Ausgewählte angeborene Herzerkrankungen bei der Katze

Dr. Frank W. Langewische

KSW e.V., 21.10.2006, Stuttgart

Inhalt

- Wie entstehen Mißbildungen?
- Wie entstehen Mutationen?
- Aufbau des Herzens
- Embryonale Entwicklung des Herzens
- Ausgewählte angeborene Herzerkrankungen
- Zusammenfassung

Wie entstehen Mißbildungen (1)

Historischer Überblick

1822	Geoffroy St. Hilaire	Monstruosités Humaines
1832	Isidore St. Hilaire	Teratologie Teratos = Ungeheuer, Monster
1881-1894	C. Taruffi	Storia della Teratologia
1904	J.W. Ballantyne	Manual of Antenatal Pathology and Hygiene. The Embryo
1906-1907	E. Schwalbe	Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere

Aber: Bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts kaum Grundlagenforschung
Vererbbarkeit von Mißbildungen angenommen

Wie entstehen Mißbildungen (2)

N. McAllister Gregg (1942):
Congenital cataract following German measles in the mother.
T. Ophth. Soc. Australia, 3: 35-45

H.R. Wiedemann (1961):

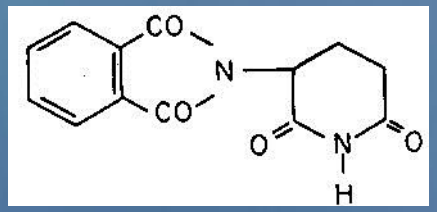
Thalidomid / Contergan(R) als Ursache für Dysmelien erkannt

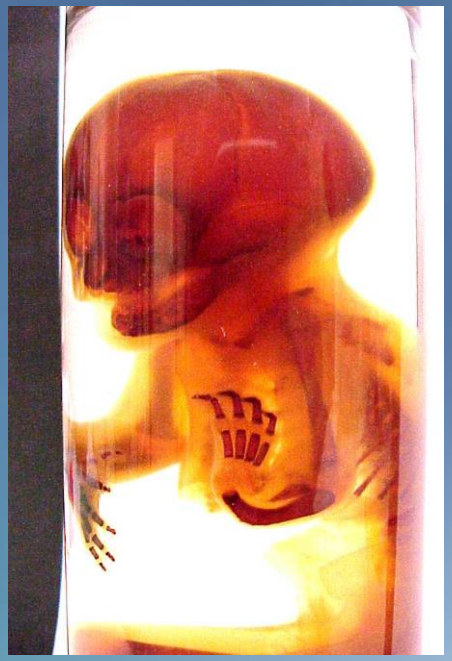
1958 - 1961 auf dem Markt
in 48 Ländern / ca. 7000 Kinder betroffen
1998: Re-approval durch FDA für Lepra, HIV/AIDS, Krebserkrankungen

1966 FDA Guidelines for Reproduction Studies for Safety Evaluation of Drugs for Human Use

Wie entstehen Mißbildungen (3)

Thalidomid : Rhesusaffe





unbehandelt

behandelt

Wie entstehen Mißbildungen (4)

Auswirkungen eines schädigenden Agens

Tod	Resorption, Abort, Totgeburt
Mißbildung	Strukturelle Veränderungen Funktionelles Defizit
Retardierung	Wachstumsverzögerung
Abweichungen	Strukturelle Veränderungen Kein funktionelles Defizit

Wie entstehen Mißbildungen (5)

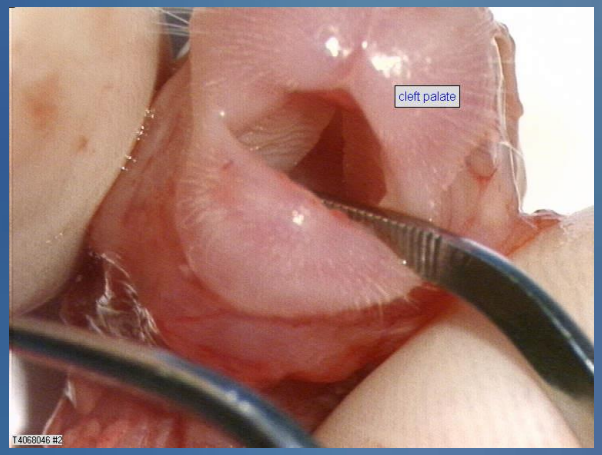
Basishäufigkeit von Mißbildungen beim Menschen in Europa

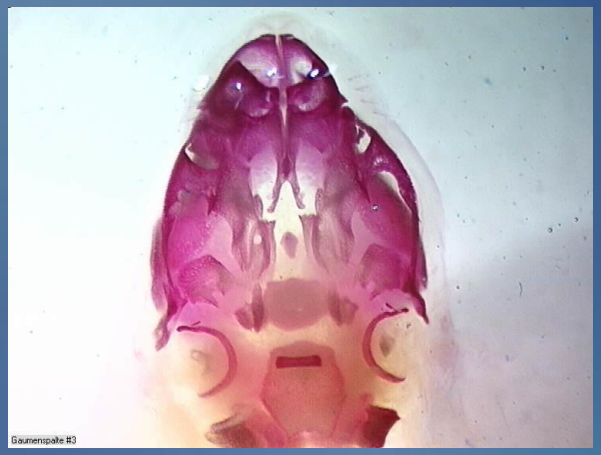
Neuralrohrdefekte	1 : 680
Anencephalie	1: 1750
Encephalocele	1: 6250
Spina bifida	1: 1370
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	1: 1100
Gastroschisis	1: 9100
Down-Syndrom	1: 620
Transposition der großen Gefäße	1: 2800
Reduktionsfehlbildung Extremitäten	1: 4800
Nierenagenesie/-dysgenesie	1: 2100

aus: EUROCAT European Registration of Congenital Anomalies
http://www.lshtm.ac.uk/php/eeu/eurocat.htm, 2001

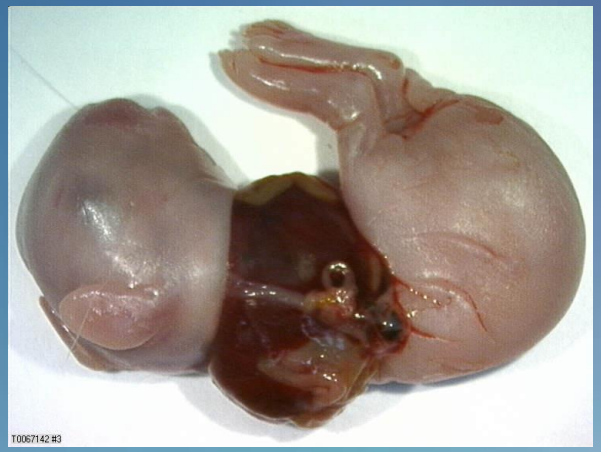
Wie entstehen Mißbildungen (6)

Gaumenspalte Kaninchen





Multiple Mißbildung Kaninchen



Arthrogrypose Kaninchen

Wie entstehen Mißbildungen (7)

Schädelmißbildung Kaninchen

Neuralrohrdefekt

Meningoencephalocele
und Gastroschisis

Wie entstehen Mißbildungen (8)

Ursachen für schädigende Wirkungen

Chromosomenaberrationen/Mutationen:	ca. 15%
Umweltfaktoren:	ca. 10%
multifaktoriell (genetisch + Umwelt)	ca. 20-25%
Zwillingsgeburten:	ca. 0.5-1.0%
unbekannt:	ca. 40-60%

Spontane Mißbildungsrate

bei der Geburt:	2 - 3 % der Säuglinge betroffen
bis 5. Lebensjahr:	4 - 6 % der Kinder

Wie entstehen Mißbildungen (9)

Umweltfaktoren

Erkrankungen der Mutter	Diabetes, PKU Fieber
Strahlung	Röntgenstrahlen Atomstrahlen
Schwermetalle	Minamata-Krankheit Pb
Mangel an essentiellen Nährstoffen	Folsäure, Jod

