wir das Verhältnis von Qp:Qs  $<1$  bei diesen Patienten als Werte, die durch Messfehler der Blutgasanalyse resultierten. Wir gehen bei diesen beiden Fällen von einem nicht signifikanten Shunt bei Ducti mit minimalen Durchmessern von 2 (Pat. Nr. 2) und 3mm (Pat. Nr. 7) aus. Bei allen anderen Kindern der gesamten Studie lag ein Links-Rechts-Shunt vor mit einem QP:QS  $>1$  vor.

## 5.2 Komplikationen

In Gruppe 1 kam es bei einem Patienten zu einer arteriellen Thrombose (Pat. Nr. 15), bei einem weiteren Patienten (Pat. Nr. 1) zu einer Thrombose der Vena Cava inferior. Die Thrombosen konnten mittels intravenöser Heparintherapie lysiert werden. Komplikationen dieser Art ereigneten sich nicht in Gruppe 2. In der Literatur wurden ebenfalls seltene Komplikationen dieser Art beschrieben, im Zusammenhang mit der Verwendung von Gianturco Coils wird in einem Fall ebenfalls von einer venösen Thrombose berichtet (Jacob et al. 1997).

Bei einem Patient (Pat. Nr. 1) kam es außerdem zu einer Stenosierung der proximalen rechten Pulmonalarterie aufgrund der Länge des Occluders. Bei diesem Kind handelt es sich um das kleinste Kind des Kollektivs, einem dystrophen ehemaligen Frühgeborenen der 32. SSW. Mit einem Gewicht von 3,2 kg fällt es unter die Untergrenze der durch den Hersteller des ADO herausgegebenen Indikationen. Das Kind hatte einen sehr großen Ductus mit einem minimalen Diameter von 7mm und einem Shuntvolumen QP:QS von 10:1. Nach Abwägen eines Verschlusses mit einem der beiden Occluder entschied der Untersucher sich für den ADO, da er das Komplikationsrisiko für geringer, sowie die Erfolgchance in dem vorliegenden Fall mit dem ADO für wahrscheinlicher hielt. Der Occluder wurde trotz Stenosierung in situ belassen, er führte zu einer

---

Flussbeschleunigung von 2,8m/s entsprechend einem Gradienten von ca.30 mmHg. Es wurde allerdings davon ausgegangen, dass mit der Größenzunahme des Kindes die Stenose zurückgehe. Das Kind war klinisch unauffällig. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 1,3 Jahren wurde im Rahmen einer ambulanten Nachkontrolle nur noch ein Gradient von 15 mmHg über der Stenose gemessen.

Bei einem anderen Kind aus Gruppe 1 (Pat. Nr. 46) mit einem Gewicht von 3,7 kg zeigte sich bei der Platzierung des Occluders eine Einengung der Aorta, sowie eine Stenosierung am Abgang der linken Pulmonalarterie. Die Prozedur wurde abgebrochen und der Ductus chirurgisch verschlossen.

In der Literatur existieren keine Prozedurbeschreibungen bei Patienten  $\leq 4$ kg Körpergewicht. Komplikationen in Form von Stenosierungen der Pulmonalarterie oder Aorta descendens bei der Anwendung des ADO werden bisher nicht beschrieben. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass das System erst seit einigen Jahren auf dem Markt ist.

Inzwischen wurde die Systemlänge vom Hersteller auf ein Minimum von 5mm reduziert, weitere Studien hierzu bleiben abzuwarten (AGA medical 2006).

In verschiedenen Studiengruppen wurde bisher von einer Stenosierung der Pulmonalarterie oder der Aorta im Zusammenhang mit der Implantation multipler Coils berichtet (Hijazi und Geggel 1997; Bulbul et al. 1996). In unserem Patientenkollektiv kam es nicht zu derartigen Schwierigkeiten. Multiple Coils (3) wurden nur bei einem Kind (Pat. Nr. 1) implantiert.

Komplikationen in Gruppe 2 ereigneten sich in Form von Coilembolisationen in die linke Pulmonalarterie bei zwei Patienten (3,8%). In der Literatur wird eine Embolisationsrate bei der Verwendung von CC von 0-10% (Uzun et al. 1998; Arora et al. 1997; Beitzke et al.1997; Celilker et al. 1997) beschrieben. Bei der Verwendung des ADO findet sich in der Literatur in einem Fall die Beschreibung einer Device Embolisation, was in der betreffenden Studie 2,3% entspricht (Thanopoulos et al. 2000).

### 5.3 Durchleuchtungszeiten

In Gruppe 1 wurde im Mittel eine Durchleuchtungszeit von 12,3 min  $\pm$  6,0 min zur Implantation benötigt. In Gruppe 2 betrug die Durchleuchtungszeit im Mittel 11,1  $\pm$  8,8 min. Es besteht somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0.159$ ). In anderen Studiengruppen wurden für die Implantation des ADO im Mittel 7,9-12 min benötigt (Thanopoulos et al. 2000; Podnar et al. 2000) und für die CC Implantation 5,5-10min (Thanopoulos et al. 2000; Beitzke et al. 1997).

Da es sich bei dem ADO um ein relativ neues Occlusionssystem handelt, kann noch mit einer Verringerung der Durchleuchtungszeiten gerechnet werden, da eine gewisse Lernkurve berücksichtigt werden muss.

### 5.4 Rest-Shunt

Bei der Betrachtung der Rest-Shuntraten beider Gruppen, liegt die Verschlussrate nach 6 Monaten (ADO:94% vs CC:87%) bei Einsatz des ADO geringfügig über der bei CC, was statistisch nicht signifikant ist ( $p=0,32$ ). Bei einem Patienten aus Gruppe 2 war erst nach einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren kein Rest-Shunt mehr zu sehen. Die Verschlussraten unseres Kollektivs der Gruppe 1 lassen sich mit Ergebnissen anderer Studiengruppen vergleichen. Hier liegen die Verschlussraten nach 24 Stunden bei 100% (Podnar et al. 2000). Die Verschlussrate bei der Verwendung von CC bei Ducti bis 2mm liegt in anderen Berichten bei 87- 96% (Podnar et al. 2000; Beitzke et al. 1997). Unabhängig von der Ductusgröße würden unsere Werte somit denen der Literatur entsprechen.

