

Aus der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie
der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz
der Justus-Liebig-Universität Giessen

**Untersuchungen zur präoperativen Dignitätserfassung
kaniner Mammatumoren mittels
Ultraschall und Nadelbiopsie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades beim
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

Eingereicht von
CHRISTIAN MARQUARDT

Giessen 2003

Aus der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie
der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz
der Justus-Liebig-Universität Giessen

Betreuer: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Bostedt

**Untersuchungen zur präoperativen Dignitätserfassung
kaniner Mammatumoren mittels
Ultraschall und Nadelbiopsie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades beim
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

Eingereicht von
CHRISTIAN MARQUARDT
Tierarzt aus Mülheim an der Ruhr

Giessen 2003

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

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. B. Hoffmann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Bostedt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Burkhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Juli 2003

Für meine Eltern
und
Annette

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	3
2.1. Das kanine Gesäuge	3
2.1.1. Anatomie und Histologie der kaninen Milchdrüse	3
2.1.2. Ontogenese der kaninen Milchdrüse	5
2.2. Kanine Mammatumoren	5
2.2.1. Allgemeines	5
2.2.2. Epidemiologie	6
2.2.3. Ätiologie	15
2.2.4. Klassifikation	20
2.2.5. Klinik	21
2.2.6. Diagnostik	23
2.2.7. Prognostik	24
2.3. Mammasonographie	25
2.3.1. Entwicklung der Mammasonographie	25
2.3.2. Physik des Ultraschalls	26
2.3.3. Ultraschalltechnologie	28
2.3.4. Mammasonographie beim Menschen	28
2.3.5. Kanine Mammasonographie	32
2.4. Biopsie	33
2.4.1. Allgemeines	33
2.4.2. Biopsie des humanen Mammagewebes	34
2.4.3. Biopsie des kaninen Mammagewebes	34
2.5. Statistische Analyse sonographischer Merkmale	35

	Seite
3. Eigene Untersuchungen	37
3.1. Patientenkollektiv	37
3.2. Methoden	39
3.2.1. Klinische Untersuchung	39
3.2.1.1. Röntgenologische Untersuchung	40
3.2.1.2. Klinische Bewertung der Mammatumoren	40
3.2.2. Mammasonographie	42
3.2.2.1. Konzeption zur Bewertung diagnostischer Mammasonographie	42
3.2.2.2. Voruntersuchungen	45
3.2.2.3. Durchführung der Ultraschalluntersuchung	46
3.2.2.4. Auswertung der mammasonographischen Befunde	47
3.2.3. Sonographisch kontrollierte Stanzbiopsie	47
3.2.4. Synopsis	50
3.2.5. Operation	50
3.2.6. Statistische Analyse	51
4. Ergebnisse	57
4.1. Ergebnisse der pathohistologischen Differenzierung	57
4.2. Anamnestische Ergebnisse	60
4.3. Klinische Ergebnisse	60
4.3.1. Anzahl und Lokalisation der Tumoren	60
4.3.2. Größe der Mammatumoren	61
4.3.3. Klinische Dignitätseinschätzung	63
4.4. Mammasonographie	63
4.4.1. Voruntersuchungen	63
4.4.2. Ergebnisse der Hauptuntersuchung	64
4.4.3. Statistische Signifikanz der Einzelkriterien	66

	Seite
4.4.4. Bewertung der sonographischen Einzelkriterien	71
4.4.4.1. Größe	71
4.4.4.2. Form	75
4.4.4.3. Gewebebeziehung	75
4.4.4.4. Hyperreflexive Randzone	75
4.4.4.5. Anechogene Bereiche	76
4.4.4.6. Echogehalt	76
4.4.4.7. Echomuster	77
4.4.4.8. Retrotumoröses Schallverhalten	77
4.4.4.9. Randschatten	80
4.4.4.10. Aussagekraft der Mammasonographie	80
4.5. Ergebnisse der Biopsieentnahme	80
4.6. Wert der prädiktiven Aussage zur Dignität	82
5. Diskussion	85
6. Zusammenfassung	113
7. Summary	117
8. Literaturverzeichnis	121
9. Anhänge	151
Danksagung	173

Abkürzungsverzeichnis

A.	<i>Arteria</i>
Aa.	<i>Arteriae</i>
Abb.	Abbildung
AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
A.I.U.M.	American Institute for Ultrasound in Medicine
b./ben.	benigne
c	Wellengeschwindigkeit
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
f	Frequenz
Hz	Hertz
i.v.	intravenous
J	Amplitude
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz
KM	Körpermasse
<i>Ln.</i>	<i>Lymphonodus</i>
<i>Lnn.</i>	<i>Lymphonodi</i>
m./mal.	maligne
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
nm.	niedriger Malignitätsgrad
mW	Milliwatt
<i>N.</i>	<i>Nervus</i>
n	Menge der betrachteten Ereignisse
npv	negativer prädiktiver Wert
<i>Nn.</i>	<i>Nervi</i>
n.s.	nicht signifikant
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzwert
p.o.	per os
ppv	positiver prädiktiver Wert
RR	relatives Risiko
V	Volumen
<i>V.</i>	<i>Vena</i>
<i>Vv.</i>	<i>Venae</i>
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

Tumoren der Gesäugeleiste gehören nach den Hauttumoren zu den häufigsten neoplastischen Erkrankungen der Hunde und stellen für die weibliche Subpopulation die Tumorart mit der höchsten Prävalenz dar (NOLTE 2000, DOBSON *et al.* 2002). Der Anteil an malignen invasiven Tumoren ist hoch, wobei hiervon betroffene Patientinnen trotz chirurgischer Intervention oft nur kurze rezidivfreie Intervalle und Überlebenszeiten aufweisen (SIMON *et al.* 2001). Die zentrale Bedeutung dieser Erkrankung für die gynäkologische Praxis wird hieraus ersichtlich.

Eine adäquate Beratung des Halters hinsichtlich Prognose und Therapiewahl ist auf eine exakte Diagnostik auch in der präoperativen Phase angewiesen (BOSTEDT *et al.* 1995). In der Erprobung befindliche Therapieansätze wie beispielsweise die Chemo- oder Strahlentherapie stellen die behandelnden Tierärzte vor neue Aufgaben. So müssen sie in der Lage sein, dem Tierbesitzer gegenüber möglichst schnell eine Prognose zu stellen, um ihm entsprechende Entscheidungszeiträume für oder gegen adjuvante oder palliative Therapien zu ermöglichen. Im Übrigen sieht der Veterinärmediziner sich auf Grund der zum Teil bedeutenden psychosozialen Bedeutung eines Tieres für den Halter zunehmend mit der Forderung nach modernen und zuverlässigen Untersuchungsmethoden konfrontiert.

Die Mammasonographie hat sich in den letzten Jahren als ein Standardverfahren in der humanmedizinischen Brustkrebsdiagnostik etabliert (FRIEDRICH 1999). Auf Grund bestimmter anatomisch-physiologischer sowie histomorphologischer Unterschiede zwischen Mensch und Hund (OWEN 1979) empfiehlt sich eine direkte Übernahme des humanmedizinisch etablierten Verfahrens nicht. Eine solche Anwendung des bildgebenden Ultraschalls als Diagnostikum bei kaninen Mammatumoren ist zudem kaum untersucht. Die wenigen existierenden Arbeiten zu diesem Thema divergieren überdies hinsichtlich ihrer Ergebnisse über eine aussagekräftige Anwendung der Methode. (GONZALEZ *et al.* 1998, POULSEN NAUTRUP *et al.* 1998, HITZER 2000).

Es stellt sich somit die Frage, ob die Sonographie, angesichts der diametralen Aussagen über ihre Wertigkeit, ein Diagnostikum bei kaninen Mammatumoren darstellen kann. Untersuchungen, die mit aussagefähigen Probandenzahlen, standardisierten Verfahren und festgelegten, für den Hund geeigneten sonographischen Kriterien den Wert der

Sonographie als Prognostikum für die kaninen Mammatumoren unter klinischen Bedingungen validieren, existieren nicht. Folglich sind fundierte Aussagen zur Anwendbarkeit des bildgebenden Ultraschalls in diesem Kontext bis dato nicht endgültig zu treffen.

Im vorliegenden Forschungsvorhaben sollte untersucht werden, ob die Sonographie als ein nicht invasives Verfahren mit hohem Verbreitungsgrad, die präoperative Evaluation kaniner Gesäugeneoplasien verbessern kann. Für den klinischen Einsatz erscheint die Adaptation der Mammasonographie aus diagnostischer und prognostischer Sicht dringend wünschenswert. Die daraus resultierende Forderung zur Evaluation und Anpassung der Methode an die anatomischen, histologischen, und physiologischen Gegebenheiten bei der Hündin müsste über die Identifizierung hundespezifischer Abbildungskriterien sonographisch erfasster Herdbefunde des Gesäuges geschehen. Diese Bildcharakteristika könnten hinsichtlich ihrer Spezifität für die Entität einer Mammaneoplasie durch Vergleich mit dem pathohistologischen Befund sowie mit den im klinischen Kontext erstellten Dignitätseinschätzungen verglichen werden.