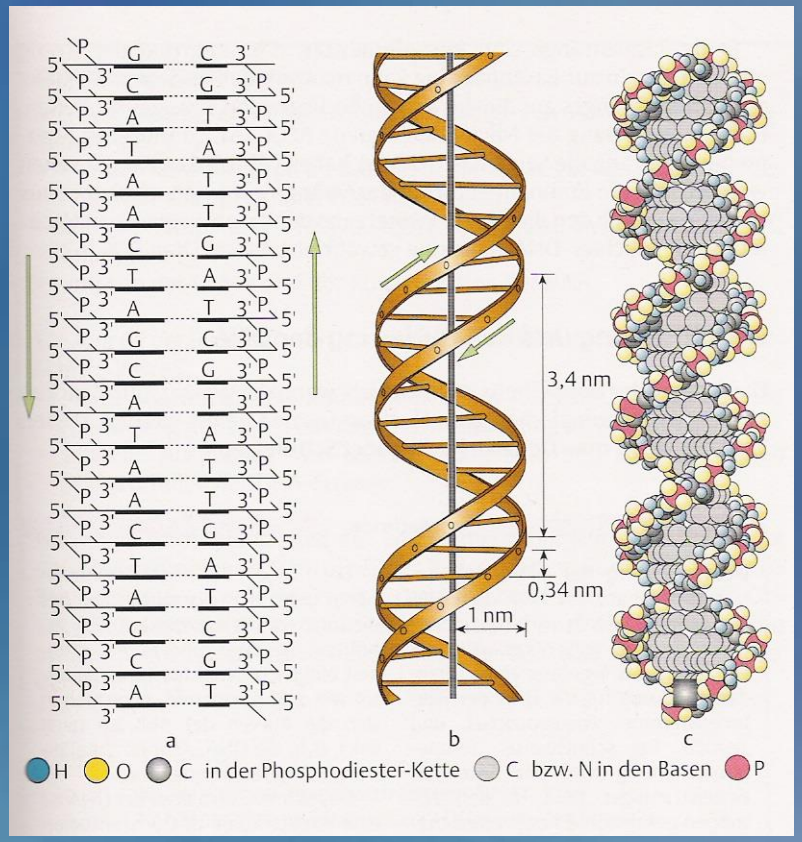
Pflanzeninhaltsstoffe

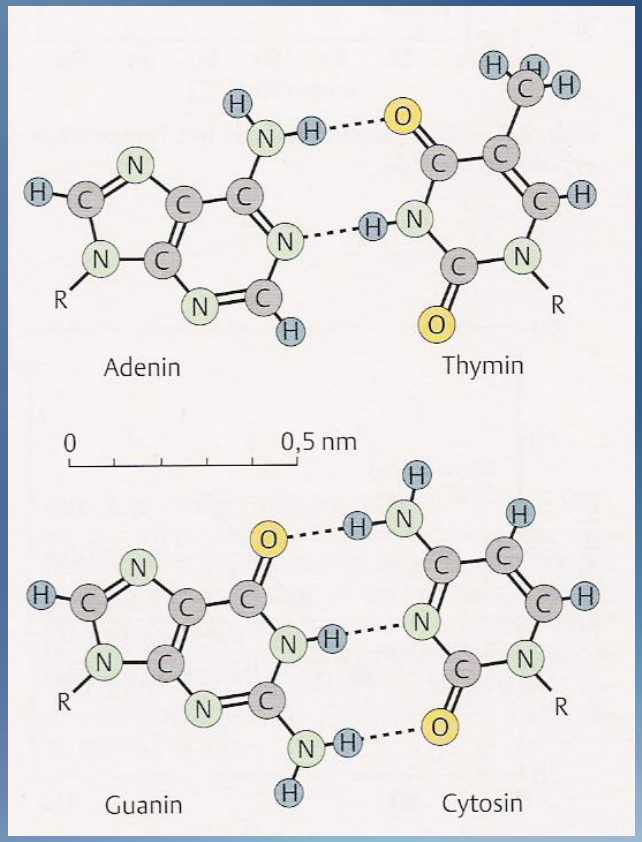
Hormone, Alkohol, Drogen, Arzneimittel, Chemikalien

Wie entstehen Mutationen? (1)

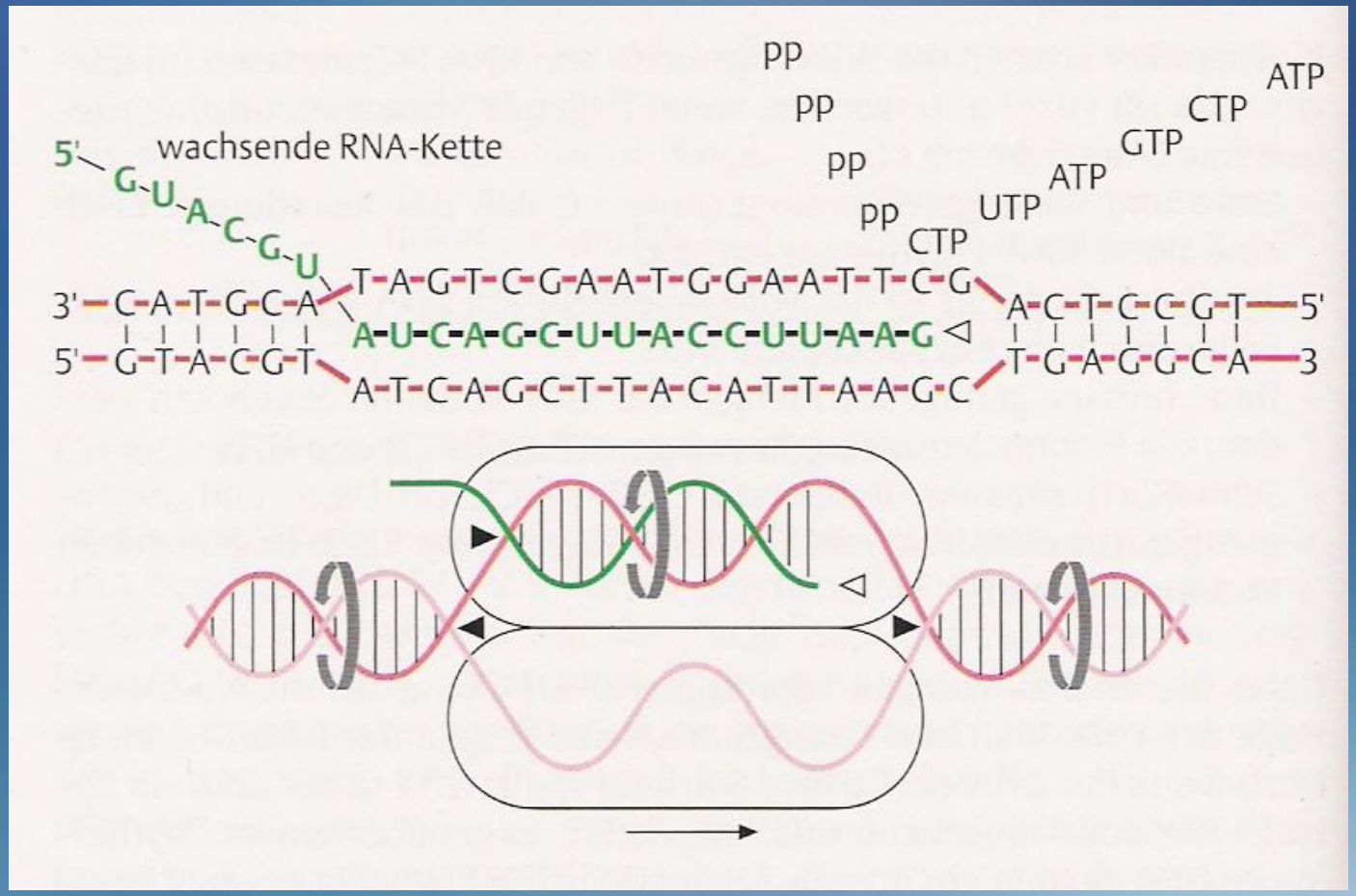
- Der diploide Chromosomensatz der Katze hat 38 Chromosomen
- 36 Autosomen im Zellkern
- 2 Gonosomen, XX bei Katzen, XY bei Katern
- Kondensierte Desoxyribonukleinsäure (DNA)
- Enthält Gene (Abschnitt auf der DNA, der ein bestimmtes Protein (Eiweiß) codiert)
- i. d. R. zwei Kopien jedes Gens (Allel), Ausnahme Gonosomen
- DNA wird in m-RNA (Messenger-Ribonukleinsäure) transkribiert (umgeschrieben), Transportform der genetischen Information
- m-RNA wird an Ribosomen in Proteinsequenz translatiert (übersetzt), außerhalb des Zellkerns

Wie entstehen Mutationen? (2)





Wie entstehen Mutationen? (3)