Die Ductuskonfiguration derjenigen Patienten, die einen Rest-Shunt nach >24 Stunden aufwiesen, war in Gruppe 1 zu 50% Form A und zu 50% Form C, was bei geringer Fallzahl ( $n=2$ ) nicht gewertet werden kann. In Gruppe 2 verteilten sich die Rest-Shunts zu 78% ( $n=15$ ) auf Ductuskonfiguration A, zu 15% ( $n=3$ ) auf Form C und zu 5,2% ( $n=1$ ) auf Form E. Da diese Verteilung in etwa der Konfigurationsverteilung der gesamten Studienpopulation sowie der in der Literatur beschriebenen Verteilung entspricht (Podnar et al 2000), sehen wir keinen Einfluss der Ductuskonfiguration auf die Verschlussrate.

Die Patienten die nach einem Jahr noch einen Rest-Shunt hatten, hatten minimale Ductusdurchmesser zwischen 2 mm und 4 mm (Mittel 2,5 mm). Diese Ergebnisse

---

entsprechen denen von Podnar und Masura (1997). In dieser Studiengruppe kam es bei Patienten, die einen Ductus mit einem minimalen Diameter von  $\geq 2$  mm hatten zu einem Rest-Shunt. Entsprechend dieser Erfahrung wurden in einer weiteren Studie dieser Gruppe alle Ducti mit einem minimalen Durchmesser von  $\geq 2$  mm mittels des ADO verschlossen, was zu einer Verschlussrate der mit einem CC verschlossenen Ducti von 96% nach 1 Monat führte (Podnar et al. 2000).

Die Problematik und die Bedeutung von Rest-Shunts werden in der Literatur unterschiedlich diskutiert. Beitzke et al. setzen einen Rest-Shunt gleich mit dem Vorliegen eines silenten Ductus. Unter der Voraussetzung, dass der silente Ductus ein gewisses Endokarditisrisiko mit sich bringt, sehen sie einen vollständigen Ductusverschluss als indiziert (Beitzke et al. 1997). Kontrovers hierzu steht die Aussage von Latson LA, nach dem das Endokarditisrisiko bei dem Vorliegen eines silenten oder Rest-Ductus so gering ist, dass ein Verschluss nicht indiziert ist (Latson 1991). In der Abteilung für Kinderkardiologie des UKE Hamburg wird ein Rest-Shunt aufgrund des, wenn auch nur geringen, Endokarditisrisikos als Indikation für einen Verschluss angesehen. Allerdings ist der Zeitpunkt einer erneuten Intervention fraglich, da es z.T. nach einer langen Zeitspanne noch zu Spontanverschlüssen kommen kann. In einem Fall kam es erst nach 3 Jahren zu einem vollständigen Verschluss des Ductus nach CC Implantation.

## 5.5 Follow-Up

In Gruppe 1 liegt die Nachbeobachtungszeit im Mittel bei 9 Monaten (Range: 1 Tag – 24 Monate), in Gruppe 2 bei 5 ½ Monaten (Range: 1 – 39 Monate). Bei 26,9% der Patienten aus Gruppe 1 lag bis zum Juni 2001 eine Nachbeobachtungszeit von mindestens einem Jahr vor. In der Gruppe 2 erreichen 19,23% eine Nachbeobachtungszeit von einem Jahr.

Ursache für diesen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p < 0.001$ ) ist einerseits die Tatsache, dass die letzten, in dieser Studie berücksichtigten Katheterinterventionen in Gruppe 1 im Mai 2000 stattgefunden haben, in Gruppe 2 im November 1999. Andererseits konnten 3 Patienten (Pat. Nr. 2, 8 und 9, Gruppe 1) nicht nachuntersucht werden, da sie mehrmals nicht zu den vereinbarten Untersuchungsterminen erschienen, oder aber aufgrund eines Umzuges oder eines Wohnsitzes im Ausland nicht mehr erreichbar waren.

## 5.6 Untergruppenanalyse

Im Hinblick auf die PDA-Durchmesser zeigt sich bei unserem Patientenkollektiv ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.001$ ) bezüglich der Verteilung in Gruppe 1 (ADO) oder 2 (CC). So wurde zum Verschluss von großen PDA ( $>4$  mm) bevorzugt der ADO verwendet (13 von 15 Patienten). Bei der isolierten Betrachtung der mittelgroßen PDA (2-4 mm) ist der Unterschied zwischen den Gruppen geringer und somit eine bessere Vergleichbarkeit gegeben. Die Gruppe der mittelgroßen PDA's umfasst 89 Patienten. Davon wurden 37 PDA's mittels ADO verschlossen und 52 mittels CC.

Nach sechs Monaten waren in Gruppe 1 97,3% der Ducti verschlossen, in Gruppe 2 waren es 88,5% was keinen signifikanten Unterschied darstellt ( $p = 0,232$ ).

Die Durchleuchtungszeit betrug für Gruppe 1 im Median 12 min in Gruppe 2 7,65min. Dies stellt einen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich dar ( $p = 0,002$ ). In Gruppe 2 musste in zwei Fällen die Prozedur abgebrochen werden und zu einem Verschluss mittels ADO übergegangen werden. Es traten im gesamten Kollektiv aller 104 Patient keine schwerwiegenden Komplikationen auf.

In der Gruppe der großen PDA's wurden 13 mittels ADO verschlossen und 2 mittels CC. Nach 6 Monaten waren in Gruppe 1 92,31% verschlossen, in Gruppe 2 50%. Jeder der Patienten, die mit einem CC behandelt wurden, benötigten jeweils 2 CC. Die Durchleuchtungszeiten lagen bei Gruppe 1 bei 5,3-36min, bei Gruppe 2 bei 15,5-24,4min. Als Hauptkomplikation ist eine Stenose der Arteria pulmonalis in Gruppe 1 zu erwähnen, die bereits im vorangegangenen Text beschrieben wurde.

Die Untergruppenanalyse hat gezeigt, dass bei mittelgroßen PDA beide Verschlusssysteme zu einem guten Ergebnis führten, wobei die kürzere Durchleuchtungszeit bei Verwendung der CC sowie der Preisvorteil der CC berücksichtigt werden muss. Im Vergleich betragen die Kosten für die CC nur ca. 15% der Kosten des ADO (Coil mit Einführungsbesteck ca. \$200; ADO mit Einführungsbesteck ca. \$1700).