Ein weiteres präoperatives und minimalinvasives Verfahren, welches in der Diagnostik von Tumoren eine Verbesserung der klinischen Erfassung verspricht, ist die Nadelbiopsie. In der humanmedizinischen Diagnostik von Brustläsionen kommt der Gewebeprobeentnahme in Kombination mit der sonographischen Untersuchung eine bedeutende Stellung zu, da maligne Veränderungen hochspezifisch detektiert und ausgeschlossen werden können. Bei Mammatumoren der Hündin wird die Aussagekraft dieser Methode jedoch allgemein als unzureichend eingestuft (WURM et al. 1993, RUTTEMANN 2000, MORITZ und BAUER 2001). Ein weiteres Ziel dieser Studie war es festzustellen, ob die Kombination von sonographischer und feingeweblicher Untersuchung, welche zur Verbesserung der diagnostischen Sicherheit ultraschallgesteuert und nach einem Entnahmeplan erfolgen sollte, im Rahmen der klinischen Diagnostik eine Verbesserung der Dignitätsaussage bei kaninen Mammatumoren leisten kann.

2. Literaturübersicht

2.1. Das kanine Gesäuge

2.1.1. Anatomie und Histologie der kaninen Milchdrüse

Die Milchdrüse oder *Mamma*, die beim Fleischfresser als Gesäuge bezeichnet wird, besteht beim Hund in der Regel aus fünf (4 - 6) Paaren von Komplexen, die bilateral-symmetrisch paramedian an der ventralen Rumpfwand aufgehängt sind (HABERMEHL 1984). Sie werden von kranial nach kaudal als axillarer, thorakaler, mittlerer, abdominaler und inguinaler Mammakomplex bezeichnet (OWEN 1979). Eine weitere häufig gebrauchte Nomenklatur teilt das Gesäuge in kranialen und kaudalen thorakalen, kranialen und kaudalen abdominalen sowie den inguinalen Komplex ein (WARNER *et al.* 1976).

Die *Mamma* des Hundes ist eine modifizierte, zusammengesetzte, apokrine Schweißdrüse mit tubuloalveolärem Aufbau und besteht aus dem Milchdrüsenkörper, *Corpus mammae* sowie der Zitze, *Papilla mammae*. Der Milchdrüsenkörper setzt sich aus dem Drüsenparenchym (*Glandulae mammae*) sowie dem interparenchymatösen Bindegewebe zusammen und ist von Haut überzogen (HABERMEHL 1984).

Diese ventralen Hautpartien gewährleisten zusammen mit dem oberflächlichen und dem tiefen Blatt der äußeren Rumpffaszie (*Fascia trunci externa profunda*) in Verbindung mit lockerem Binde- und Fettgewebe die Fixation der Drüse mit der Rumpfwand. Die Mammakomplexe des Rüden sind nur anhand ihrer unscheinbaren *Papilla mammae* identifizierbar (BUDRAS und FRICKE 2000).

Histologisch besteht das Gesäuge aus epithelialen und mesenchymalen Anteilen. Epithelzellen sind zu Alveolen zusammengefasst und netzartig von kontraktilen Myoepithelzellen sowie der Basalmembran umgeben. Die Alveolen liegen im interparenchymatösen Bindegewebe. Dieses erlaubt eine Einteilung in Drüsenlappen (*Lobi glandulae mammae*) und Drüsenläppchen (*Lobuli glandulae mammae*). Aus den *Lobuli* führen die Milchgänge (*Ducti lactiferi*) heraus, welche durch ihr Konfluieren an Lumen gewinnen und schließlich in den Drüsenteil (*Pars glandularis*) der Milchzisterne

(*Sinus lactiferus*) eingehen. Jeder kanine Mammakomplex besteht aus etwa sieben bis 20 getrennten Hohlraumsystemen. Der *Sinus lactiferus* ist mit einem zweischichtigen Zylinderepithel ausgekleidet. Aus dem in der Zitze gelegenen Teil der Milchzisterne (*Pars papillaris*) treten mit kutaner Schleimhaut besetzte Zitzenkanäle (*Ducti papillaria*) aus und münden in Zitzenöffnungen (*Ostia papillaria*) an der Hautoberfläche. Die Anzahl der Zitzenkanäle und Zitzenöffnungen entspricht der Zahl der zugehörigen Zisternen. Ein muskulöses Ringfasersystem um den *Ductus papillaris* stellt den Verschluss und somit die Abgrenzung zur Hautoberfläche sicher (HABERMEHL 1984).

Bedingt durch die thorakoinguinale Lage des Gesäuges, bedarf dieses einer arteriellen Blutversorgung durch die *Rami mammarii* der *Arteria thoracica interna*, der *Arteriae intercostales*, der *Arteria epigastrica cranialis superficialis* und *caudalis superficialis* sowie der *Arteria pudenda externa* (MICHEL 1994). Die Nomenklatur der begleitenden Venen ist entsprechend, kontralaterale venöse Anastomosen kommen vor (MOULTON *et al.* 1990).

Der kraniale Abschnitt des kaninen Gesäuges ist tributäres Gebiet des *Lymphocentrum axillare* sowie des *Lymphocentrum inguinale superficiale* nach kaudal. Die Lymphe des kranialen abdominalen Komplexes fließt zum kranialen und kaudalen Lymphzentrum. GUTBERLET und RUDOLPH (1996) zeigen die möglichen Lymphgefäßanastomosen zwischen den Mammakomplexen. So bestehen ipsilateral zwischen dem kaudalen thorakalen und kranialen abdominalen Komplex kleinlumige fakultative Verbindungen. Die beiden abdominalen Komplexe kommunizieren obligat und vielfältig über Lymphgefäßanastomosen. Lymphatische Anastomosen zur kontralateralen Seite sind nicht beschrieben.

Die sensible Versorgung des Gesäuges geschieht durch die *Rami cutanei laterales* und *ventrales*, die dem *Ramus ventralis* der *Nervi intercostales* entstammen und die *Rami mammarii laterales* ans Gesäuge abgeben. Der im *Plexus brachialis* entspringende *N. thoracicus lateralis* ist an der Innervation der Gesäugehaut beteiligt. Die inguinalen Komplexe werden durch den *Nervus genitofemoralis* aus dem *Plexus lumbalis* versorgt (BÖHME 1992).

2.1.2. Ontogenese der kaninen Milchdrüse

Entwicklung und Wachstum der Milchdrüse beruhen auf hormonal-nervösen Steuerungsvorgängen, die nach der Pubertät mit dem weiblichen Geschlechtszyklus interagieren. In der Embryonalphase entwickelt sich aus der Milchlinie, einem Epidermisstreifen am Rand der Stammzone, die Milchleiste, welche sich bis in die Leistengegend erstreckt. Aus ihr gehen die Milchhügel hervor, die Vorläufer der einzelnen Komplexe. Das Milchhügelepithel bildet oberflächlich die Areolarzone, aus der sich eine Eversionszitze entwickelt. Zudem wächst das Milchhügelepithel zapfenförmig in die Tiefe und verzweigt sich ein erstes Mal. Die Zahl der Primärsprosse entspricht der Zahl der späteren Hohlraumssysteme. Die bereits bei der Geburt vorhandenen Primär- und Sekundärsprosse der Milchdrüsenanlagen beginnen mit Eintritt der Geschlechtsreife zu proliferieren und bilden in jedem weiteren Brunstzyklus neue Drüsenepithelsprosse. Die Milchdrüse erlangt ihre volle Größe und Funktion allerdings erst im Rahmen der ersten Gravidität und Laktation (HABERMEHL 1984, MICHEL und MIELKE 1994).

2.2. Kanine Mammatumoren

2.2.1. Allgemeines

Eine Geschwulst ist eine umschriebene, strukturell und funktionell abnorme Wucherung körpereigener Zellen. Das Wachstum verläuft sowohl autonom, die Proliferation entzieht sich also der Kontrolle des Makroorganismus, als auch anarchisch, daß heißt ohne Rücksicht auf den Gesamtorganismus und auf dessen Kosten.

Die kausale Genese der Tumorentstehung ist in vielen Punkten noch unklar. Es können allerdings einige endogene und exogene kanzerogene Faktoren unterschieden werden. Zu den endogenen Faktoren werden das Lebensalter sowie Rasse-, Familien-, Geschlechts- und Individualdispositionen gezählt. Chemische, physikalische oder infektiöse Noxen können als exogene Kanzerogene fungieren (WEISS und KARBE 1990).