Wie entstehen Mutationen? (4)

zweite Base

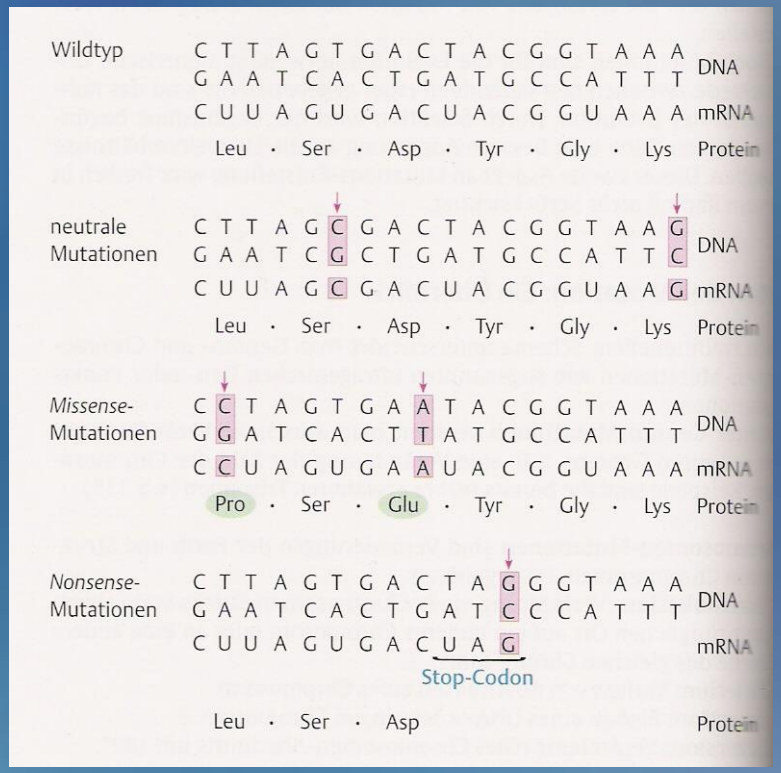
erste Base	U	C	A	G	
U	UUU Phe	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys	U
	UUC Phe	UCC Ser	UAC Tyr	UGC Cys	C
	UUA Leu	UCA Ser	UAA Stop *(ochre)*	UGA Stop *(opal)*	A
	UUG Leu	UCG Ser	UAG Stop *(amber)*	UGG Trp	G
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg	U
	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C
	CUA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg	A
	CUG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg	G
A	AUU Ile	ACU Thr	AAU Asn	AGU Ser	U
	AUC Ile	ACC Thr	AAC Asn	AGC Ser	C
	AUA Ile	ACA Thr	AAA Lys	AGA Arg	A
	AUG Met	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg	G
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gly	U
	GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly	C
	GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly	A
	GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly	G

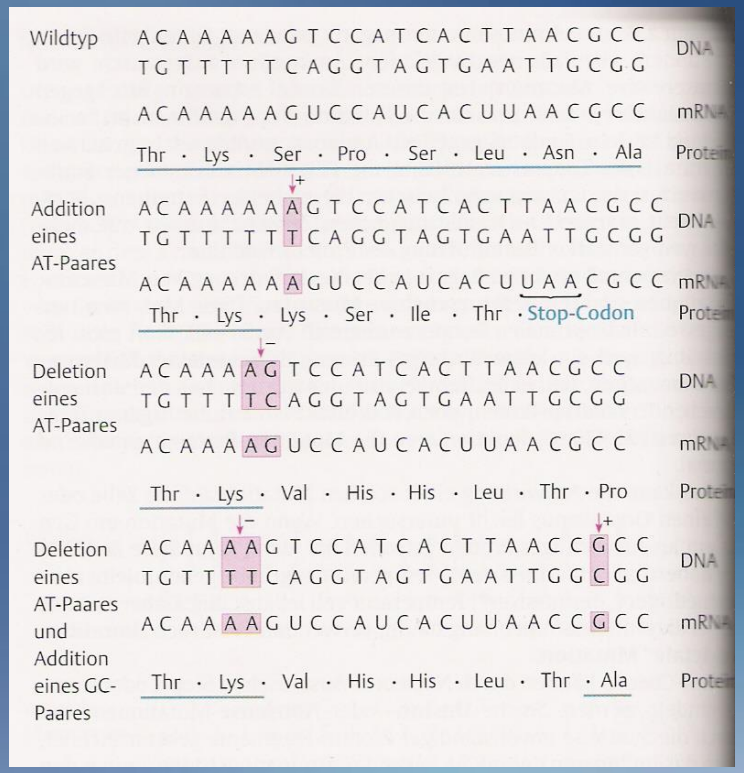
20 Aminosäuren, aber 64 Triplets

Wie entstehen Mutationen? (5)

- Mutationen sind vererbbare Veränderungen der genetischen Information
- Spontan oder durch chemische oder physikalische Einflüsse (UV-Licht, Röntgenstrahlen, Chemikalien, Arzneimittel)
- Meistens vor der Zellteilung durch zelleigenen Reparaturmechanismus eliminiert
- Genommutationen (Trisomien, Monosomien)
- Chromosomenmutationen (Translokationen, Deletionen, Insertionen, Inversionen)
- Genmutationen (Punktmutation, Addition, Deletion)

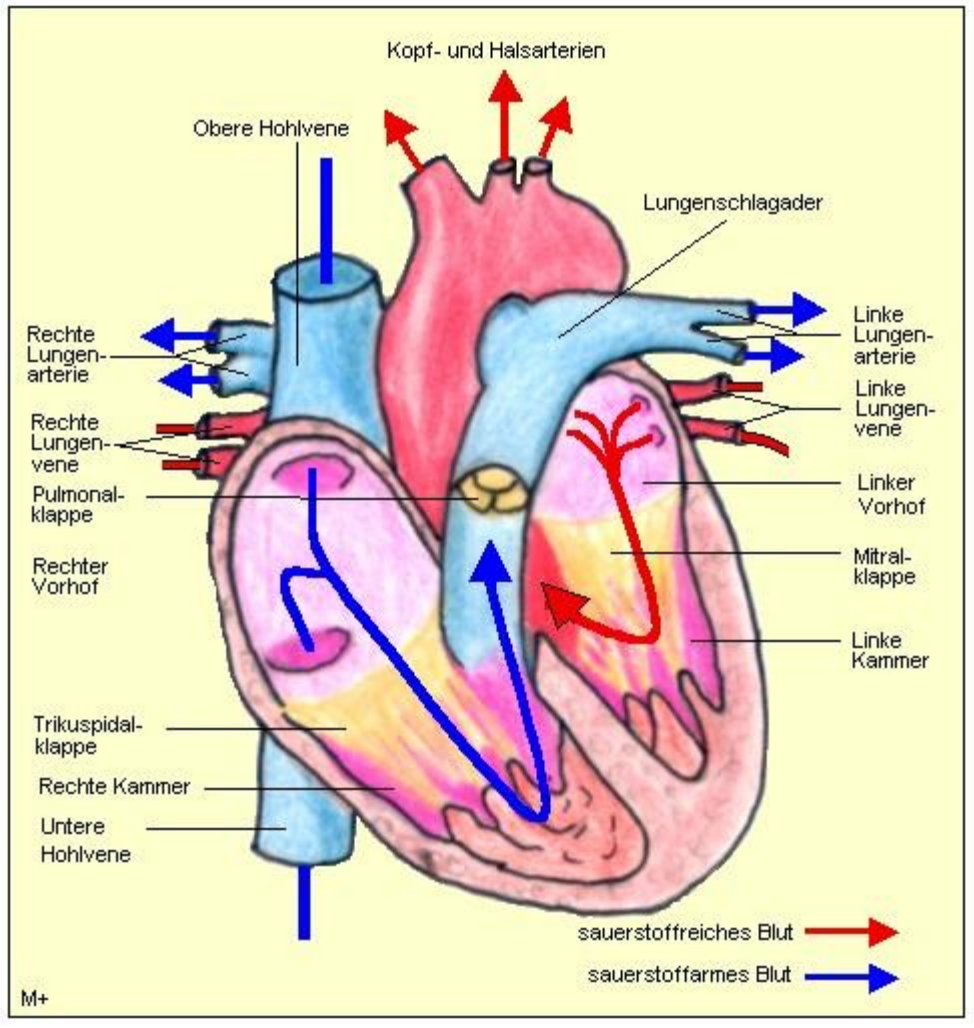
Wie entstehen Mutationen? (6)