Bei großen PDA's wurden vermehrt ADO mit gutem Erfolg zum Verschluss eingesetzt. Aufgrund der noch geringen Fallzahlen und ungleichgewichtigen Gruppenverteilung im Bereich großer PDA's sind in diesem Bereich größere vergleichbare Gruppen notwendig,

---

um genauere Aussagen über die Vor- und Nachteile der Systeme treffen zu können. Zum aktuellen Zeitpunkt können nur deskriptive Aussagen erfolgen.

### 5.7 Schlussfolgerung

Mittels vorliegender Studie konnte gezeigt werden, dass beide Verschlussysteme, der CC und der ADO, im Bereich mittelgroßer PDA's mit vergleichbar guten Ergebnissen als Verschlussystem im Säuglingsalter verwendet werden können. Es zeigten sich im Hinblick auf Verschlussraten, Durchleuchtungszeiten und Komplikationen vergleichbar gute Ergebnisse. Festzuhalten bleibt der signifikante Preisunterschied. So betragen die Kosten für CC nur 20% der Kosten für einen ADO, was ihnen einen Vorteil einräumt.

Für große PDA's wurde bevorzugt der ADO eingesetzt. Ein Vergleich beider Verschlussysteme ist im Bereich der großen PDA's im Rahmen dieser Studie bei nur geringer Fallzahl großer Ducti nicht durchführbar. Beschreibend kann festgehalten werden, dass der ADO ein sicheres und effektives Verschlussystem für große PDA's im Säuglingsalter ab einem Körpergewicht von  $\geq 4\text{kg}$  darstellt. Für die Zukunft stellt sich also die Frage, ob durch den Einsatz von multiplen Coils wie er von Hijazi et al. beschrieben wurde, ein mit dem ADO vergleichbares gutes Ergebnis für den Verschluss großer Ducti erzielt werden kann unter Berücksichtigung der Durchleuchtungszeiten, Verschlussraten und Komplikationen.

## 6 Zusammenfassung

Der katheterinterventionelle Verschluss eines mittelgroßen (>2mm) bis großen (>4mm) persistierenden Ductus arteriosus (PDA) stellt insbesondere bei Säuglingen eine große Herausforderung dar. Häufig wird deshalb immer noch auf den operativen Verschluss mittels Thorakotomie zurückgegriffen. Seit 1996 stehen in Europa zwei repositionierbare Verschlussysteme zur Verfügung, der Amplatzer Duct Occluder (ADO) und der Cook Coil (CC). Bisher gibt es in der Literatur keine eindeutigen Daten, die die Wertigkeit beider Systeme hinsichtlich Sicherheit und Effizienz zum Verschluss von PDA's von mehr als 2mm Durchmesser vergleichen. Deshalb wurden bei 104 Kindern mit einem mittelgroßen oder großen PDA diese beiden Systeme in einer retrospektiven Analyse hinsichtlich Verschlussrate, Durchleuchtungszeit und Komplikationen miteinander verglichen.

Mit dem ADO konnte bei 51 Kindern (Alter: 6 Tage bis 15,5 Jahre, Gewicht: 3,2 –66 kg) ein PDA (engster Diameter: 2-7mm ) erfolgreich verschlossen werden. Entsprechend der Einteilung der Ductuskonfiguration nach Krichenko et al., hatten 41 Patienten einen konisch geformten Ductus (Ductus Form A), 6 Patienten einen tunnelförmigen (Ductus Form C), ein Patient einen spindelförmigen (Ductus Form D) und 4 Patienten einen kombiniert konisch-tubulär geformten Ductus (Ductus Form E). Diese Verteilung der Anatomie entsprach der in der Literatur beschriebenen Häufigkeitsverteilung. Die Durchleuchtungszeit betrug bei dem ADO im Mittel  $12,3 \pm 6,1$  Minuten. Ein geringer Rest-Shunt befand sich unmittelbar nach Implantation bei neunzehn Patienten, nach sechs Monaten hatten noch zwei Kinder einen Rest-Shunt und nach einem Jahr war bei 100% der Patienten der Ductus verschlossen. Bei einem Kind (3,2 kg) kam es zu einer akuten mittelgradigen Stenosierung der rechten Pulmonalarterie, welche im Nachbeobachtungszeitraum deutlich geringer wurde. Bei einem Kind (3,7 kg) musste die Prozedur abgebrochen werden und der Ductus aufgrund einer akuten aortalen und pulmonalen Stenosierung chirurgisch verschlossen werden.

Bei 52 Kindern (Alter: 5 Monate-11,5 Jahre, Gewicht: 5,8 –14kg) wurde ein PDA (engster Diameter 2-5 mm) erfolgreich mit einem CC verschlossen. Dabei hatten 44 Patienten einen konisch geformten Ductus (Ductus Form A), 4 Patienten einen tunnelförmigen (Ductus Form C), ein Patient einen spindelförmigen (Ductus Form D) und 3 Patienten einen kombiniert konisch tubulär geformten Ductus (Ductus Form E). Bei 23 Patienten bestand unmittelbar nach Implantation ein Rest-Shunt, nach sechs Monaten hatten noch fünf Patienten einen Rest-Shunt ebenso wie nach einem Jahr. Bei zwei Kindern kam es zu

einer Embolisation des CC in eine periphere Lungenarterie und in die Pulmonalarterie. Im ersten Fall konnte die CC nicht zurückgezogen werden. Im zweiten Fall gelang ein Rückzug der Spirale. Bei einem Patienten entfaltete sich die CC aufgrund eines Materialfehlers nicht richtig, so dass der CC mit Hilfe einer Inzision der Arteria femoralis entfernt wurde. Bei einem Patienten mussten insgesamt drei CC implantiert werden mit weiterhin bestehendem Rest-Shunt.

Im Gruppenvergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verschlussrate, Durchleuchtungszeit und Komplikationsrate. Hervorzuheben bleibt der erhebliche Preisvorteil der CC. Die Untergruppenanalyse zeigte, dass für mittelgroße PDA's (2-4 mm) beide Systeme mit vergleichbar guten Ergebnissen eingesetzt werden. Bei großen Ducti (>4 mm) konnte aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Analyse durchgeführt werden, es zeigte sich jedoch die Tendenz, dass der ADO zum Verschluss großer Ducti von den behandelnden Ärzten bevorzugt ausgewählt wurde.