2.2.2. Epidemiologie

Der Hund wird von den meisten Autoren übereinstimmend als das Säugetier mit der höchsten Inzidenz für Mammatumoren angesehen. Diese wird im Allgemeinen mit dem zwei- bis dreifachen des Inzidenzwertes beim Menschen angegeben (DORN *et al.* 1968, MOULTON *et al.* 1990). Darüber hinaus muss jedoch festgestellt werden, dass epidemiologische Daten zu diesem Thema teilweise sehr unterschiedlich ausfallen beziehungsweise durch die Wahl der Darstellung der Ergebnisse nicht zur besseren Vergleichbarkeit beitragen. In Bezug auf den Anteil der Gesäugetumoren am gesamten Tumorgeschehen dieser Spezies reihen MOULTON *et al.* (1990) sie nach den Neoplasien der Haut ein. MANN *et al.* (1984) sowie WALTER und SCHWEGLER (1992) fanden Mammatumoren nach Neoplasien des hämatopoetischen Systems als zweithäufigste kanine Tumorerkrankung im Sektionsgut. FIDLER und BRODEY (1967b) geben einen Anteil von 25% an allen Tumoren des Hundes bezogen auf die Gesamtpopulation (inklusive männlicher Tiere) an, während MITCHELL *et al.* (1974) hierfür nur 11% findet. ALLEN *et al.* (1986) bezieht diese Häufigkeit nur auf die weibliche Population und beziffert den Anteil der Mammatumoren an den gesamten Tumorerkrankungen mit 52% entsprechend höher. Lediglich auf die weibliche Hundepopulation bezogen sind Neoplasien der *Mamma* demzufolge die häufigste Tumorart dieses Kollektivs (NOLTE 2000). Eine neue Untersuchung hingegen sieht die kaninen Mammatumoren nach Haut- und gastrointestinalen Tumoren erst als dritthäufigste Tumorgruppe in der Gesamtpopulation (DOBSON *et al.* 2002).

Angaben zur Inzidenz sind selten zu finden. Ein Hauptproblem bei der Bestimmung dieses Anteils der Neuerkrankungen in einer Population sind die fehlenden Zensusdaten. Die Tatsache, dass gerade die Größe „Population“ kaum quantifizierbar war und ist, erschwert die Berechnung der Inzidenz. Wenn die Neuerkrankungsquote angegeben ist, so wurde im Allgemeinen von Sektionsgut, Klinikpatienten, Versicherungsstatistiken oder Finanzamtmeldungen ausgegangen (WALTER *et al.* 1991). Nur wenige Originalarbeiten können breitangelegte Erfassungen der Gesamtpopulation zu Grunde legen. Die am häufigsten zitierte Arbeit in diesem Zusammenhang ist mit Abstand die von DORN und Mitarbeitern (1968), in welcher eine umfangreiche Vergleichsstudie zwischen kaninen, felines und humanen Tumorerkrankungen in zwei kalifornischen Regierungsbezirken

unternommen wurde. In einem Zeitraum von drei Jahren wurden hier Tumorerkrankungen aus 65 Tierarztpraxen erfasst und mit der relativ genau bekannten Gesamtpopulation der entsprechenden Counties verglichen. Von den 5647 gemeldeten Tumorerkrankungen stellten 648 Fälle Gesäugeneoplasien dar. Diese Arbeit gibt die rohe Mammatumorinzidenz mit jährlich 198,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Hunden an. Die rohe Inzidenz ist die Zahl aller Neuerkrankungen pro 100.000 der untersuchten Population in einem bestimmten Zeitraum ohne Berücksichtigung der Alters- oder Rasseverteilung und somit die einfachste epidemiologische Maßzahl zur Beschreibung jährlicher Fallzahlen. Die von DORN *et al.* (1968) mitgeteilte Inzidenz erscheint als Referenzwert für den europäischen Raum zu niedrig. Die letzte größere deutsche Studie zu diesem Thema stammt von SIMON *et al.* aus dem Jahre 1996. Die Autoren untersuchten retrospektiv die Inzidenz kaniner Mammatumoren. Als Referenzpopulation diente das Patientengut eines Dreijahreszeitraums der Klinik für kleine Haustiere Hannover (n = 23.584). Mammatumoren traten mit einem Anteil von 41,6% der Fälle als häufigste neoplastische Erkrankung der Hündin in Erscheinung. Die rohe Inzidenz ergibt sich hier mit 3500 Neuerkrankungen pro 100.000. Diese Angaben stimmen nahezu mit den 1992 von WALTER *et al.* gefundenen 3,7% Neuerkrankungen überein und wurden mit 3,5% exakt von WEY (1999) im Rahmen einer Dissertation bestätigt. Zur Zeit sollte also zumindest für den mitteleuropäischen Raum davon ausgegangen werden, dass jährlich etwa 35 von 1000 Hündinnen neu an Mammatumoren erkranken.

Die aktuellsten Arbeiten zum Thema Mammatumorinzidenz geben folgende epidemiologische Datenlage wieder. MOE (2001) untersuchte Häufigkeit und Auftreten kaniner Mammatumoren in vier norwegischen Regierungsbezirken. Anhand 14.401 histologisch bestätigter Gesäugeneoplasien und den Zensusdaten des norwegischen Tumorregisters teilte der Autor eine rohe Inzidenz für den Anteil maligner Mammatumoren von 53,3% mit. Für die Boxer wurde die rassespezifische Inzidenz, bei einem mittleren Erkrankungsalter von 7,9 Jahren, mit einem Wert von 35,47 Neuerkrankungen pro 1000 Hündinnen beziffert, was den Inzidenzwerten der deutschen Hündinnenpopulation bei geringerem durchschnittlichen Erkrankungsalter entspricht. Für die Rassen Bichon Frise und Berner Sennenhund wurden bei einem durchschnittlichen Alter von 8,8 Jahren Inzidenzen von 17,96 beziehungsweise nur 3,87 pro 1000 Hündinnen gefunden. Die letztgenannten Rassen waren also offenbar weniger anfällig für diese Tumorart. Die Wahl

der spezifisch untersuchten Rassen, die wenig repräsentativ für die deutsche Situation erscheinen, lässt zwar einige epidemiologische Fragen offen, kann aber verwertbare Anhaltspunkte geben.

Die aktuellste Arbeit zum Thema Tumorinzidenz beim Hund stammt aus Großbritannien. DOBSON *et al.* (2002) legten ihren Erhebungen 130.684 bei Versicherungen gemeldete Hunde als Bezugspopulation zu Grunde. In dieser Untersuchung liegen die Mammatumoren mit 205 Neuerkrankungen pro 100.000 Fällen erst hinter den Haut- und Gastrointestinaltumoren. Der Wert dieser Aussage bedarf der Diskussion, angesichts der Tatsache, dass die Statistik den Versicherungsfall Mammatumor und nicht die tatsächliche Anzahl der Gesäugeneoplasien berücksichtigte. Auch die starke Überrepräsentation junger Tiere am Kollektiv versicherter Hunde muss bei der geringen gefundenen Mammatumorinzidenz und trotz Abgleich der Fallzahlen mit Standardpopulationsdaten kritisch bedacht werden.

Die Angaben zum Anteil der malignen Entartungen an den Mammatumoren stellen sich ebenfalls uneinheitlich dar, was nach BRODEY *et al.* (1983) vor allem an der Vielzahl der verwendeten Klassifizierungssysteme liegt. Während MOULTON *et al.* (1986) den Anteil maligner Tumoren mit 10% angibt, wird er von BRODEY *et al.* (1983) mit 20 - 40% und von PRIESTER *et al.* (1979) mit 57,2% beziffert. Regelmäßig über 60% maligne Neoplasien finden sich in pathologischen Erhebungen, was mit einer gehäuften Einsendung klinisch bösartig erscheinender Geschwülste zusammenhängen kann (DAHME *et al.* 1958, NERURKAR *et al.* 1989). Der von SIMON *et al.* (1996) gefundene Anteil der malignen Entartungen von 75,6% erscheint hoch, wobei eine gesonderte Betrachtung der Prozesse mit niedrigem Malignitätsgrad nicht vorgenommen wurde, als histologisches Referenzsystem lag die WHO-Klassifikation von 1974 zu Grunde. Ein Drittel der Mammatumorträgerinnen verstarb innerhalb eines Jahres an den direkten Folgen der Erkrankung. Aus dieser unbefriedigenden postoperativen Überlebenszeit, die aus der hohen Rezidivierungs- und Metastasierungsfrequenz resultierte, leiteten die Autoren die Forderung nach adjuvanten Therapieansätzen, wie etwa die Chemotherapie, ab.