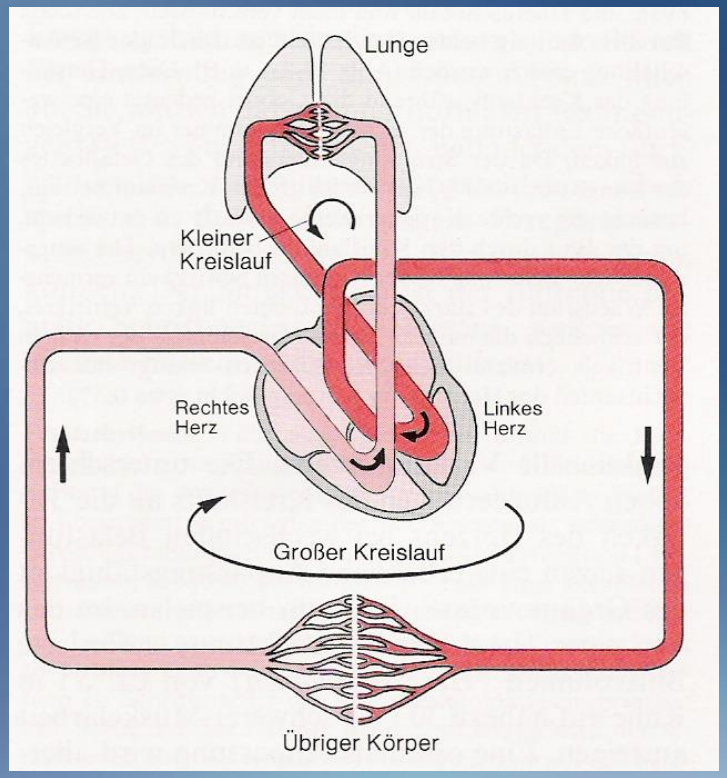




Aufbau des Herzens

- Doppelte Druck- und Saugpumpe



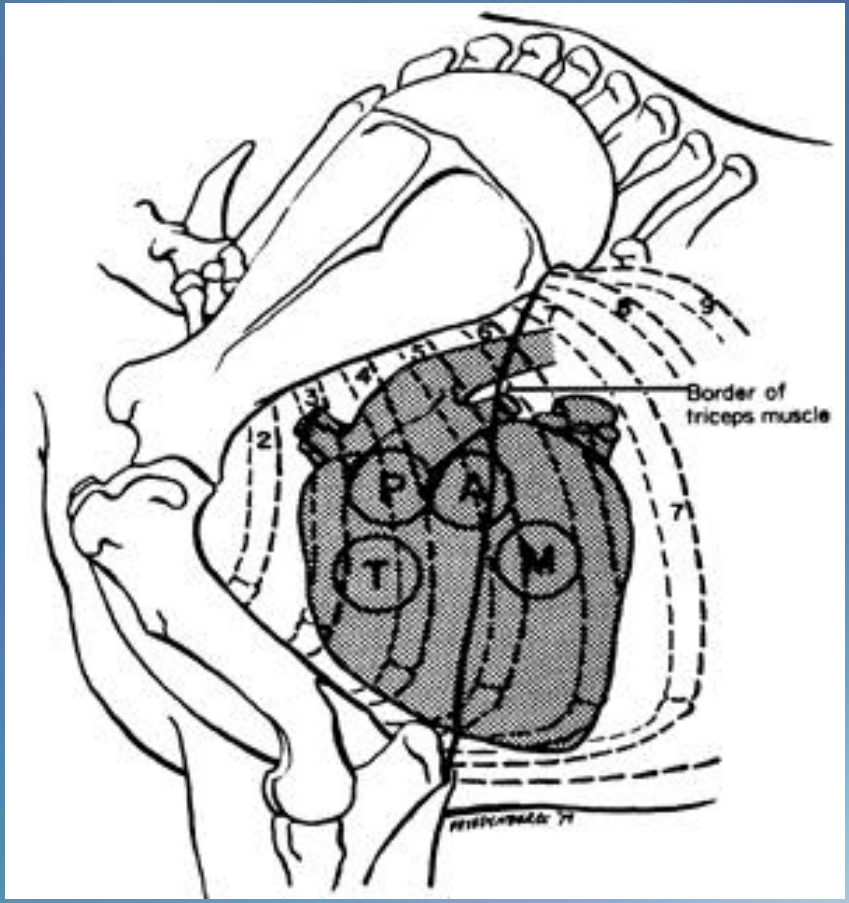


Embryonale Entwicklung des Herzens

- Sehr frühe Entwicklung, zunächst paarige Anlage in Form von zwei Endocardschläuchen, an die sich embryonale Muskelzellen anlagern
- Beim Menschen Beginn der Entwicklung eines einheitlichen Herzschlauches ab 22. Tag p.c., bald pulsierend
- Bildung von fünf primitiven Herzabschnitten, Drehung und Bildung einer Herzschleife
- Komplizierte Bildung der Herzsepten und Herzklappen
- Ausbildung der großen Gefäßstämme aus den 3. 4. und 6. Kiemenbogenarterien (der Aortenbogen entsteht z. B. aus der 4. linken Kiemenbogenarterie)

Angeborene Herzerkrankungen (1)

Differenzierung der Herzgeräusche



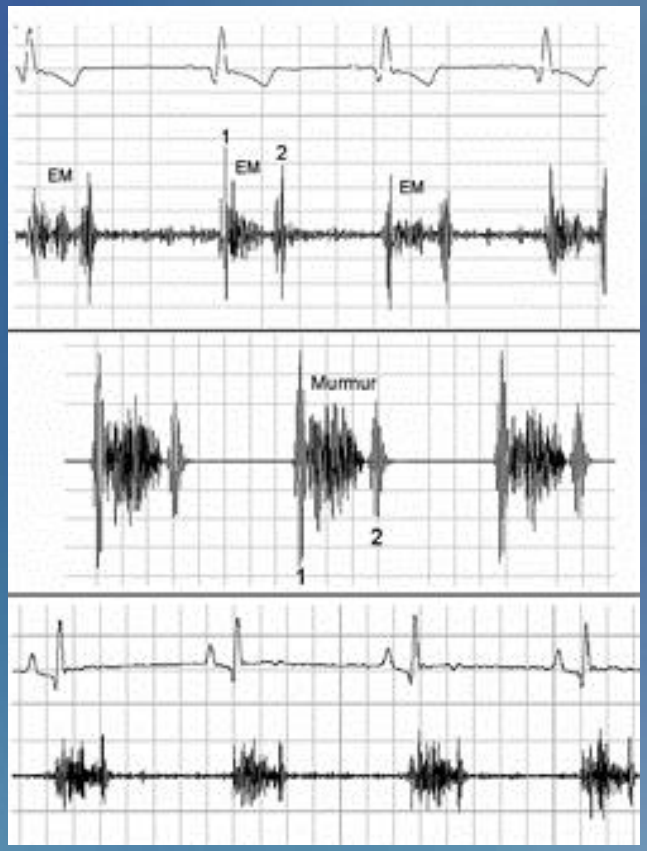
Angeborene Herzerkrankungen (2)

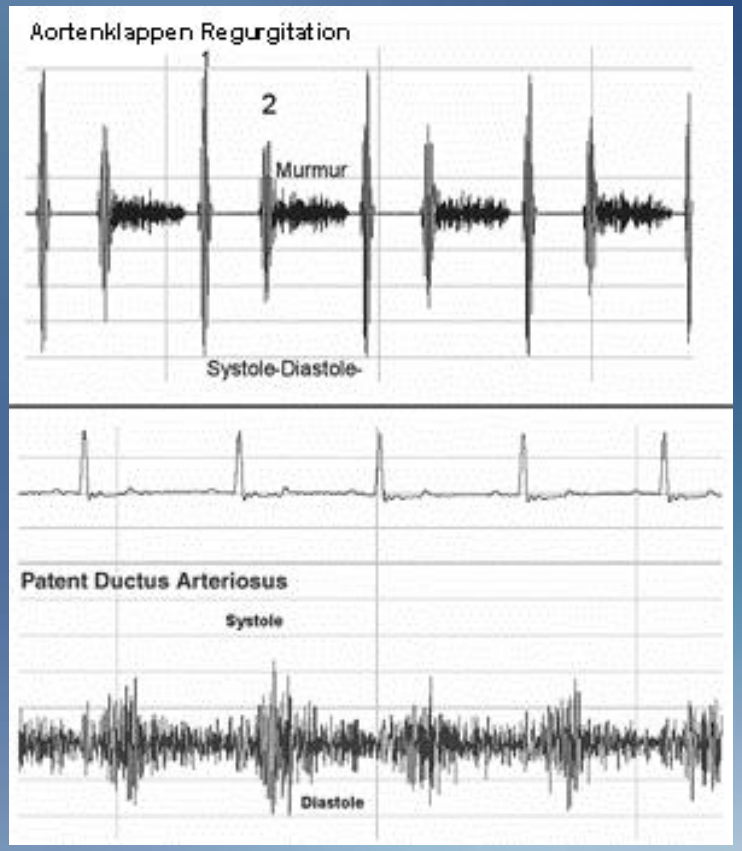
Differenzierung der Herzgeräusche

- 1. Herzton Schluß der AV-Klappen
- 2. Herzton Schluß der Semilunarklappen
- 3. (Vibration der Ventrikel) und 4. Herzton (Vorhofkontraktion) normal unhörbar
- Systolische Herzgeräusche zwischen dem ersten und 2. Herzton (Insuffizienz der AV-Klappen, Stenose der Semilunarklappen, Ventrikelseptumdefekt)
- Diastolische Herzgeräusche nach dem 2. Herzton (Insuffizienz der Semilunarklappen, Stenose der AV-Klappen, sehr selten in Tiermedizin)