## Literaturverzeichnis

- Abbot, M.E. (1936) Atlas of congenital cardiac disease. The American Heart Association – New York
- AGA Medical Corporation (1997) How Amplatzer® Devices work. www.agamedical.com
- Ali-Khan, M.A., Yousef, S.A., Mullins, C.E., 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* 104:1721-7
- Apitz, J. (1992) Ductus arteriosus persistens. In: Schulte FJ, Spranger J Lehrbuch der Kinderheilkunde, 27. Aufl. Gustav Fischer Verlag – Stuttgart Jena New York S 593
- Arora, R., Verma, P.K., Trehan, V., Passey, R., Nigam, M., Kalra, G.S. (1997) Transcatheter coil occlusion of persistent ductus arteriosus using detachable coils: short-term results. *Indian Heart J* 49(1):60-4
- Balzer, D.T., Spray, T.L., McMullin, D., Cottingham, W., Canter, C.E. (1993) Endarteritis associated with a clinically silent patent ductus arteriosus. *Am Heart J* 125: 1192-1193
- Beitzke, A., Gamillscheg, A., Stein, J.I. (1997) Verschluss des persistierenden Duktus mit ablösbaren Coils. *Z Kardiologie* 86:514-520
- Braimbridge, M.V. (1969) Cardiac surgery and bacterial endocarditis. *Lancet* 1: 1307-1309
- Braunwald, E. (1997) Heart Disease In: Braunwald (Hrsg) A Textbook of Cardiovascular Medicine. W.B. Saunders Company 5<sup>th</sup> Edition S. 904-906
- Broccoli, F., Carinci, F. (1973) Histological and Histochemical Analysis of the Obliteration Process of the Ductus Arteriosus Botalli. *Acta Anat.* 85-69
- Brook, M.M., Heymann, M.A. (1995) Patent Ductus Arteriosus In: Moss & Adams (Hrsg) Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, fifth Edition S 746- 764
- Bulbul, Z.R., Fahey, J.T., Doyle, T.P., Hijazi, Z.M., Hellenbrand WE (1996) Transcatheter closure of the patent ductus arteriosus: a comparative study between occluding coils and Rashkind umbrella device. *Catheter Cardiovasc Diagn* 39:355-363
- Busch, U., Renner, U., Theiss, W., Wangerin, G. (1992) Lexikon Angiologie, Kardiologie. Urban & Schwarzenberg – München Wien Baltimore
- Cambier, P.A., Kirby, W.C., Wortham, D.C., Moore, J.W. (1992) Percutaneous Closure of the small (less than 2,5mm) patent ductus arteriosus using coil embolization. *Am J Cardiol* 69(8):815-6

- 
- Campbell, M. (1968) Natural history of persistent ductus arteriosus. *Br Heart J* 30: 4-13
- Cassels, D.E. (1973) *The ductus arteriosus*. Ch.C.Thomas, Publisher – Springfield, Illinois
- Celiker, A., Qureshi, S.A., Bilgic, A., Carminati, M., Kirk, R., Rosenthal, E., Alehan, D., Giusti, S., Baker, E.J., Tynan, M. (1997) Transcatheter closure of patent arterial ducts using controlled-release coils. *Eur Heart J* 18:450-454
- Chatterjee, T., Windecker, S., Pfammatter, J.P., Seiler, C.H., Meier, B. (2000) Nicht-chirurgischer Verschluss des persistierenden ductus arteriosus Botalli: Akut- und Langzeitresultate. *Schweiz Med Wochenschr* 130:664-70
- Chuaqui, B., Farrú, O. (1993) Persistenz des Ductus arteriosus. In: Chuaqui, B., Doerr, W., Farrú, O., Fuhrmann, W., Heine, H., Hort, W., Mall, G. *Pathologische Anatomie des Herzens und seiner Hüllen. 1. Orthische Prämissen, angeborene Herzfehler*. Springer Verlag – Berlin Heidelberg New York S 441-447
- Cosh, J.A. (1953) Patent ductus arteriosus with pulmonary hypertension. *Br Heart J* 15: 423-429
- Forssmann, W. (1929) Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochenschr* 8:2085
- Fowlie, P.W. (2000) Intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000174
- Fyler, D.C. (1992) *Nadas' pediatric cardiology*. Hanley & Belfus Inc.- Philadelphia Galal, O., Moor, de M., Qureshi, S., Naffa, S., Oufi, S., Abbag, F., Schmaltz, A.A. (1997) Problems encountered during introduction of Gianturco coils for transcatheter occlusion of the patent arterial duct. *Eur Heart J* 18:625-630
- Gutheil, H. (1990) *Herz- Kreislauf- Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter*. G. Thieme Verlag – Stuttgart New York
- Hausdorf, G. (1998) Verschlussysteme für Defekte im Herzen. *Herzblick* 3:5-10
- Hess, J., Bink-Boelkens, M.T.H.E, Dankert, J. (1982) Myotic aneurysm at site of formerly ligated ductus arteriosus caused by infective endarteritis. *Br Heart J* 47: 103-105
- Heymann, M.A. (1989) In: Adams FH, Emmanouilides GC, Riemenschneider TA (Editor) *Moss' Heart Disease in Infants, Children and Adolescent* S 209-224
- Hijazi, Z.M. (2000) Aneurysm of the patent ductus arteriosus after coil closure: A rare komplikation. *Catheter Cardiovasc Interv* 50(2):190
- Hijazi, Z.M., Geggel RL (1996) Transcatheter closure of large patent ductus arteriosus ( $\geq 4\text{mm}$ ) with multiple Gianturco coils: immediate and mid-term results. *Heart* 76:536-540