Es besteht in der Literatur Einigkeit darüber, dass Mammatumoren als Altersleiden der Hündin anzusehen sind (BOSTEDT und TAMMER 1995, NOLTE 2000). MITCHELL (1974) und WALTHER (1991) beschreiben eine von Jahr zu Jahr zunehmende Inzidenz für Mammatumoren. Dieser Anstieg der Tumorfrequenz wird von RUTTEMAN (2000) mit

der gestiegenen Lebenserwartung und der damit einhergehenden steigenden Tumorsuszeptibilität der Hunde in Europa erklärt. Die Erkrankung tritt in der Regel erst ab dem fünften Lebensjahr mit steigender Inzidenz auf (ANDERSON und JARRET 1966, FERGUSON 1985, MOULTON 1990, ETTINGER 1993). Einigen Autoren zufolge zeigen zehnjährige bis elfjährige Hündinnen die maximale Erkrankungshäufigkeit (FIEDLER und BRODEY 1967, FANTON und WITHROW 1981, BRODEY *et al.* 1983, FRESE *et al.* 1989). Es ist jedoch zu bedenken, dass es sich hierbei um Daten handelt, die zur Tumorzinzenz der Gesamtpopulation nicht korreliert sind. Die Tatsache des geringeren Anteils der Hündinnen über zwölf Jahren an der Gesamtpopulation wurde also nicht berücksichtigt. Die Aussage, sieben- bis zwölfjährige Hündinnen trügen das höchste Erkrankungsrisiko, ist somit nicht zu stützen. Tatsächlich muss von einem streng alterskorreliert steigenden Erkrankungsrisiko ausgegangen werden (BOSTEDT *et al.* 1995). Allgemein fanden Angaben zur betroffenen Altersgruppe bei den einzelnen Autoren unterschiedliche Darstellungen, da zum Teil verschieden große und somit schwer vergleichbare Zeitintervalle zur Einteilung der untersuchten Kollektive gewählt wurden. Zudem nennen einige Arbeiten Medianwerte, andere Arbeitsgruppen verwenden zur Charakterisierung der Altersverteilung den Mittelwert mit Standardabweichung.

Neben dieser Häufung der Tumorfälle bei alternden Hündinnen werden auch Rassedispositionen diskutiert. Hierzu finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. DORN *et al.* (1968), SCHNEIDER (1970) und KURZMAN *et al.* (1986) geben ein höheres Risiko für eine Erkrankung bei reinrassigen Hunden an. Andere Autoren sehen vor allem kleinwüchsige Rassen disponiert (WEY *et al.* 1999, GOTTWALD 1998, KURZMAN *et al.* 1986), oder können keinen Anhaltspunkt für bestimmte rassedeterminierte Prädispositionen erkennen (MULLIGAN 1975). MOE (2001) findet den Boxer stark repräsentiert, während Bichon Frise und Berner Sennenhund offenbar ein geringes Mammatumorrisiko tragen. Zumindest im Fall der Berner Sennenhunde muss allerdings auf die niedrige durchschnittliche Lebensspanne dieser Rasse als möglicher protektiver Faktor verwiesen werden, eine entsprechende Disposition der Kleinrassen erklärt sich entsprechend durch höhere Lebenserwartung. Die Tabelle 1 versucht einen Überblick über die wichtigsten epidemiologischen Daten und deren Quellen zu geben.

Die postoperative Überlebenszeit ist eine wichtige epidemiologische Kenngröße zur Bewertung angewandeter Therapien. In Tabelle 2 sind die in der Literatur zu findenden Survival-Intervalle aufgeführt. Sie differieren in der Wahl der untersuchten Zeiträume und

konsekutiv in den gefundenen Überlebenszeiten zum Teil deutlich. Während bei ÜBERREITER (1968) nur 3,8% der Patientinnen im ersten, auf die Operation folgenden Jahr verstarben, fand beispielsweise die Arbeitsgruppe um SCHNEIDER *et al.* (1969), dass 60,2% der Hündinnen weniger als ein Jahr überlebten. Letzteres erklärt sich allerdings aus der Tatsache, dass SCHNEIDER *et al.* lediglich Trägerinnen von Adenokarzinomen und malignen Mammamischtumoren in ihre retrospektive Untersuchung miteinbezogen hatten. Anhand von 89 histologisch als maligne identifizierten Mammatumoren, wurden Patientendaten betreffend Kastration, Östrus, Pseudogravidität, Geburten, Fruchtbarkeit und postoperativer Überlebenszeit erhoben und statistisch bewertet. Eine der resultierenden Hauptaussagen dieser Untersuchung war die Feststellung, dass das relative Risiko im Verhältnis zu nicht kastrierten Hündinnen bei juvenil ovariohysterektomierten Tieren nur 0,5% betrug. Das relative Risiko lag nach einbeziehungsweise zweimaligem Östrus im Verhältnis bereits bei 8% und 26%. Kastration nach der zweiten Läufigkeit hatte keinen protektiven Effekt hinsichtlich der Inzidenz von Gesäugeneoplasien. Das bedeutet, dass juvenil kastrierte Hündinnen nur mit einem minimalen Mammatumorrisiko behaftet sind. Es bedeutet nicht, dass 8% oder 26% der nicht kastrierten Hündinnen einen Mammatumor entwickeln, was bedauerlicherweise immer wieder falsch zitiert wird, sondern dass das relative Risiko nur 8% im Vergleich zu unkastrierten Hündinnen (relatives Risiko: 100%) beträgt. Das tatsächliche Risiko läge bei einer angenommenen Inzidenz von 1,89 / 1000 Hündinnen bei 0,2% für nicht kastrierte Tiere, bei 0,016% und 0,001% für Hündinnen die vor der zweiten beziehungsweise der ersten Läufigkeit kastriert worden sind (STOLLA 2002).

Die Vergleichbarkeit der Diagnosen kaniner Gesäugeneoplasien mit daraus resultierenden Aussagen hinsichtlich Epidemiologie, Ätiologie, Prognose und Therapie, kann nur auf einer einheitlichen Klassifizierung von Tumoren gründen (REINACHER 2001).

Tabelle 1.: Übersicht zu den in der Literatur angegebenen epidemiologischen Daten.

Autor	Jahr	Anzahl der Tumoren in Studie	Anteil der Mammatumoren an kaninen Neoplasien in %	Anteil maligner Befunde bei Mammatumoren in %	Inzidenz*	Maximal betroffene Altersgruppe	Häufig betroffene Rassen***
ALLEN	1986	75	52	48	X	X	X
BOSTEDT et al.	1995	175	X	54	X	± 9,5 Jahre	X
BOSTOCK	1975	X	X	X	X	9 - 10 Jahre	X
BRODEY	1983	X	42	52	105**	X	Jagdhunde
COTCHIN et al.	1958	424	X	43,8	X	9 - 10 Jahre	Spaniel
DAHME et al.	1958	300	X	73,7	X	± 10 Jahre	Dackel (r)
DOBSON et al.	2002	2546	14**	26	205**	X	X
DORN et al.	1968	4842	41,7	64	198.8	10 - 11 Jahre	Rassehunde
FIDLER et al.	1967	161	25**	52,7	2613°	9 - 12 Jahre	Mischling
HAMPE et al.	1974	800	X	40	X	X	X
HELLMEN et al.	1993	202	X	68	X	± 9,3 Jahre	X
KÄLIN et al.	1985	212	X	72	X	8,3- 9,4 Jahre	X
KURZMAN et al.	1986	268	X	X	X	9 - 10 Jahre	Rassehunde
MITCHELL	1974	6754	22**	X	5219°	± 8,8 Jahre	Pudel
MOE	2001	14401	53,3	X	387 – 3550°	± 8,8 Jahre	Boxer
MOULTON	1986	356	X	10	X	10 - 14 Jahre	X
MULLIGAN	1975	120	14**	98	X	8 - 15 Jahre	keine

Autor	Jahr	Anzahl der Tumoren in Studie	Anteil der Mammatumoren an kaninen Neoplasien in %	Anteil maligner Befunde bei Mammatumoren in %	Inzidenz*	Maximal betroffene Altersgruppe	Häufig betroffene Rassen***
NERURKAR et al.	1989	52	X	73	X	X	X
PRIESTER et al.	1979	9602	21,6**	57,2	X	10 - 14 Jahre	Jagdhd. (r)
SCHNEIDER	1970	460	X	X	X	7 - 11 Jahre	Rassehunde
SIMON et al.	1996	382	41,6	75,6	3500°	8 - 12 Jahre	Mischling, Dackel
SANDERSLEBEN	1959	414	X	26,6	X	8 - 11 Jahre	Dackel (r)
WALTER et al.	1992	7369	25,1**	X	3790°	X	X
WEY et al.	1999	75	X	82,7	3500°	± 9,7 Jahre	Terrier, Dackel (r)

* Angaben in Mammatumoren pro 100.000

** bezogen auf die Gesamtpopulation

*** mit (r) gekennzeichnete Rassen geben Häufigkeiten relativ zu einer definierten Population an

° lediglich auf eine weibliche Population bezogener Wert

°° Angaben für die einzelnen Rasseinzidenzen

x keine Angabe

Vergleichbare epidemiologische Daten waren in den letzten Jahren auch deswegen schwer zu erheben, weil unterschiedliche histologische Einteilungen zur Anwendung kamen (DAHME und WEISS 1958, JABARA 1960b, HAMPE und MISDORP 1974, ELSE und HANNANT 1979, GILBERTSON *et al.* 1983, GUTBERLET 1994).