Angeborene Herzerkrankungen (3)

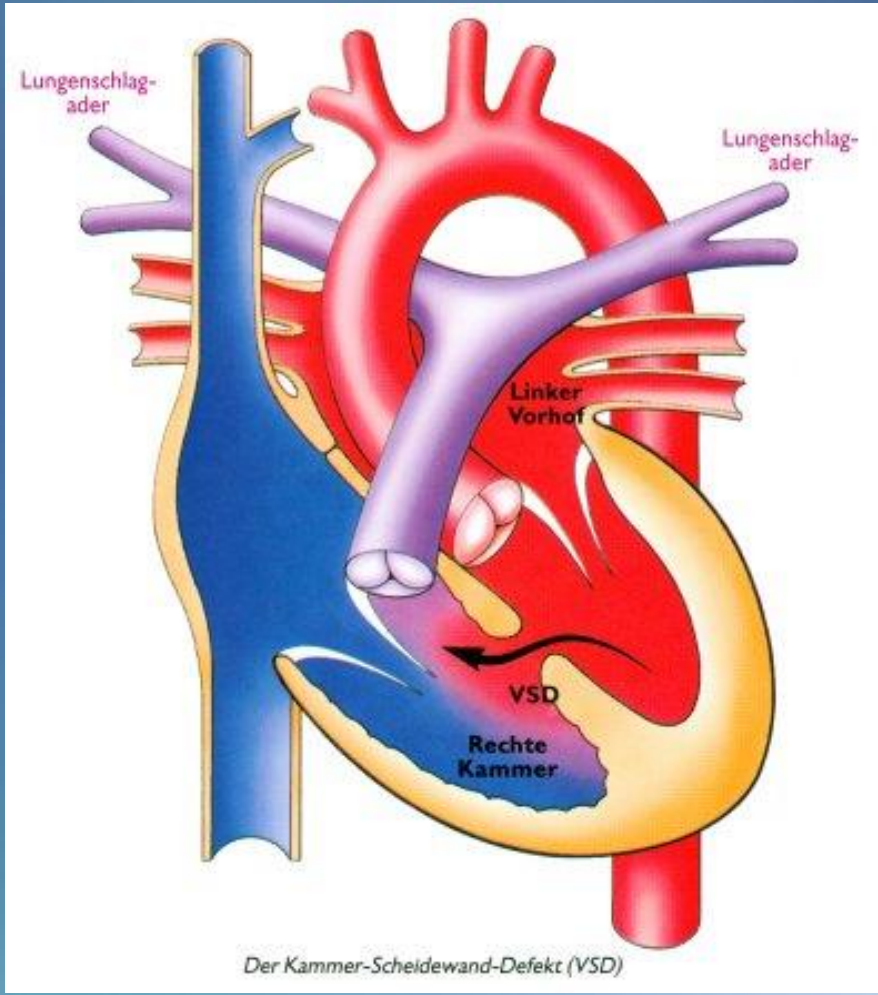
Differenzierung der Herzgeräusche





Angeborene Herzerkrankungen (4)

Ventrikelseptumdefekt



Der Kammer-Scheidewand-Defekt (VSD)

Angeborene Herzerkrankungen (5)

Ventrikelseptumdefekt

- Pathologische Verbindung zwischen den beiden Hauptkammern
- Blut aus dem linken Ventrikel fließt nicht nur in die Aorta, sondern auch in den rechten Ventrikel
- Zunächst Links-Rechts-Shunt
- Blutmenge im linken Vorhof und linker Kammer steigt, Erweiterung (Dilatation) möglich, führt zu Lungenödem und Herztod
- Durch zusätzliche Blutmenge im Lungenkreislauf Verdickung der Lungengefäße, pulmonaler Hochdruck
- Blutdruck in rechter Kammer wird größer als in linker Kammer, führt zur sogenannten Shunt-Umkehr, Mischblut im großen Kreislauf

Angeborene Herzerkrankungen (6)

Ventrikelseptumdefekt

Symptome

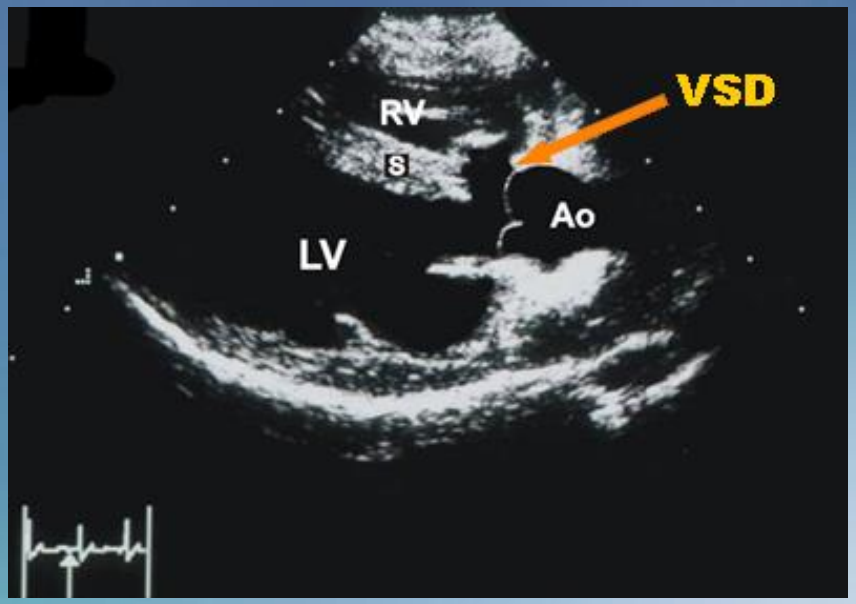
- Schnelle Ermüdung
- Atemnot (Lungenödem)
- Bei kleinen Defekten oft keine klinischen Symptome
- Systolisches Herzgeräusch
- Später Zyanose

Angeborene Herzerkrankungen (7)

Ventrikelseptumdefekt

Diagnose

- Verdacht durch Auskultation (Impfuntersuchung!)
- Röntgen (Vergrößerung des linken Herzens bei schweren Fällen)
- EKG-Veränderungen
- Herzultraschall



Angeborene Herzerkrankungen (8)

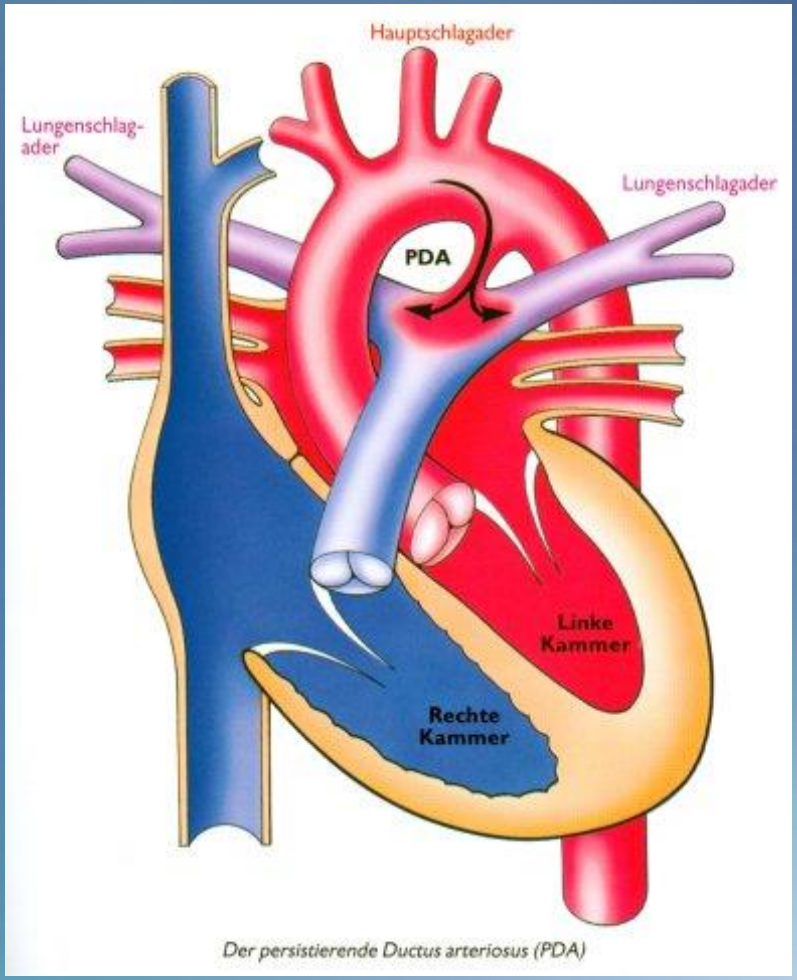
Ventrikelseptumdefekt

Therapie

- Bei kleinen Defekten keine Behandlung erforderlich
- Bei schwereren Fällen Diuretika (Entwässerungsmittel) und Nachlastsenkung durch ACE-Hemmer
- OP möglich, aber in der Tiermedizin nur von akademischem Interesse