- 
- Hijazi, Z.M., Lloyd, T.R., Beekmann, R.H., Geggel, R.L. (1996) Transcatheter closure with single or multiple Gianturco Coils of patent ductus arteriosus in infants weighing  $\leq 8$  kg: Retrograde versus antegrade approach *Am Heart J* 132:827-35
- Jacob, J.L., Coelho, W.M.C., Machado, N.C.S., Garzon, S.A.C. (1997) Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus using coil embolization. *Int J Cardiol* 60:133-138
- Kang, N.S., Yoo, K.H., Cheon, H., Choi, B.M., Hong, Y.S., Lee, J.W., Kim, S.K. (1999) Indomethacin treatment decreases renal blood flow velocity in human neonates. *Biol Neonate* 76(5):261-5
- Keck, E.W. (1997) Herz- und Kreislaufkrankungen. In: Harnack GA, Koletzko B (Hrsg) *Kinderheilkunde*, 10. Auflage Springer Verlag- Berlin Heidelberg New York S 349-381
- Keck, E.W. (1989) Pulmonaler Hochdruck und pulmonale Gefäßerkrankung bei angeborenen Herzfehlern. *Z Kardiol* 78: (Suppl. 7) 65-73
- Keith, J.D. (1978) Prevalence, incidence and epidemiology. In: Keith JD, Rowe RD, Vlad P (eds) *Heart disease in infancy and childhood*, 3. Ed. McMillan Publ, New York.
- Kirklin, J.K. (1990) Neonatal patent duct surgery. In: Long WA (Ed.) *Fetal and Neonatal Cardiology* Saunders WB Philadelphia S 754
- Krichenko, A., Benson, L.N., Burrows, P., Möes, C.A.F., McLaughlin, P., Freedom, R.M. (1989) Angiographic Classification of Isolated, Persistently Patent Ductus Arteriosus and Implications for Percutaneous Catheter Occlusion. *Am J Cardiol* 63:877-880
- Kühn, R., Birkenfeld, R. (1987) *Herzkatheterpraxis*. Springer Verlag – Berlin S 70-71
- Kumar, R.K., Yu, V.Y. (1997) Prolonged low-dose indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very low birthweight infants. *J Pediatr Child Health* 33(1):38-41
- Lloyd, T.R., Beekmann, R.H. (1994) Clinically silent ductus arteriosus. *Am Heart J* 127: 1664
- Latson, L.A. (1991) Residual shunts after transcatheter closure of patent ductus arteriosus. A major concern or benign “techno-malady”? *Circulation* 84(6):2591-3
- Marquis, R.M. (1987) Congenital heart disease: the ductus arteriosus as pathfinder. *Br Heart J* 58 (5): 429-36
- Marquis, R.M. (1968) Persistence of the ductus arteriosus. In: Watson H (Hrsg) *Pediatric cardiology*. Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd.– London S 242-285

- Masura, J., Walsh, K.P., Thanopoulous, B., Chan, C., Bass, J., Goussous, Y., Gavora, P., 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. *JACC* 33(4):878-82
- Ment, L.R., Duncan, C.C., Ehrenkranz, R.A., Kleinmann, C.S., Taylor, K.J., Scott, D.T., Gettner, P., Sherwonit, E., Williams, J. (1988) Randomized low-dose indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 112(6):948-55
- Morrow, A.G., Clark, W.E.D. (1966) Closure of the calcified patent ductus. A new method utelizing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 51:534
- Mullins, C.E. (1990) Patent ductus arteriosus. In: Garson A, Bricker JT, McNamara DG The science and practice of pediatric cardiology. Vol II Lea & Febiger-Philadelphia London S 1055-1069
- Musewe, N.N., Olley, P.M. (1992) Patent ductus arteriosus. In: Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF (ed) Neonatal heart disease. Springer Verlag – Berlin Heidelberg New York S 593-609
- Nadas, A.S. (1957) Patent Ductus Arteriosus. In: Pediatric Cardiology Saunders Comp. WB Philadelphia
- Nykanen, D.G., Hayes A.M., Benson, L.N., Freedom, R.M. (1994) Transcatheter patent ductus arteriosus occlusion: application in the small child. *J Am Coll Cardiol* 23(7):1666-70
- Ojala, R., Ikonen, S., Tammela, O. (2000) Perinatal indomethacin treatment and neonatal complications in preterm infants. *Eur J Pediatr* 159(3):153-5
- Oishi, Y., Okamoto, M., Sueda, T., Hashimoto, M., Karakawa, S., Akita, T. (1999) Transcatheter coil embolization of large-size patent ductus arteriosus in adult patients: usefulness and problems. *Jpn Circ J* 63(12):994-8
- Palder, S.B., Schwartz, M.Z., Tyson, K.R., Marr, C.C. (1987) Management of patent ductus arteriosus: a comparison of operative v pharmacologic treatment. *J Pediatr Surg* 22(12):1171-4
- Podnar, T., Gavora, P., Masura, J. (2000) Percutaneous closure of patent ductus arteriosus: complementary use of detachable Cook patent ductus arteriosus coils and Amplatzer duct occluders. *Eur J Pediatr* 159:293-296
- Podnar, T., Masura, J. (1997) Percutaneous closure of patent ductus arteriosus using special screwing detachable coils. *Cathet Cardiovasc Diagn* 41:386-391

- 
- Porstmann, W., Wierny, L., Warnke, H. (1967) Closure of Persistent Ductus Arteriosus without Thoracotomy. *Germ med Mth* XII:259-261
- Raaijmakers, B., Nijveld, A., van Oort, A., Tanke, R., Daniels, O. (1999) Difficulties generated by small, persistently patent, arterial duct. *Cardiol Young* 9(4):392-5
- Rao, P.S., Balfour, I.C., Jureidini, S.B., Singh, G.K.; Chen, S.C. (2000) Five-loop Coil occlusion of patent ductus arteriosus prevents recurrence of shunt of follow up. *Catheter Cardiovasc Interv* 50(2):202-6
- Rao, P.S. (1996) Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus: Which Method to use and which ductus to close. *Am Heart J* 132: 905-909
- Rao, P.S., Wilson, A.D., Sideris, E.B., Chopra, P.S. (1991) Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with buttoned device: first successful clinical application in a child. *Am Heart J* 121:1799-802
- Rashkind, W.J., Mullins, C.E., Hellenbrand, W.E. et al. (1987) Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: clinical application of the Rashkind PDA occluder system. *Circulation* 75:583-592
- Rigby, M.L. (1996) Closure of the arterial duct: past, present, and future. (editorial). *Heart* 76:461-462
- Ross, R.S., Feder, F.P., Spencer, F.C. (1961) Aneurysm of the previously ligated patent ductus arteriosus. *Circulation* 23: 350
- Rothenberg, S.S., Chang, J.H., Bealer, J.F. (1998) Experience with minimally invasive surgery in infants. *Am J Surg* 176(6):654-8
- Rothenberg, S.S., Chang, J.H., Toews, W.H., Washington RL (1995) Thoracoscopic closure of patent ductus arteriosus: a less traumatic and more cost-effective technique. *J Pediatr Surg* 30(7):1057-60
- Rudolph, A.M. et al. (1974) *Congenital Diseases of the Heart*. In: Year Book Medical Publishers Chicago
- Rupps, M. (1999) *Korrekturverfahren des persistierenden Ductus arteriosus: -Operation, Schirmocclusion, Coilverschluss - eine Gegenüberstellung*. Med. Dissertation Universität Tübingen
- Schmaltz, A.A., Neudorf, U., Sack, S., Galal, O. (1999) Interventions in congenital heart disease and their sequelae in adults. *Herz* 1999 24(4):293-306
- Schmaltz, A.A. (1998) In: Aplitz J (Hrsg) *Pädiatrische Kardiologie* Steinkopf Verlag GmbH & Co. KG Darmstadt