Seit 1999 ist die neue WHO-Nomenklatur zur histologischen Klassifizierung kaniner und feliner Mammatumoren verfügbar. Im Auftrag der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und in Zusammenarbeit mit dem *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) wurden die Gesäugeneoplasien von Hund und Katze zum Zwecke der besseren epidemiologischen Vergleichbarkeit und so weit als möglich in Übereinstimmung mit dem WHO-Schema für humane Mammatumoren systematisiert (Histological Classification of Mammary Tumors of the Dog and Cat, Second series, Vol. VII, Washington D.C., 1999, World Health Organization, Armed Forces Institute of Pathology).

Diese Nomenklatur fand zur Beschreibung der im vorliegenden Projekt untersuchten Tumoren Anwendung.

Kanine Mammatumoren werden seit den 70er Jahren auf Grund vergleichbarer Inzidenz und ähnlicher histologischer und biologischer Gegebenheiten als Tiermodell für den Brustkrebs des Menschen diskutiert (SCHNEIDER 1970, STRANDBERG *et al.* 1974, OWEN 1979). Aktuelle Untersuchungen belegen auch zunehmend die molekularbiologische Eignung dieses Tiermodells (VAN GARDEREN 2002, DORE 2003). Um die beiden Spezies hinsichtlich ihrer Prognosen, also der durchschnittlichen postoperativen Überlebenszeiten, zu vergleichen, gibt es Umrechnungsformeln, die das jeweilige Alter zueinander in Relation setzen (SCHNEIDER 1970). Die in der Literatur beschriebenen Survival-Intervalle beim Hund differieren jedoch zum Teil deutlich. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Literaturangaben zum Thema postoperative Überlebenszeiten.

Der Anteil der beim Rüden gefundenen Zubildungen der Mamma wird bei den meisten Autoren zwischen einem und zwei Prozent gesehen (DORN *et al.* 1968, JABARA *et al.* 1969, SIMON *et al.* 1996), wobei die Tumorinzidenz bei Rüden mit östrogenproduzierenden Sertolizelltumoren stark ansteigt (OWEN 1979).

Tabelle 2.: Übersicht über die beschriebenen Mortalitätsraten und postoperativen Überlebenszeiten bei kaninen Mammatumoren

Autor	Jahr	Anzahl der Tumoren in der Studie (n=)	Anzahl der Todesfälle (n=)	Anteil der Todesfälle in %	postoperative Überlebenszeit
ALLEN u. MAHAFFEY	1989	63	14	22	< 1 Jahr
BOSTEDT u. TAMMER	1995	175	60 90	34,3 51,4	< 1 Jahr < 2 Jahre
BOSTOCK	1975			51 72	< 1 Jahr < 2 Jahre
ELSE u. HANNANT	1979	226	75 136	33 60	< 1 Jahr < 3 Jahre
FIDLER et al.	1967	56	27	48	4 – 8 Monate
KARAYANNOPOULOU	1990	89	44	49	< 2 Jahre
MISDORP u. HART	1979	253	115	45,5	< 2 Jahre
HELLMEN et al.	1993	202	53	26,2	< 2 Jahre
KÄLIN et al.	1985	212	80	37,7	< 2 Jahre
MAC EWEN et al.	1985	144	52	36,1	< 2 Jahre
MOULTON et al.	1986	72	54	75	10 Monate
SCHNEIDER et al.	1969	93	56	60,2	< 1 Jahr
SIMON et al.	1996	67	22	32,8	< 1 Jahr
ÜBERREITER et al.	1968	374	14 25 5	3,8 6,7 1,3	< 1 Jahr 1-2 Jahre 2-3 Jahre
WEY et al.	1999	75	8	32,8	4,8 Monate

2.2.3. Ätiologie

Die Ursachen für das Auftreten von Mammatumoren sind nicht vollständig geklärt (NOLTE 2000), es ist jedoch von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen (FERGUSON *et al.* 1985). Der besonderen endokrinen Situation der Hündin wird ein Einfluss auf die Tumorinzidenz zugeschrieben, da lange Östrogen-, Progesteron- und Prolaktinphasen dominieren (BOSTEDT 1990). Auf einen bedeutenden hormonellen Einfluss an der Genese kaniner Mammatumoren weist die Tatsache hin, dass nach SCHNEIDER *et al.* (1969) juvenil einer Ovar- oder Ovariohysterektomie unterzogene Tiere im Vergleich zu den unkastrierten Hündinnen nur mit einem relativen Risiko von 0,5% Mammatumoren entwickeln. Diese Ergebnisse werden von DORN *et al.* (1968) und MORRIS *et al.* (1998) aber nur zum Teil bestätigt.

ANDERSON und JARRET (1966) beobachteten eine temporäre Rückbildung von Tumoren nach Kastration. JABARA (1960), YAMAGAMI *et al.* (1996) und MORRIS *et al.* (1998) konnten den Effekt einer späten Ovariohysterektomie auf Mammatumoren nicht bestätigen, sie führen eine Abnahme des Tumorumfangs im Einzelfall auf die Regression von hyperplastischem Gewebe zurück.

Die Einflüsse von regelmäßiger *Lactatio sine graviditate* oder vorausgegangener Gravidität konnten nach Auswertung retrospektiver Erhebungen als die Tumorgenese kaum beeinflussende Faktoren bewertet werden (OWEN 1979, BOSTEDT *et al.* 1995, PEREZ ALENZA *et al.* 2000).

Die Zunahme der Tumorstärke nach hormoneller Laktationsunterdrückung ist dagegen hinreichend anerkannt (GILES 1978, RUTTEMAN 1990, ZANNINOVIC *et al.* 1994).

Es bestehen also deutliche Hinweise auf eine Beteiligung der Geschlechtshormone am Mammatumorgeschehen der Hündin. Die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren in neoplastischem Mammagewebe der Hündin wird seit Mitte der 70er Jahre beschrieben (MONSON *et al.* 1977). RUTTEMANN *et al.* (1986 und 1988) führten vergleichende Rezeptorbestimmungen von unverändertem und entartetem kaninen Gesäugeparenchym durch. SARTIN *et al.* (1992) bestimmten diese zytosolischen Hormonrezeptoren von 18 malignen Tumoren. Es stellten sich elf von 18 Neoplasien als positiv für mindestens einen der Rezeptortypen heraus. Nach Vergleich mit der postoperativen Überlebenszeit waren dieser Studie zufolge diejenigen Tumoren, die

Östrogenrezeptoren alleine oder in Kombination mit Progesteronrezeptoren exprimierten, mit der günstigsten Prognose assoziiert.

DONNAY (1995) verglich die Östrogen- und Progesteronrezeptorkonzentration in unverändertem und neoplastischem Gewebe und konnte für beide Rezeptoren eine höhere Expression im Tumorgewebe nachweisen. Der Rezeptorstatus der benignen und gut differenzierten malignen Tumoren konnte als zyklusabhängig, also funktionell nicht modifiziert dargestellt werden. Stark entdifferenzierte Neoplasien zeigten abnehmende Konzentrationen der Rezeptoren, was einer hormonellen Desensitivierung entspricht. Metastasen von Mammatumoren tragen im Allgemeinen keine Östrogen- und Progesteronrezeptoren (MAC EWEN *et al.* 1982, SARTIN *et al.* 1992).