Angeborene Herzerkrankungen (9)

Ductus arteriosus botalli persistens



Der persistierende Ductus arteriosus (PDA)

Angeborene Herzerkrankungen (10)

Ductus arteriosus botalli persistens

- Ungeborenes atmet nicht, Kurzschluß des Lungenkreislaufs von Lungenarterie zur Aorta
- Normalerweise Verschluß bei oder kurz nach Geburt
- Bei Nichtverschluß nach der Geburt Shunt-Umkehr (Links-Rechts-Shunt), Blut aus Aorta fließt in Lungenarterie
- Durch zusätzliche Blutmenge im Lungenkreislauf Verdickung der Lungengefäße, pulmonaler Hochdruck
- Blutdruck in rechter Kammer wird größer als in linker Kammer, führt zur erneuten Shunt-Umkehr (Rechts-Links-Shunt), Mischblut im großen Kreislauf, irreparabel

Angeborene Herzerkrankungen (11)

Ductus arteriosus botalli persistens

Symptome

- Zunächst symptomfrei
- Typisches Herzgeräusch (Maschinengeräusch)
- Kurzatmigkeit
- Atemnot (Lungenödem)
- Leistungsschwäche
- Später Zyanose, Ohnmachtsanfälle

Angeborene Herzerkrankungen (12)

Ductus arteriosus botalli persistens

Diagnose

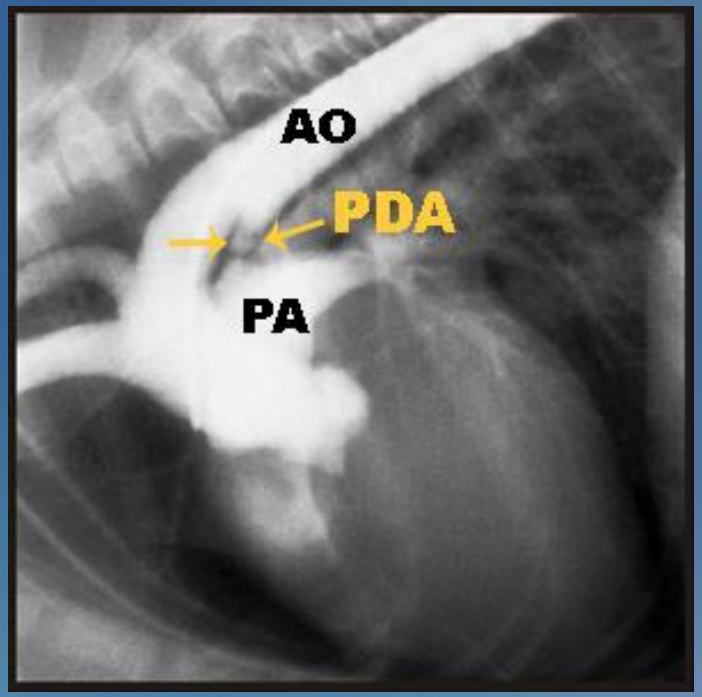
- Auskultation (Impfuntersuchung!), typisches Herzgeräusch
- Röntgen (Vergrößerung des linken Herzens bei schweren Fällen, ansonsten Kontraströntgen)
- EKG-Veränderungen
- Herzultraschall

Therapie

- Verschluß, Ligatur per Thoraxchirurgie oder neuerdings per Arterienkatheter durch Einbringen einer PDA-Coil (Spirale), die das Gefäß verschließt

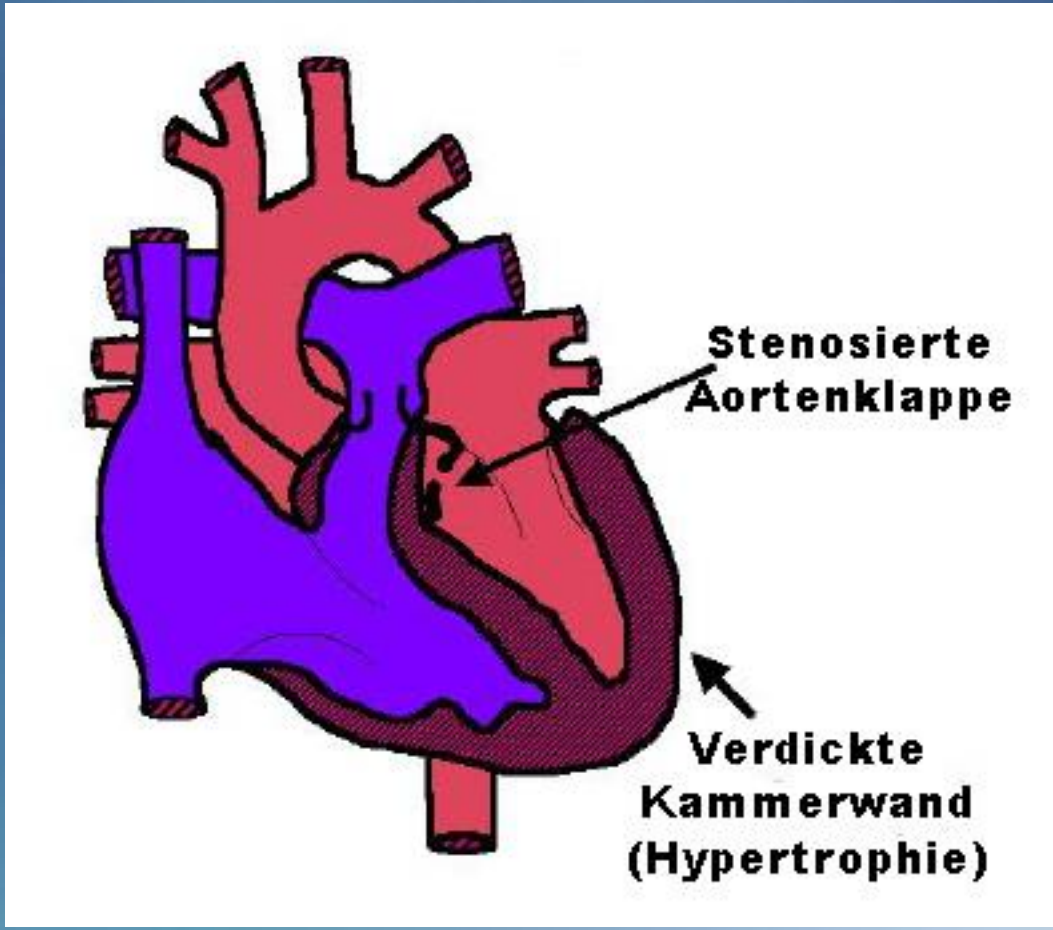
Angeborene Herzerkrankungen (13)

Ductus arteriosus botalli persistens



Angeborene Herzerkrankungen (14)

Aortenstenose



Angeborene Herzerkrankungen (15)

Aortenstenose

- Angeborene Verdickung der Semilunarklappe des linken Herzens (kann auch erworben sein durch Infektionen)
- Linkes Herz muß gegen erhöhten Widerstand arbeiten
- Führt zur Verdickung des linken Ventrikels
- Verwechselung mit HCM möglich

Angeborene Herzerkrankungen (16)

Aortenstenose

Symptome

- Zunächst symptomfrei
- systolisches Herzgeräusch
- Schnelle Ermüdung
- Atemnot (Lungenödem)
- Kollapsneigung/Ohnmachtsanfälle
- Unregelmäßiger Herzrhythmus

