

## **Populationsgenetische und echokardiografische Untersuchung zum Vorkommen des insuffizienten Mitralklappenapparates beim Cavalier-King-Charles-Spaniel**

Tobias **Hagel**, Dr. Michael **Deinert**, Prof. Dr. Ottmar **Distl**

### **Einleitung**

Die Mitral Valve Disease (MVD) oder Mitralklappenerkrankung ist eine überdurchschnittlich häufig vorkommende Herzklappenerkrankung des Cavalier-King-Charles-Spaniel. Durch den defekten Klappenapparat kommt es während der Kontraktionsphase des Herzens zum unphysiologischen Rückfluss von Blut aus der linken Haupt- in die linke Vorkammer. Die funktionelle Ursache dieser Regurgitation liegt in einem undichten Schlussmechanismus der Mitralklappe. Ein oder beide Klappenanteile imponieren durch einen Vorfall (Prolaps) in den linken Vorhof (Abb. 1). Als Mitralklappenprolaps (MVP) findet sich diese Erkrankung auch in humanmedizinischen Beschreibungen.

## **Pathogenese**

Als Synonym für die Mitral Valve Disease kann der übergeordnete Begriff der Endokardiose angesehen werden. Unter dieser krankhaften Veränderung der Herzklappen werden primär nicht entzündliche, dystrophische Läsionen genannter Lokalisation subsumiert. Fibroblastenvermehrung und mukoide Verquellung verändern die ursprüngliche Struktur der Klappe. Dies führt zu sichtbaren grauen Verfärbungen und randständigen, knotenartigen Verdickungen. Am häufigsten ist die Mitralklappe, seltener auch die Trikuspidalklappe auf der rechten Herzseite, betroffen.

Unter physiologischen Bedingungen kontrahiert sich das Herz in der Systole, um Blut in die großen Hauptgefäße auszutreiben. Über die linke Herzhälfte wird dabei sauerstoffreiches Blut an alle Körperorgane verteilt.

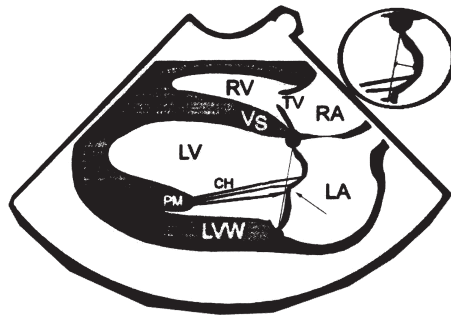
Wenn diese lebensnotwendige Versorgung wie durch einen retrograden Fluss beeinträchtigt ist, müssen Kompensationsmechanismen greifen, um alle Körperfunktionen aufrecht zu erhalten. Das Herz ist zusammen mit anderen kreislaufrelevanten Organen in der Lage auch unter widrigen Bedingungen seiner Aufgabe gerecht zu werden. Dennoch entwickelt sich zwangsläufig eine Leistungsdepression, die klinisch zu minderdurchbluteten Arealen, Wasseransammlungen in Gewebe und Lunge sowie Herzarrhythmien führt. Humanmedizinische Patienten sprechen in diesem Zusammenhang von wiederkehrenden Angstzuständen. Risse im Klappenhalteapparat oder der Kammerwand sind Ursachen für einen plötzlichen Herztod. Die klinischen Erscheinungen können durch die Gabe von Medikamenten gemildert werden, eine Heilung gibt es nicht. Beim Menschen wird lebensbedrohlichen Zuständen durch chirurgischen Klappenersatz vorgebeugt.

## **Diagnose**

Die Diagnose der progredienten MVD basiert in der klinisch inapparenten Phase vornehmlich auf Herzauskultation und Echokardiogra-

fie. Erst in fortgeschrittenem Stadium zeigen sich elektrokardiografische (EKG) und röntgenologische Veränderungen.

Das systolische Herzgeräusch an mitralklappentypischer Lokalisation kann in 6 Schweregrade eingeteilt werden und ist als charakteristisch zu bezeichnen. Als bildgebendes, nicht invasives Verfahren ermöglicht der Ultraschall (Abb. 1) mittels Vermessung eine Einschätzung des prolabierte Klappenanteils (PEDERSEN et al. 1995) sowie eine semiquantitative Beurteilung der Blutregurgitation im Doppler. EKG und Röntgenaufnahmen verifizieren den fortgeschrittenen Kompensationsmechanismus des hypertrophierten Herzens.



**Abb. 1:** Die Vermessung des Mitralklappenprolaps durch eine gedachte Verbindungslinie der beiden Klappenansatzpunkte, siehe auch Ausschnittvergrößerung oben rechts. RV, rechte Hauptkammer; RA, rechter Vorhof; TV, Trikuspidalklappe; VS, Kammerseptum; LV, linke Hauptkammer; LA, linker Vorhof; CH, Chordae tendinae; PM, Papillarmuskel; LVW, linke Kammerwand

## Stand der Forschung

Unter dem Namen der Endokardiose zählt die beschriebene Erkrankung zu den häufigsten Herzdefekten des Hundes. Rasseübergreifend betrachtet handelt es sich um eine Krankheit des älteren Hundes (> 10 Jahre). Doch weisen ETTINGER u. SUTER (1970) darauf hin, dass kleine und mittlere Rassen stärker betroffen sind.