Im unveränderten Mammagewebe liegt jedoch bereits eine hohe Dichte der Östrogen- und Progesteronrezeptoren vor. Hier kommt es als Folge der verlängerten Phasen mit hohen Hormonspiegeln zu speziesspezifischen proliferativen Veränderungen im Drüsenparenchym. Eine Entartung der Proliferationsvorgänge ist, im Sinne einer vom Hormon- und Rezeptorstatus abhängigen chronischen Tumorentstehung, denkbar (SARTIN 1992). Es muss dabei von einer Initiierung der präneoplastischen Transformation im Pubertätszeitraum ausgegangen werden, verursacht durch die intensiven Umbauprozesse der Mamma beim Eintritt der Geschlechtsreife. In dieser Phase entstehende hyperplastische Zellnester werden von WARNER (1976) als bereits präneoplastisch verändert eingestuft. Die Wirkung der Geschlechtshormone wird primär aber nicht im Sinne einer Tumorentstehung verstanden. Sowohl Östrogen als auch Progesteron passieren die Zellmembran per Diffusion und gehen reversible Bindungen mit zytosolischen Rezeptoren ein. Die Interaktion mit dem Liganden führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors, die von einer Dissoziation des Chaperons (Schutzgruppe) begleitet wird. Die in den Zellkern transportierten Hormon-Rezeptor-Komplexe dimerisieren und können nun an Hormon-Responsive-Elemente (HRE) der DNA binden, wodurch Genaktivierungen und letztendlich der biologisch-biochemische Effekt bewirkt wird (STRYER 1996). Östrogene bewirken während der Mammogenese eine Proliferation der Milchgänge. Im Metöstrus induziert das dominierende Progesteron die physiologischen Prozesse an Milchgang- und Alveolarepithel (CONCANNON 1986). Diesen proliferativen Wirkungen muss eine tumorpromovierende Funktion beigemessen werden. Genetisch vorbelastete oder anderweitig geschädigte Zellen können eine präneoplastische Transformation durchlaufen und werden mit zunehmender Dauer des

hormonell-proliferativen Einflusses der Geschlechtshormone mit ansteigender Wahrscheinlichkeit tumorös entarten (BAST 2000). Dieser Mechanismus könnte die positive Korrelation von Alter und Inzidenz bei kaninen Mammatumoren beschreiben.

Einen weiteren lokalen Einfluss, den Progesterone am Mammagewebe entfalten, haben VAN GARDEREN *et al.* (2001 und 2002) beschrieben. Zunächst konnte die Gruppe zeigen, dass es unter Progesteroneinfluss zur extrapituitären Bildung von Wachstumshormon (GH) im Mammagewebe kommt, wo es offenbar eine auto- und / oder parakrine Stimulation des Gesäugeepithels bewirkt (VAN GARDEREN *et al.* 2001). Im darauffolgenden Jahr gelang es, den Wachstumshormonrezeptor in gesundem und neoplastisch verändertem Mammagewebe sowie seine zentrale Bedeutung für die progesteronabhängigen Proliferationsprozesse der Epithelzellen nachzuweisen. Bei der molekularbiologischen Analyse der GH-Rezeptortranskripte mittels RT-PCR fanden sich Hinweise darauf, dass das primäre Transkript neben dem normalen Plasmamembranrezeptor durch alternative Prozessierung noch weitere wachstumshormonbindende Proteine kodiert. Diese besitzen wahrscheinlich die Hormonbindungsstelle, nicht aber Transmembrandomäne und Zytoplasmaanteile. Aus offenbar regulativen Gründen wird Wachstumshormon gebunden, die Signalkaskade aber nicht eingeleitet. Diese putativen, alternativ gesplizeten Proteine ließen sich in malignem kaninen Mammatumorgewebe nur in stark reduzierten Konzentrationen nachweisen, wodurch lokal gebildetes Wachstumshormon einen stärkeren Effekt am Gesäugeepithel entfalten könnte (VAN GARDEREN *et al.* 2002).

Der Einfluss des Prolaktins auf die Entstehung von kaninen Gesäugeneoplasien ist wenig untersucht (WEY 1998).

Doch auch nicht-hormonelle biochemische Mechanismen spielen im Rahmen der Kanzerogenese eine Rolle. DORE gelang 2003 erstmalig der Nachweis von Cyclooxygenase 2 in neoplastischem Mammagewebe. Die Aktivität dieses im gesunden Gesäugeparenchym nicht nachweisbaren Enzyms des Arachidonsäurestoffwechsels wird mit einer Vielzahl humaner Krebserkrankungen in Verbindung gebracht. Der Einsatz von unspezifischen Cyclooxygenasehemmern, die in der Humanmedizin bereits als Panacea diskutiert werden (VAINIO 2001), könnten auch für die Therapie kaniner Mammatumoren von Wert sein.

Neben den tumorpromovierenden Wirkungen der Geschlechtshormone werden virale, ernährungsbedingte und genetische Faktoren (MANN 1984) sowie allgemein gesteigerte Umweltbelastung (BOSTEDT *et al.* 1995) als eigentlich tumorinitiierende Noxen diskutiert.

So konnten in einigen Karzinomen Retrovirus-assoziierte A-Partikel nachgewiesen werden, ein Kausalitätsbeweis liegt bisher jedoch nicht vor (HELLMEN 1992), da ein virales Agens, entsprechend dem bei Nagetieren Gesäugeneoplasien induzierende Mouse Mammary Tumour Virus, MMTV (LYONS 1965, KAADEN 2002), für den Hund noch nicht identifiziert ist.

Der Zusammenhang zwischen hohem Fettverbrauch respektive Fettsucht und dem Auftreten von Mammatumoren ist bei Mensch und Nager bekannt und inzwischen von PEREZ ALENZA *et al.* (1998) auch für den Hund nachgewiesen. SONNENSCHNEIN (1991) untersuchte 131 Mammatumorträger auf eventuelle Gemeinsamkeiten zwischen körperlicher Konformation und Auftreten der Geschwulst. Hier konnte dargestellt werden, dass frühkastrierte Hündinnen, die zum Zeitpunkt der Operation (zwischen dem neunten und zwölften Monat) schlank waren, ein um 99%, reduziertes Mammatumorrisiko trugen. Das Erkrankungsrisiko für nicht kastrierte Hündinnen mit entsprechender Konformation zum Kastrationstermin sank um 40%.

Genetische Dispositionen für Mammatumoren sind beim Menschen nachgewiesen und von entscheidender Bedeutung hinsichtlich des drastisch erhöhten Erkrankungsrisikos und der daraus resultierenden Forderung nach intensiver diagnostischer Überwachung. Der Zusammenhang zwischen Genetik und Mammatumorhäufigkeit beim Hund ist noch nicht endgültig erbracht. Die analogen genetischen Sequenzen zu den humanen Tumorsuppressorgenen BRCA 1 und 2, die für die Mehrzahl der hereditären Mammakarzinome des Menschen verantwortlich sind, wurden für den Hund jedoch lokalisiert. Ihre Genprodukte sind derzeit Gegenstand der Forschung (OCHIAI *et al.* 2001). Von besonderer Bedeutung scheint auch die Mutation des Tumorsuppressorgens p53 zu sein, dessen Genprodukt die Integrität des Zellzyklus gewährleistet (RUTTEMAN 2000). Einer Überexpression des Onkogens c-erbB-2 und seinem Produkt (Hormonrezeptor) wird ebenfalls ein Einfluss auf die Genese von kaninen Mammatumoren zugeschrieben (AHERN 1996, CHU *et al.* 1998).

Weniger Beachtung fand bei den Untersuchungen zu tumorinitiierenden Faktoren bislang die Frage, ob Umweltbedingungen einen Einfluss auf die Entstehung von kaninen Gesäugeneoplasien nehmen könnten. BOSTEDT und TAMMER gingen dieser Frage 1995 in einer Erhebung nach. In einer retrospektiven Kasuistik konnten hier von 178 Tumorpatientinnen Rezidivraten, postoperative Überlebenszeiten und anamnestiche Parameter mit der Dignitätsverteilung der Neoplasien korreliert werden. In der Stadt lebende Hündinnen zeigten einen tendenziell höheren Anteil an bösartigen Tumoren als eine vergleichbare Population aus ländlichen Räumen. Postoperative Überlebenszeiten und Tumordignität konnten ebenfalls als signifikant korreliert dargestellt werden. Die höhere Umweltbelastung der zweitgenannten Gruppe wurde als mögliche Ursache hierfür angeführt.

Man geht heute davon aus, dass diese Vielzahl an tumorinitiierenden und tumorpromovierenden Faktoren zeitlebens zur Transformation von Körperzellen führt. Die Tatsache, dass durch Infektion oder Chemotherapie immunsupprimierte Patienten häufiger an malignen Entartungen erkranken als immunkompetente Vergleichsprobanden unterstreicht die Bedeutung, die dem Immunsystem bei der Bekämpfung neoplastischer Prozesse zukommt (NEIGER 2000). Träger der Immunabwehr auch gegen Tumoren sind die Leukozyten. Zur Phagozytose befähigte weisse Blutzellen können Tumorzellen oder Zelldetritus aufnehmen und tumorspezifische Peptidsequenzen (Epitope) über Haupt-histokompatibilitätskomplexe (Major Histocompatibility Complex, MHC) präsentieren. Bestimmte T_{Helfer}-Zellen, B-Zellen und zytotoxische T-Lymphozyten erkennen das ihnen von der antigenpräsentierenden Zelle gezeigte Proteinspektrum der transformierten Zelle als „fremd“. Die T_{Helfer}-Zellen aktivieren daraufhin per Zytokinausschüttung die Makrophagen zur effektiveren Phagozytose von Tumorzellen, die B-Zellen zur Bildung spezifischer Antikörper und die zytotoxischen T-Zellen zur MHC-Klasse I restringierten Erkennung und Lyse der entarteten Zellen.