- 
- Schmaltz, A.A. (1994) Persistierender Ductus arteriosus. In: Schmaltz AA, Singer H, Herzoperierte Kinder und Jugendliche. Ein Leitfaden zur Langzeitbetreuung in Klinik und Praxis. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH- Stuttgart: 128-30
- Schröder, R., Kadel, C. (1993) Persistierender Ductus arteriosus- ist auch bei asymptomatischen Erwachsenen mit kleinem Ductus und geringem Shunt ein Verschluss indiziert? Z Kardiologie 82: 563-567
- Seiler, T., Hofbeck, M. (1992) Ductus arteriosus Botalli. Klinik, Diagnostik und Nachsorge (Serie: Teil II) DIA- Gazette Medicale 20: 1743-1751
- Shorter, N.A., Liu, J.Y., Mooney, D.P., Harmon, B.J. (1999) Indomethacin-associated bowel perforations: a study of possible risk factors. J Pediatr Surg 34(3):442-4
- Sieverding, L. (1998) Interventionskardiologie- Ductusocclusion. In: Apitz (Hrsg) Pädiatrische Kardiologie. Steinkopff Verlag GmbH & Co KG – Darmstadt S. 578-579
- Stark, J., de Leval, M. (1994 ) Persistent Ductus Arteriosus. In: Surgery for congenital heart defects 2<sup>nd</sup> Edition. W.B. Saunders Company -Philadelphia, London, Toronto S. 275-284
- Taylor, R.L., Grover, F.L., Harman, P.K., et al. (1986) Operative closure of patent ductus arteriosus in premature infants in the neonatal care unit. Am J Surg 152:704
- Thanopoulos, B.D., Hakim, F.A., Hiari, A., Goussous, Y., Basta, E., Zarayelyan, A.A., Tsaousis, G.S. (2000) Further Experience With Transcatheter Closure of the Patent Ductus Arteriosus Using the Amplatz Duct Occluder. JACC 35(4):1016-21
- Thomas, R.L., Parker, G.C., Van Overmeire, B., Aranda, J.V. (2005) A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. Eur J Pediatr. 164(3):135-40
- 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., Walsh, K.P. (1996) Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus with Cook detachable coils. Heart 76:531-534
- Uzun, O., Dickinson, D., Parsons, J., Gibbs, J.L. (1998) Residual and recurrent shunts after implantation of Cook detachable duct occlusion coils. Heart 79:220-222
- Uzun, O., Hancock, S., Parsons, J.M., Dickinson, D.F., Gibbs, J.L. (1996) Transcatheter occlusion of the arterial duct with detachable coils: early experience. Heart 76:269-273
- Wessel, A., Simon, C. (1995) Herz- und Kreislaufkrankungen. In: Pädiatrie, 7.Auflage Schattauer - Stuttgart New York 179-223

## Gruppe 1

Patient	Sex	Zentrum	PDA	tDL	QPQS	Alter	Gewicht	FUMo	tVerschl	Rest0H	Rest24H	Rest6M	Rest1J	Komplika	MengeSys	Dform
1	1	1	7,00	30,40	10,00	0,30	3,20	24	365,0	1	1	1	0	2	1	1
2	1	1	2,00	15,60	1,28	15,50	45,50	0	0,0	0	0	0	0	0	1	1
3	0	1	3,00	13,40	1,67	1,30	9,00	6	0,0	0	0	0	0	0	1	5
4	0	1	3,50		2,73	1,10	8,70								1	1
5	0	1	3,00		1,65	1,00	8,40								1	1
6	0	1	3,50	11,50	2,18	6,60	19,30	6	1,0	1	0	0	0	0	1	1
7	1	1	3,30	6,40	1,28	3,10	15,00	19	0,0	0	0	0	0	0	1	1
8	0	1	4,50	12,90	4,00	0,60	7,00	0	1,0	1	0	0	0	0	1	3
9	0	1	3,00	14,00	1,50	2,50	13,20	0	0,0	0	0	0	0	0	1	5
10	1	1	3,00	12,60	1,40	1,70	10,50	1	1,0	1	0	0	0	0	1	5
11	0	1	3,00	9,20	5,80	1,60	9,90	7	1,0	1	0	0	0	0	1	1
12	0	1	3,00	14,20	2,10	0,80	8,80	1	1,0	1	0	0	0	0	1	1
13	0	1	3,50	11,10	1,50	4,20	15,40	1	1,0	1	0	0	0	0	1	1
14	1	2	3,60	15,00	1,50	9,90	34,80	6	0,0	0	0	0	0	0	1	5
15	1	2	5,00	36,00	1,70	0,90	7,50	1	0,0	0	0	0	0	3	1	5
16	1	2	2,00	17,00	2,50	5,30	20,00	24	0,0	0	0	0	0	0	1	1
17	1	2	2,10	31,00	2,20	1,50	8,80	24	0,0	0	0	0	0	0	1	1
18	1	2	2,00	12,00	1,20	2,30	16,80	19	0,0	0	0	0	0	0	1	2
19	0	2	2,00	26,00	1,60	7,70	21,00	19	1,0	1	0	0	0	0	1	2