Angeborene Herzerkrankungen (17)

Aortenstenose

Diagnose

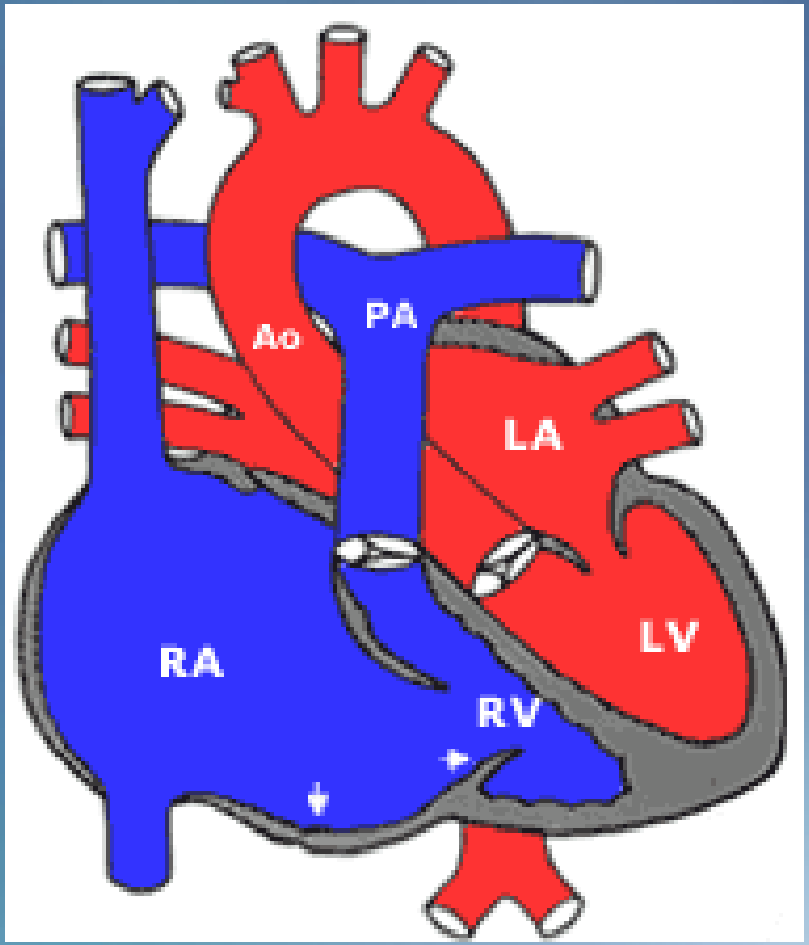
- Auskultation (Impfuntersuchung!)
- Röntgen (Vergrößerung des linken Herzens bei schweren Fällen)
- EKG-Veränderungen
- Herzultraschall

Therapie

- Beta-Blocker, um die Herzfrequenz zu senken, weniger Sauerstoffverbrauch
- Schwere Fälle führen trotzdem zum Tode

Angeborene Herzerkrankungen (18)

Dysplasien der Atrioventrikularklappen



Angeborene Herzerkrankungen (19)

Dysplasien der Atrioventrikularklappen

- Angeborene Mißbildung der rechten (Trikuspidalklappe) oder linken (Mitralklappe) Atrioventrikularklappe mit oder ohne Beteiligung der Chordae tendinae und der Papillarmuskeln, Insuffizienz
- Bei Systole fließt durch unvollständigen Klappenschluß Blut zurück in linken oder rechten Vorhof, führt zu Erweiterung (Dilatation)
- Rückstau in den Lungenkreislauf (Mitralinsuffizienz) oder in den großen Körperkreislauf (Tricuspidalinsuffizienz)

Angeborene Herzerkrankungen (20)

Dysplasien der Atrioventrikularklappen

Symptome

- Zunächst symptomfrei
- systolisches Herzgeräusch
- Atemnot (Lungenödem bei Mitralinsuffizienz)
- Bauchwassersucht (Ascites) (bei Tricuspidalinsuffizienz)

Angeborene Herzerkrankungen (21)

Dysplasien der Atrioventrikularklappen

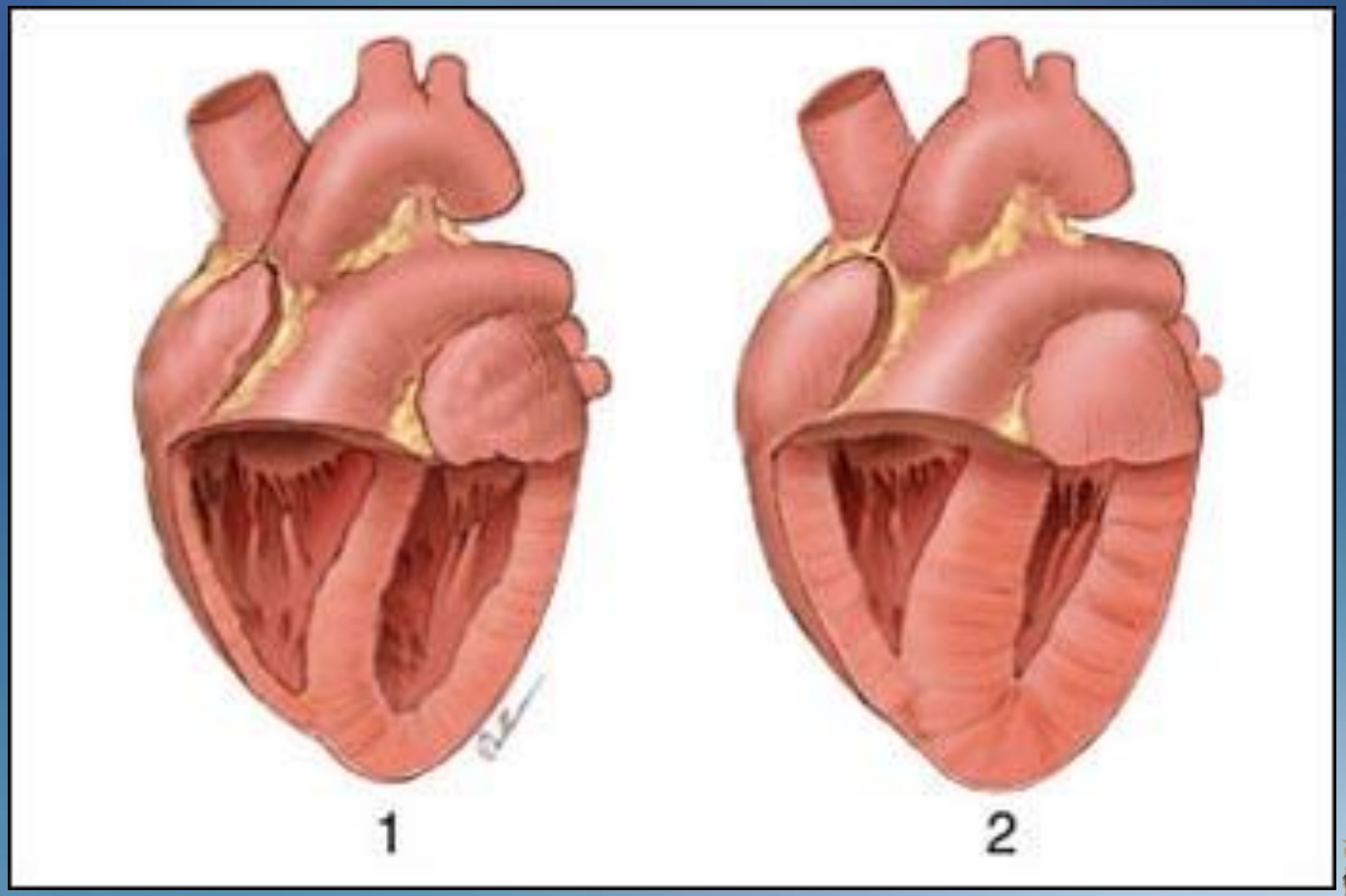
Diagnose

- Auskultation (Impfuntersuchung!)
- Später Lungenödem (bei Mitralinsuffizienz) oder Bauchwassersucht (Ascites) (bei Tricuspidalinsuffizienz)
- Röntgen (Vergrößerung des linken oder rechten Herzens bei schweren Fällen)
- EKG-Veränderungen
- Herzultraschall

Therapie

- Diuretika (Entwässerungsmittel) und Nachlastsenkung durch ACE-Hemmer
- Milde Fälle können normales Alter erreichen
- Schwere Fälle führen trotzdem zum Tode

Angeborene Herzerkrankungen (22)
Hypertrophe Cardiomyopathie (HCM)