Die wichtigen natürlichen Killerzellen (NK) übernehmen die lytische Aktivität gegen die Tumorzellen, wenn diese keine Oberflächenexpression von MHC-Molekülen mehr zeigen, was bei malignen Tumoren häufig der Fall ist und somit den zytotoxischen T-Zellen keine Erkennungsstruktur mehr zur Verfügung steht (JANEWAY *et al.* 2002). Die Gesamtheit der Immunzellen, die sich im Tumor befinden, wird mit dem Begriff tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL) zusammengefasst (YAKIREVICH *et al.* 1999). In jedem Fall sind Zellen

des Immunsystems Teil der klinisch erfassbaren Tumormasse und damit auch von gewisser Relevanz für das sonographische oder histologische Bild (RIDOLFI *et al.* 2003).

2.2.4. Klassifikation

Die klassische Einteilung der Tumoren basiert auf ihrer Histogenese und erfolgt in epitheliale, mesenchymale und gemischte Tumoren sowie in Neoplasien der pigmentbildenden Zellen und des Nervensystems, dysontogenetische und embryonale Tumoren (REINACHER 2001). Die eindeutige Einteilung von Tumoren hinsichtlich ihrer Dignität in benigne, also nicht metastasierende, und maligne, zur Metastasierung befähigte Tumoren ist in Fällen mit undeutlicher Abgrenzung zwischen Tumor und Bindegewebe (Pseudoinfiltration), oder bei mäßigen bis starken Zellatypien jedoch schwierig. Entsprechende Blastome können als malignitätsverdächtig (RUTTEMAN 2000) beziehungsweise als Tumoren mit niedrigem Malignitätsgrad (MISDORP 1999) eingestuft werden.

Das *Grading* ([*engl.*] klassifizieren, sortieren) ist eine histologische Gradeinteilung von Neoplasien. Sie trägt der Abhängigkeit der Malignität vom histologischen Entdifferenzierungsgrad Rechnung. Die Abstufungen reichen von hoch differenziert bis undifferenziert. Es wird beispielsweise einem schlecht differenzierten, also im Allgemeinen hochmalignen Tumor ein *high grade* zuerkannt.

Unter der Schirmherrschaft der Weltgesundheitsorganisation (WHO) haben MISDORP (1999) sowie das *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) die neue histologische WHO-Klassifikation der Mammatumoren von Hund und Katze herausgegeben. Tabelle 3 gibt diese Klassifikation wieder. Mit ihr ist eine Grundlage für die einheitliche Evaluation von kaninen Mammatumoren gegeben.

Die Einteilung in klinische Stadien, das *Staging* ([*engl.*] einstufen), welches die Tumorausbreitung im Körper des Patienten beschreibt, gewinnt auch in der Veterinärmedizin zunehmend an Bedeutung (SIMON *et al.* 2001). Hierbei erfolgt eine klinische Evaluation nach dem TNM-System. Berücksichtigt werden die lokalen Befunde Größe und Verschiebbarkeit des Tumors »T«, der Zustand der regionalen Lymphknoten (Nodus) »N« und das eventuelle Vorliegen von (Fern-) Metastasen »M«.

2.2.5. Klinik

Die klinischen Erscheinungsformen kaniner Mammatumoren sind vielgestaltig. Sie können einzeln oder multipel auftreten. In der Mehrzahl der Fälle kommt es jedoch zur Ausbildung multipler Primärtumoren mit unterschiedlichem histologischen Ursprung und verschiedenen Dignitäten (BRODEY 1983, HITZER 2000).

Knoten mit einem Durchmesser von unter 0,5 cm treten bereits im Verlauf zyklischer Gesäugereaktionen auf. Sie werden als proliferative Prozesse angesehen, die sich spontan zurückbilden können (NOLTE 2000). Der Zeitpunkt, ab welchem diese knotigen Veränderungen als operationswürdig angesehen werden, variiert. Eindeutige Hinweise auf klinische Kriterien, die eine Notwendigkeit zur chirurgischen Intervention anzeigen, sind jedoch kaum zu finden. Auch die empfohlenen Operationsmethoden reichen von der Nodulektomie in bestimmten Fällen (NOLTE 2000) bis zur Totalmammektomie als universelles Standardverfahren (RUTTEMAN 2000).

Palpatorisch variieren die Befunde von weich-fluktuierend bis derb-knotig. Begleitende Entzündungsanzeichen werden nicht selten gefunden, Ulzeration wird im Allgemeinen als Malignitätshinweis gewertet, ebenso die erschwerte Verschieblichkeit der Zubildung gegen Haut oder Unterlage (RUTTEMAN 2000).

Mammatumoren können Größen von 20 cm und mehr im maximalen Diameter annehmen. Volumina von über 500 cm³ sind nicht selten, wobei die Tumorgröße nicht zwangsläufig mit der Dignität korreliert ist (RUTTEMAN 2000, SIMON *et al.* 2001). In diesen Fällen geht vom Tumor häufig eine deutliche Beeinträchtigung der Bewegungsabläufe des Tieres aus. Die Lokalisation der Mammatumoren erstreckt sich auf alle Drüsenkomplexe, wobei die abdominalen und inguinalen Einheiten am häufigsten betroffen sind (HUGGINS und MOULDER 1944, FERGUSON 1985). Etwa 66% aller Mammatumoren befinden sich in den beiden kaudalen Drüsenkomplexen, was offenbar mit ihrem höheren Parenchymvolumen zusammenhängt (MAC EVEN und WITHROW 1989).

Tab. 3: WHO-Klassifizierung der Mammatumoren von Hund und Katze (MISDORP 1999)

1 Malignant Tumors

- 1.1 Noninfiltrating (in situ) carcinoma
- 1.2 Complex carcinoma
- 1.3 Simple carcinoma
 - 1.3.1 Tubulopapillary carcinoma
 - 1.3.2 Solid carcinoma
 - 1.3.3 Anaplastic carcinoma
- 1.4 Special types of carcinomas
 - 1.4.1 Spindle cell carcinoma
 - 1.4.2 Squamous cell carcinoma
 - 1.4.3 Mucinous carcinoma
 - 1.4.4 Lipid-rich carcinoma
- 1.5 Sarcoma
 - 1.5.1 Fibrosarcoma
 - 1.5.2 Osteosarcoma
 - 1.5.3 Other sarcomas
- 1.6 Carcinosarcoma
- 1.7 Carcinoma or sarcoma in benign tumor

2 Benign Tumors

- 2.1 Adenoma
 - 2.1.1 Simple adenoma
 - 2.1.2 Complex adenoma
 - 2.1.3 Basaloid adenoma
- 2.2 Fibroadenoma
 - 2.2.1 Low-cellularity fibroadenoma
 - 2.2.2 High-cellularity fibroadenoma
- 2.3 Benign mixed tumor
- 2.4 Duct papilloma

3 Unclassified Tumors**4 Mammary Hyperplasias/Dysplasias**

- 4.1 Ductal hyperplasia
- 4.2 Lobular hyperplasia
 - 4.2.1 Epithelial hyperplasia
 - 4.2.2 Adenosis
- 4.3 Cysts
- 4.4 Duct ectasia
- 4.5 Focal fibrosis (fibrosclerosis)
- 4.6 Gynecomastia

ZANINOVIC und SIMCIC (1994) zufolge sind in kranialen Komplexen gelegene Zubildungen im Durchschnitt kleiner und meist benignen beziehungsweise nicht neoplastischen Charakters.

2.2.6. Diagnostik

Bei der speziellen Mammatumoruntersuchung wurden zunächst der adspektorische und palpatorische Gesäugezustand erfasst und protokolliert. Adspektorisch sind Anzahl, Größe und Lokalisation der Tumoren beurteilt worden. Das Vorliegen von Ulzerationen oder Begleitmastitiden ist ebenfalls adspektorisch zu erfassen, da es von prognostischem Wert sein kann (NOLTE 2000, RUTTEMAN 2000).