Patient	Sex	Zentrum	PDA	tDL	QPQS	Alter	Gewicht	FUMo	tVerschl	Rest0H	Rest24H	Rest6M	Rest1J	Komplika	MengeSys	Dform
20	0	2	2,00	5,80	1,60	2,20	10,70	18	1,0	1	0	0	0	0	1	1
21	0	2	3,20	16,30	2,10	3,20	12,60	16	0,0	0	0	0	0	0	1	1
22	0	2	4,00	10,80	3,10	0,02	4,40	15	60,8	1	1	0	0	0	1	1
23	1	1	6,20	7,60	3,10	1,40	9,00	14	0,0	0	0	0	0	0	1	3
24	1	2	3,10	5,90	1,50	14,40	66,00	14	0,0	0	0	0	0	0	1	1
25	1	2	2,00	11,00	1,30	7,30	22,00	13	1,0	1	0	0	0	0	1	1
27	0	2	2,60	12,50	3,10	0,80	9,10	10	0,0	0	0	0	0	0	1	1
28	0	2	3,00	12,00	1,60	1,70	9,40	10	0,0	0	0	0	0	0	1	1
29	1	2	2,70	12,40		1,80	9,80	4	0,0	0	0	0	0	0	1	1
30	1	2	2,00	16,30	1,30	1,70	10,60	3	0,0	0	0	0	0	0	1	1
31	0	2	4,00	16,00	3,10	0,70	6,90	3	1,0	1	0	0	0	0	1	1
32	1	2	5,00	7,90	3,00	6,90	17,60	3	1,0	1	0	0	0	0	1	1
33	0	2	2,00	5,10	1,20	6,10	20,80	2	1,0	1	0	0	0	0	1	1
34	0	2	2,50	5,30	1,50	2,20	10,80	2	1,0	1	0	0	0	0	1	1
35	0	3	4,80	17,60	1,60	0,40	6,90	12	0,0	0	0	0	0	0	1	1
36	0	3	2,70	3,90	1,70	4,20	17,00	12	0,0		0	0	0	0	1	1
37	0	3	3,00	17,00	3,00	0,90	7,70	12	0,0		0	0	0	0	1	1
38	0	3	3,50	11,60	2,50	2,30	11,70	12	30,4		1	0	0	0	1	3
39	0	3	3,00	18,00	1,20	6,50	22,00	12	0,0		0	0	0	0	1	1
40	0	3	2,90	9,40	1,20	3,70	14,00	12	0,0		0	0	0	0	1	1
41	1	3	3,00	10,60	2,50	5,50	17,00	12	365,0		1	1	0	0	1	1
42	1	3	2,50	13,00	1,20	5,60	18,50	12	0,0		0	0	0	0	1	1

Patient	Sex	Zentrum	PDA	tDL	QPQS	Alter	Gewicht	FUMo	tVerschl	Rest0H	Rest24H	Rest6M	Rest1J	Komplika	MengeSys	Dform
43	0	3	3,00	6,80	1,30	4,80	15,50	12	0,0		0	0	0	0	1	1
44	1	3	3,50	14,90	3,70	0,20	4,50	12	0,0		0	0	0	0	1	1
45	1	3	4,00	5,30	1,40	7,60	26,00	12	0,0	0	0	0	0	0	1	1
46	0	3	4,00		3,10	0,10	3,70							6	1	1
47	0	3	6,10	7,20	2,10	0,80	7,40	12	30,4		1	0	0	0	1	3
48	0	3	7,00	7,40	2,00	1,60	11,70	6	0,0	0	0	0	0	0	1	1
49	1	3	2,90	9,90	1,50	2,20	14,00	3	0,0		0	0	0	0	1	1
50	0	3	2,00	6,30	1,30	6,40	30,50	3	0,0		0	0	0	0	1	1
51	0	3	2,50	9,80	1,40	0,90	7,10	3	0,0		0	0	0	0	1	1
52	1	3	2,60	10,00	1,20	5,60	21,00	3	0,0		0	0	0	0	1	1

## Gruppe 2

Patient	Sex	Zentrum	PDA	tDL	QPQS	Alter	Gewicht	FUMo	tVerschl	Rest0H	Rest24H	Rest6M	Rest1J	Komplika	MengeSys	Dform
1	0	1	4,00	24,40		6,50	22,80	39	1186,4	1	1	1	1	0	3	4
2	1	1	2,00	21,50	0,90	3,20	15,00	30	365,0	1	1	0	0	5	2	3
3	1	1	2,50	26,40	1,50	3,00	21,10	24	1,0	1	0	0	0	0	1	1
4	1	1	2,00	9,70	1,18	1,80	8,90	12	1,0	1	0	0	0	0	1	1
5	0	1	2,00	9,80	1,16	3,80	14,20	24	1,0	1	0	0	0	0	1	1
6	0	1	3,00	16,60	1,40	11,50	31,50	24	1,0	1	0	0	0	0	1	1
7	0	1	3,00	18,70	0,92	10,00	31,50	14	0,0	0	0	0	0	0	1	1
8	1	1	3,00	16,30	1,50	9,80	30,00	36	1095,0	1	1	1	1	0	1	3
9	1	1	2,50	9,70	1,14	1,10	10,00	24	0,0	0	0	0	0	0	1	3
10	0	1	2,00	7,80	1,00	3,50	15,80	12	0,0	0	0	0	0	0	1	5
11	0	1	3,50		2,73	1,10	8,70							4	1	1
12	0	1	3,00		1,65	1,00	8,40							4	1	1
13	0	1	3,00	17,00	1,20	4,60	17,80	6	365,0	0	1	1		0	1	3
14	0	4	2,00	2,50	1,20	9,80	41,00	1	0,0	0		0		0		1
15	0	4	2,40	2,50	2,50	4,00	12,80	1	30,4	1		0		0	1	1
16	0	4	2,00	27,50	1,40	5,00	17,00	1	0,0	0		0		0	1	1
17	0	4	2,20	2,50	1,50	3,10	16,70	1	0,0	0		0		0	1	1
18	1	4	2,40	2,50	2,20	1,00	10,00	1	0,0	0		0		0	1	1
19	0	4	2,00	14,50	1,80	1,00	8,20	1	30,4	1		0		0	1	1