Angeborene Herzerkrankungen (23)
Hypertrophe Cardiomyopathie (HCM)

Primäre Cardiomyopathie

- Zuerst bei Maine Coon und British Shorthair aufgetreten, mittlerweile bei nahezu allen Rassen bekannt
- Bei Maine Coon sind zwei Punktmutationen in Genen für bestimmte Herzmuskelproteine nachgewiesen, beim Menschen über 30!!!
- Erbgang autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz, erhöhter intrauteriner Fruchttod bei homozygot positiven Feten
- Diastolischer Herzfehler, linker Ventrikel kann sich immer schlechter mit Blut füllen, führt zu Herzversagen

Sekundäre oder besser konzentrische Cardiomyopathie

- Folge verschiedener Erkrankungen wie Aortenstenose, Bluthochdruck, Niereninsuffizienz, Hyperthyreose, Diabetes mellitus

Angeborene Herzerkrankungen (24)
Hypertrophe Cardiomyopathie (HCM)

Symptome

- Zunächst symptomfrei, z. T. lebenslang!!!
- Zunächst ohne Herzgeräusch, später ggf. Galopprhythmus, 3. und 4. Herzton hörbar
- Häufig bei Katern zwischen 1,5 und 2 Jahren „sudden death“ ohne vorherige Symptome
- Kätzinnen zeigen (wenn) erst später klinische Symptome (ab 4 Jahren)
- Mangelnder Appetit, vermehrtes Schlafbedürfnis
- Beschleunigte Atmung und Herzfrequenz, Hecheln
- Schmerzhafte Lähmung der Nachhand mit Kälte der Haut durch reitenden Aortenthrombus
- Lungenödem

Angeborene Herzerkrankungen (25)
Hypertrophe Cardiomyopathie (HCM)

Diagnose

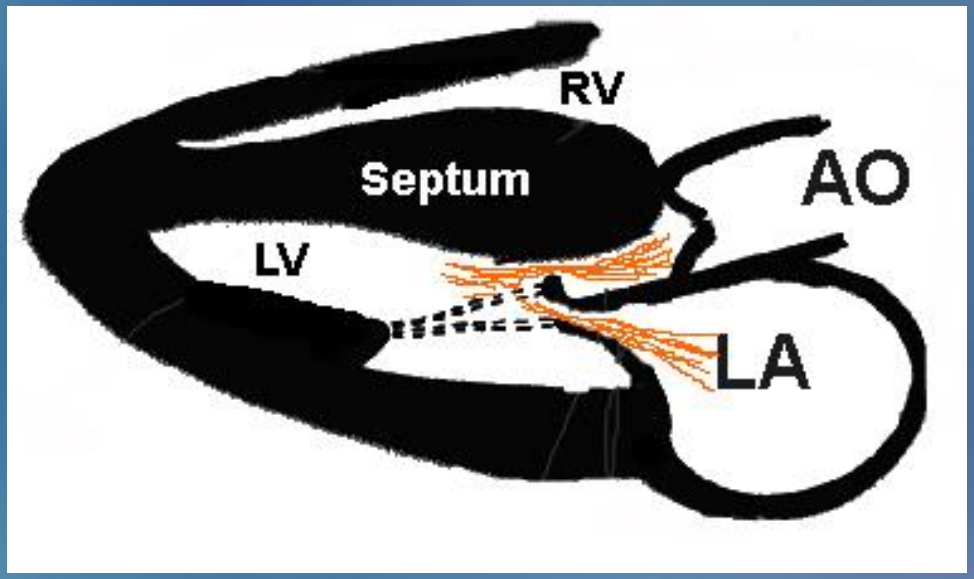
- Bei plötzlichen Todesfällen im jungen Alter ohne vorherige Symptome pathologische Untersuchung (Muskulatur des linken Ventrikels stark verdickt, relatives Herzgewicht erhöht)
- Röntgen (Vergrößerung des linken Herzens bei schweren Fällen)
- EKG-Veränderungen
- Herzultraschall (Verdickung der linken Ventrikelwand, SAM-Phänomen
- Gentest (Cave: Kann nur Mutationen anzeigen, die schon bekannt sind!!!)

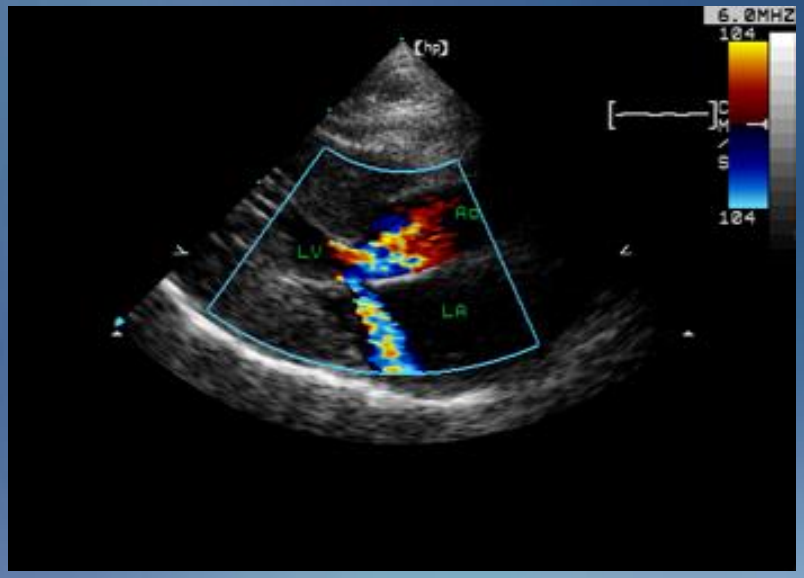
Angeborene Herzerkrankungen (26)
Hypertrophe Cardiomyopathie (HCM)

SAM = Systolic Anterior Motion der Mitralklappe

- Durch verdickte Herzwand kommt es zu Lageveränderungen der Papillarmuskeln im linken Ventrikel, über die mittels Chordae tendinae die Mitralklappensegel befestigt sind
- Die Klappensegel gelangen näher in den Bereich der Aortenklappe
- Während der Systole werden die Segel von dem in die Aorta ausströmenden Blut in die Aortenklappe gesaugt
- Ausbildung einer dynamischen Subaortenstenose mit gleichzeitiger Mitralinsuffizienz

Angeborene Herzerkrankungen (27)
Hypertrophe Cardiomyopathie (HCM)





Angeborene Herzerkrankungen (28)
Hypertrophe Cardiomyopathie (HCM)

Therapie

- Diuretika (Entwässerungsmittel), in hochgradigen Fällen Thoracozentese bei Lungenödem mit Pleuraerguß
- Beta-Blocker bei SAM
- Nachlastsenkung durch ACE-Hemmer
- Milde Fälle können normales Alter erreichen, dort ist Behandlung umstritten!
- Bei reitendem Aortenthrombus Streptokinase oder Urokinase zur Thrombolyse
- Schwere Fälle führen meist zum Tode

Angeborene Herzerkrankungen (29)
Hypertrophe Cardiomyopathie (HCM)

Zuchthygiene

- Bei nachgewiesenen Fällen von HCM in den Linien regelmäßig Herzultraschall im Abstand von einem Jahr
- Aussagekraft steigt bei Katern ab 2 Jahren und Kätzinnen ab 4 Jahren
- Cave: Es gibt selten Fälle, die bis ins hohe Alter keinen pathologischen Ultraschallbefund zeigen, die Erkrankung aber weiter vererben (unvollständige Penetranz)
- Der Schweregrad der Erkrankung eines Elterntieres gibt keinerlei Rückschüsse auf den zu erwartenden Schweregrad eines Jungtieres
- Gentest ist anzustreben!!!

Angeborene Herzerkrankungen (30)
Zusammenfassung

- Die meisten angeborenen Herzerkrankungen zeigen frühzeitig ein Herzgeräusch (Impfuntersuchung!)
- Ausnahmen z. B. HCM, persistierender rechter Aortenbogen
- Frühzeitig erkannt lassen sich einige angeborene Herzerkrankungen zumindest lindern oder sogar heilen
- Die meisten angeborenen Herzerkrankungen sind Spontanmißbildungen, d. h., sie werden nicht vererbt
- Bei der HCM ist eine aufmerksame Zuchthygiene erforderlich
- Bei Verdacht auf Herzmißbildungen gehört das Tier in die Hand eines ausgebildeten Kardiologen mit Herzultraschall (Farbdoppler)

Bildquellen: Knippers et al, Schmidt & Thews, www.medizinfo.de, Bayer HealthCare AG, Tierkardiologie LMU München

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!