Der Cavalier-King-Charles-Spaniel ist mit einem deutlich höheren Krankheitsrisiko als andere Rassen behaftet. Nach epidemiologi-

schen Studien der University of Edinburgh weist der „Cavalier“ ein 21-fach häufigeres Vorkommen der Mitralinsuffizienz im Vergleich zu anderen Rassen auf (DARKE 1996). Dabei kommt es früh, im Alter von 4 – 5 Jahren, zu ersten klinischen Symptomen. Das beschriebene Krankheitsbild kann sich somit in jüngeren Jahren manifestieren. Es ist geschätzt worden, dass 15 bis 20 % der Cavalier-King-Charles-Spaniel noch vor Erreichen des 10. Lebensjahres eine Mitralregurgitation entwickeln, die in spontanem Tod oder Euthanasie resultiert (PEDERSEN u. HAGGSTRÖM 2000). Übersichtsarbeiten zur Prävalenz der Erkrankung wurden in Australien (9 %), Großbritannien (31 %), Schweden (13,2 %) und den Vereinigten Staaten von Amerika (22 %) per Auskultationsscreening auf Ausstellungen durchgeführt (Tab.1). Dabei verhielt sich die Häufigkeit eines Herzgeräusches bei den Probanden altersabhängig.

Land	Prävalenz im Untersuchungsgut	Prävalenz unter Tieren > 4 Jahre
GB (DARKE 1987)	31 %	59 %
AU (MALIK et al. 1992)	9 %	25 %
USA (BEARDOW u. BUCHANAN 1993)	22 %	56 %
S (HAGGSTRÖM 1992)	13,2 %	42 %

**Tabelle 1:** Prävalenz der MVD in internationalen Studien

MALIK et al. (1992) stellten in Australien eine vergleichsweise geringe Prävalenz fest. Sie vermuteten als Ursache die Bildung einer eigenen, australischen Subpopulation mit erblich weniger prädisponierten Zuchttieren. Eine schwedische Untersuchung (SWENSON et al. 1996) belegte den erblichen Charakter des auskultatorischen Herzbefundes: Je schwerwiegender der elterliche Herzbefund war, um so gravierender war auch der Krankheitsanteil und -grad unter den Nachkommen der untersuchten Gruppe. In Zuchttempfehlungen sollen Tiere ohne Herzgeräusch erst mit 5 Jahren zur Zucht zugelassen

werden, wenn keine elterlichen Informationen in die Beurteilung mit eingehen (LUIS FUENTES 1998, SWENSON 1998).

In der Humanmedizin hat die familiäre Häufung der MVP zu Stammbaumuntersuchungen geführt, deren Ergebnisse eine autosomal dominante Vererbung vermuten lassen (DEVEREUX et al. 1992, DISSE et al. 1999). Andere Untersucher favorisieren hingegen einen polygenen Erbgang (WILCKEN 1992).

### **Forschungsvorhaben**

In Deutschland werden die Cavalier-King-Charles-Spaniel durch drei VDH anerkannte Vereine züchterisch betreut (Cavalier-King-Charles-Spaniel Club Deutschland, Internationaler Club für Cavalier-King-Charles-Spaniel e.V., Verband Deutscher Kleinhundezüchter e.V.). Die Zuchtbuchdaten dieser Vereine wurden dem Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung, Tierärztliche Hochschule Hannover, zur Verfügung gestellt.

In den vergangenen Jahren haben die Zuchtvereine der MVD in ihrer Rasse zunehmende Aufmerksamkeit gewidmet und die Züchter zu regelmäßiger Herzauskultation der Zuchttiere verpflichtet. Herzgeräusche führen zum Zuchtausschluss. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden gesondert ausgewertet.

Am 01.01.2001 ist ein zweijähriges Pilotprojekt durch Förderung der GKF und aller beteiligten Zuchtverbände gestartet worden, das im besonderen die Problematik der spezifischen, aber in jungen Jahren wenig sensitiven Herzauskultation berücksichtigt. Ein deutlicher Schwerpunkt des neuen Untersuchungsbogens liegt in der Echokardiografie. Alle Zuchttiere unterziehen sich im Alter von 24 Monaten diesem Diagnoseverfahren bei einem kleinen Kreis kardiologisch tätiger Tierärzte. Die jährliche Herzauskultation wird fortgesetzt. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse wird evaluiert. Dabei dürfte sich der Informationsgewinn im Vergleich zur herkömmlichen Auskultation bestätigen.

Um den genetischen Hintergrund der Erkrankung weiter zu beleuchten, reicht die Untersuchung einer homogenen, jungen Altersgruppe nicht aus. Aus diesem Grund werden mit Unterstützung der GKF mehrere Familien mittels Echokardiografie untersucht. Die gewonnenen Daten sollen dann einer Auswertung mittels komplexer Segregationsanalyse unterzogen werden. Dieses Verfahren eröffnet uns die Möglichkeit, weitergehende Aussagen zum mutmaßlichen Erbgang der Erkrankung zu treffen und züchterische Empfehlungen zu geben.

Tobias **Hagel**<sup>1</sup>, Dr. Michael **Deinert**<sup>2</sup>, Prof. Dr. Ottmar **Distl**<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung,  
Tierärztliche Hochschule Hannover  
Bünteweg 17p  
D-30559 Hannover
  - <sup>2</sup> Tierklinik am Sandplatz, Dr. Walla und Partner  
Ludwig-Wagner-Straße 31  
D-69168 Wiesloch
-