Patient	Sex	Zentrum	PDA	tDL	QPQS	Alter	Gewicht	FUMo	tVerschl	Rest0H	Rest24H	Rest6M	Rest1J	Komplika	MengeSys	Dform
20	0	4	2,20	5,00	1,70	1,00	8,00	1	0,0	0		0		0	1	1
21	1	4	2,20	29,00	3,70	0,90	9,60	1	30,4	1		0		0	1	1
22	0	4	2,50	2,50	2,40	1,50	11,00	1	30,4	1		0		0	1	1
23	0	4	2,00	2,50	3,10	0,80	9,50	1	30,4	1		0		0	1	1
24	0	4	2,00	15,00	2,00	1,50	9,00	1	30,4	1		0		0	1	1
25	0	4	2,40	20,00	2,50	5,00	14,20	1	0,0	0		0		0	1	1
26	0	4	2,30	2,50	1,70	1,50	9,50	1	30,4	1		0		0	1	1
27	1	4	2,30	21,00	2,80	2,00	10,00	1	30,4	1		0		0	1	1
28	1	4	2,00	6,00	2,33	2,50	13,40	1	0,0	0		0		0	1	1
29	1	4	2,20	20,00	2,00	2,80	14,20	1	30,4	1		0		0	1	1
30	1	4	3,00	2,00	1,20	0,80	8,10	1	0,0	0		0		0	1	1
31	1	4	2,10	3,00	1,60	1,90	10,00	1	30,4	1		0		0	1	1
32	1	4	2,00	2,50	1,65	0,75	7,00	1	0,0	0		0		0	1	1
33	0	4	3,30	7,50	2,90	1,10	8,20	1	30,4	1		0		0	1	1
34	0	4	2,30	2,50	1,80	2,00	13,00	1	0,0	0		0		0	1	1
35	1	4	2,70	2,50	2,00	1,85	12,50	1	0,0	0		0		0	1	1
36	0	4	2,50	2,50	1,30	3,00	13,40	1	0,0	0		0		0	1	1
37	0	4	2,00	2,50	1,20	2,00	13,00	1	0,0	0		0		0	1	1
38	0	4	2,10	19,00	1,80	3,00	15,00	1	30,4	0		1		0	1	1
39	0	4	2,50	3,50	1,80	5,00	16,00	1	0,0	0		0		0	1	1
40	0	4	2,00	4,00	1,70	4,00	18,00	1	0,0	0		0		0	1	1
41	1	4	2,20	2,50	2,00	1,50	10,00	1	30,4	1		0		0	1	1

Patient	Sex	Zentrum	PDA	tDL	QPQS	Alter	Gewicht	FUMo	tVerschl	Rest0H	Rest24H	Rest6M	Rest1J	Komplika	MengeSys	Dform
42	1	4	2,50	17,00	2,50	1,00	10,10	1	30,4	1		0		0	1	1
43	0	4	2,40	30,00	1,50	2,50	14,20	1	0,0	0		0		0	1	1
44	1	4	2,10	27,00	2,00	5,00	18,40	1	0,0	0		0		0	1	1
45	0	4	2,00	10,00	2,20	1,00	9,00	1	0,0	0		0		0	1	1
46	0	4	3,00	16,50	2,90	0,40	5,80	1	30,4	1		0		0	1	1
47	1	4	2,60	16,00	2,60	1,00	7,00	1	0,0	0		0		0	1	1
48	0	4	2,40	3,50	2,40	1,70	10,00	1	0,0	0		0		0	1	1
49	0	4	2,00	2,50	1,50	1,30	8,90	1	0,0	0		0		0	1	1
50	0	4	2,00	2,50	1,80	4,00	11,00	1	30,4	1		0		0	1	1
51	0	4	2,50	3,00	1,50	5,00	13,00	1	0,0	0		0		0	1	1
52	1	4	5,00	15,50	1,70	2,00	11,00	1	0,0	0	0	0	0	0	1	1
53	0	2	2,30	6,50	2,30	1,30	11,20	12	0,0	0	0	0	0	0	1	5
54	0	2	2,10	20,00	1,70	1,60	7,90	12	365,0	1	1	1	0	0	1	5

**Legende:**

**Sex:** 1= weiblich, 2= männlich; **Zentrum:** 1=Hamburg, 2=Kiel, 3=Berlin, 4=Budapest; **Komplika**(Komplikationen): 0= keine Komplikationen, 1= Coilembolisation, 2=Stenose der Arteria pulmonalis, 3=arterielle Thrombose, 4=Abbruch mit folglich Implantation eines ADO, 5= Materialfehler, 6= Abbruch der Intervention Umstieg auf operativen Verschluss; **Rest** (shunt): 0=kein Rest-Shunt, 1= Rest-Shunt, **Dform** (Ductuskonfiguration):A=1, B=2, C=3, D=4, E=5; **Gruppe:** 1= ADO, 2=Coil; **Menge Sys** (Anzahl verwendeter Occluder).

## Danksagung

Für die fachliche und wissenschaftliche Unterstützung möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Betreuer Herrn Priv. Doz. Dr.med. C. Rickers und Herrn Prof. Dr. med. J. Weil, dem Leiter der kinderardiologischen Abteilung des Universitären Herzzentrums Hamburg-Eppendorf, bedanken.

Desweiteren danke ich den Mitarbeitern der kinderardiologischen Abteilung des Universitären Herzzentrums Hamburg-Eppendorf für Ihre Kooperationsbereitschaft bei der Erhebung der Daten.

Den an der Studie beteiligten kinderardiologischen Zentren in Berlin, Kiel und Budapest danke ich sehr für die zur Verfügung gestellten Daten.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Berger, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie bedanken, der mir bei der statistischen Auswertung der Daten geholfen hat.

Den kleinen Patienten und ihren Angehörigen danke ich für die Erlaubnis zur Verwendung ihrer Daten und wünsche ihnen eine gesunde und glückliche Zukunft.

---

## Lebenslauf

<b>PERSÖNLICHE ANGABEN:</b>	Name:	Julia Ebeling, geb. Rüggeberg
	Geburtsdatum:	10.02.1971
	Geburtsort:	Bergisch-Gladbach
	Familienstand:	geschieden, 2 Kinder
<b>SCHULAUSSBILDUNG:</b>	1977 – 1978	Grundschule Marienheide
	1978 – 1990	Rudolf Steiner Schule Paderborn
		Abschluss: Abitur
<b>AUSBILDUNG:</b>	1991 – 1994	Ausbildung zur Logopädin an der Berufsfachschule für Logopädie, Erlangen. Abschluss: staatl. geprft. Logopädin
<b>BERUFLICHE TÄTIGKEIT:</b>	1995 – 1997	Mitarbeiterin in der logopädischen Gemeinschaftspraxis Schrick-Selau und Pietsch , Norderstedt
<b>UNIVERSITÄTSSTUDIUM:</b>	1995 – 2003	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
<b>PRAKTISCHES JAHR:</b>	2002 – 2003	Kreiskrankenhaus Gummersbach, Kliniken für Innere Medizin, Chirurgie und Gynäkologie.
<b>ÄRZTLICHE TÄTIGKEITEN:</b>	06/2003- 08/2004	Ärztin im Praktikum Kreiskrankenhaus Gummersbach, Allgemeinchirurgie.
	Seit 01.09.2004	Assistenzärztin Kreiskrankenhaus Gummersbach, Klinik für Innere Medizin

### EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.