Die optisch erfassbaren Parameter werden mit den aussagekräftigen Palpationsergebnissen präzisiert. Die Anzahl der Tumoren ist exakt festzulegen, die adspektorisch nicht auffälligen Veränderungen sind ebenfalls zu protokollieren. Die Verschieblichkeit gegenüber dem umliegenden Gewebe und Lymphangiosis carcinomatosa sind ein wichtiger palpatorisch zu bestimmender Malignitätshinweis (HELLMEN 1993, RUTTEMAN 2000). Besonderes Augenmerk gebührt dem Zustand der regionalen Lymphzentren, auch wenn ein Einfluss von Lymphknotenmetastasen auf die Überlebenszeit kontrovers diskutiert wird (KURZMAN 1986). Der Status des *Lymphocentrum axillare* sowie des *Lymphocentrum inguinale superficiale* ist palpatorisch gründlich zu erarbeiten. Die übergeordneten lymphatische Regionen können ebenfalls von Metastasen betroffen sein. Die *Lymphonodi praescapulares* sind dem regionalen kranialen Lymphzentrum nachgeschaltet und deshalb zu untersuchen. Nach kaudal sind die *Lnn. inguinales profundi* und *Lnn. iliaci mediales* als nächste gefährdet. Sie sind unter Umständen einer digitalen rektalen Palpation zugänglich (NOLTE 2000). Klinischer Hinweis auf eine Metastasierung in die inguinalen Lymphknoten kann eine Ödembildung an den Hintergliedmaßen sein (RUTTEMAN 2000). Als etablierte weiterführende Methode ist das Röntgen zu nennen, mit dessen Hilfe eine Fernmetastasierung in die Lunge und andere Organe erfasst werden kann. Eine zuverlässige Diagnostik verlangt mindestens eine laterolaterale Aufnahme von rechter und linker Seitenlage (NOLTE 2000). Bei Verdacht auf anderweitige Fernmetastasierung ist zusätzliche röntgenologische und

sonographische Diagnostik angezeigt (SIMON 2001), wobei Leber und Skelettsystem als Hauptlokalisationen für Mammatumormetastasen nach der Lunge und den regionären Lymphknoten besonders zu bedenken sind (NOLTE 2000). WEY (1998) wies darauf hin, dass auf Grund von Mechanismen, bei denen Tumorzellen die Lunge ohne Implantation durchlaufen („by-passing“), ein negativer Lungenbefund nicht in jedem Fall auf Metastasenfreiheit schließen lässt.

Der Einsatz der Röntgentechnik zur diagnostischen Beurteilung einer Zubildung des Hundegesäuges ist auf Grund der anatomischen und histopathologischen Besonderheiten, vor allem durch fehlende Mikrokalzifizierung veränderter Bereiche, nicht so aussagekräftig wie die entsprechenden mammographischen Untersuchungen in der Humanmedizin (OWEN 1979, RUTTEMAN 2000).

Die Mammasonographie als zweites physikalisches Verfahren zur weiterführenden Untersuchung kaniner Mammatumoren ist zur Darstellung des Primärtumors nicht etabliert. POULSEN NAUTRUP (1998) und auch HITZER (2000) sahen keine aussagekräftige Anwendungsmöglichkeit dieser Methode bei Gesäugeneoplasien der Hündin. GONZALEZ legte 1998 die bislang einzige vorläufige Studie zur Dignitätserfassung kaniner Mammatumoren mittels Ultraschall vor.

Labordiagnostisch ist ein operationsfähiger Zustand mindestens über ein großes Blutbild und Blutgasmessungen abzusichern (NOLTE 2000). Eine Leukozytose kann den klinischen Verdacht einer Mastitis erhärten, die vor dem chirurgischen Eingriff zu behandeln wäre, um einen operationsfähigen Zustand herbeizuführen (BONATH 1991, JUNG 2002).

Aus den Befunden der aufgeführten Untersuchungen resultiert das klinische Staging nach dem TNM-Schema. Dem Patienten wird ein klinischer Grad der Erkrankung von I-IV zugewiesen, der eine Orientierung bezüglich einer Aussage zu Prognose und Therapie erlaubt (SIMON 2001).

2.2.7. Prognostik

Die Prognose hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab und ist dadurch variabel. Wichtige Faktoren sind einerseits der histologische Typ und Differenzierungsgrad (PEREZ ALENZA

2000), Größe und Invasivität des Tumors andererseits. Zudem ist eine Beteiligung der Lymphknoten und das Vorliegen von Fernmetastasen, also der klinische Grad, entscheidend (SIMON 1996). Klinische Parameter, die allgemein als Hinweis auf ein bösartiges Geschehen gewertet werden, sind Entzündungsanzeichen und eine schnelle Größenzunahme der Umfangsvermehrung. Die Verschieblichkeit gegenüber der Haut oder der muskulären Unterlage kann wichtige Hinweise auf ein eventuell infiltratives Wachstum erbringen (KASUMI und SAKUMA 1994). Eine diagnostizierte Rezidivierung ist ein deutlicher Hinweis auf Bösartigkeit. Bei nachgewiesener Metastasierung ist *per definitionem* die Wucherung als maligne identifiziert (SIMON 2001).

BOSTEDT *et al.* konnten 1995 die postoperative Überlebenszeit und die Rezidivbildungsrate als eng mit der Tumordignität korrelierte Parameter darstellen. Die Fachgruppe Onkologie der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG) konnte erweiternd den Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und klinischem Stadium zeigen. Die Korrelation zwischen Überlebenszeit und histologischem Grad des Tumors wurde ebenfalls nachgewiesen (KURZMAN 1986). Die Notwendigkeit frühzeitiger Diagnostik und Therapie wird hieraus ersichtlich (SIMON 2001).

2.3. Mammasonographie

2.3.1. Entwicklung der Mammasonographie

Unter Sonographie wird im deutschen Sprachraum die Darstellung von biologischen und medizinischen Strukturen mit der Hilfe von Schallwellen im Hochfrequenzbereich verstanden. Die technisch-physikalischen Voraussetzungen hierfür legte das Ehepaar CURIE mit der Entdeckung des piezoelektrischen Effekts, der das Phänomen der Schwingungserzeugung durch die Induktion elektrischer Wechselspannung an bestimmten Kristallen sowie die entsprechende reziproke Transformation von Schwingungen in Sinusspannungen beschreibt (CURIE und CURIE 1880). Mit dem „Ultrasonascope“ gelang FRENCH *et al.* 1950 erstmals die sonographische Darstellung eines Gehirntumors in Amplitudenform. 1952 waren WILD und REID in der Lage per Ultraschall maligne Tumoren und gesundes Gewebe zu differenzieren. HOWRY und BLISS veröffentlichten

ebenfalls 1952 ihre Arbeiten über die Darstellung von Weichteilstrukturen und 1956 konnten HOWRY *et al.* Karzinome der Brust sonographisch diagnostizieren. Die sonographische Unterscheidung von malignen und benignen Mammatumoren der Frau gelang erstmalig in den 70er Jahren (KOBAYASHI *et al.* 1974, KOBAYASHI 1977, JELLINS *et al.* 1977). Auf dieser Grundlage schloss sich eine Vielzahl von Untersuchungen der sonographischen Differenzierungskriterien von humanen Mammatumoren an (KASUMI *et al.* 1982, HARPER *et al.* 1983, JACKSON *et al.* 1986). Die Messung des tumorassoziierten Blutflusses per Farbdopplersonographie wurde von BLOHMER (1995) und DELORME (1996) in die humanmedizinische Diagnostik eingeführt. Darüber hinaus erlaubt nach MERZ (1995) die Entwicklung der 3-D-Ultraschalltechnik die gezielte Erfassung von Tumorumfängen. HERNANDEZ (1998) verbesserte durch Anwendung der doppelt-echographischen Projektion die Erfassung von Tiefe und Kontur der Mammatumoren.

2.3.2 Physik des Ultraschalls

Schall bezeichnet die hörbare Schwingung eines Mediums, verursacht durch zeitliche und räumliche Änderung der Massendichte oder durch Schwingung von Materie um eine Ruhelage, die sich in ihm als Dichteveränderungen wellenförmig ausbreiten. Das Maß für diese periodische Zu- und Abnahme der Teilchendichte ist die Wellenlänge (λ), die sich umgekehrt proportional zur Frequenz (f), den Schwingungen pro Zeiteinheit, verhält.

$$\lambda = c / f \quad \text{oder} \quad c = \lambda \cdot f$$

(λ : Wellenlänge; f : Frequenz; c : Ausbreitungsgeschwindigkeit der Welle)

Die maximale Auslenkung der Welle wird als Amplitude J bezeichnet, sie ist Ausdruck der Schallintensität (BREUER 1996).

Ultraschall bezeichnet Frequenzen von 20 Tausend bis 100 Million Schwingungen pro Sekunde (20 kHz bis 100 MHz), also oberhalb des menschlichen Hörbereichs. Der im Bereich der bildgebenden Sonographie verwendete Frequenzbereich liegt heute zwischen 1 und 20 MHz (FRIEDRICH 1999).

Die Gesetze der Akustik mit ihren Aussagen über Intensität, Geschwindigkeit, Widerstand, Reflexion, Transmission, Brechung, Beugung, Streuung und Absorption von Schallwellen haben entsprechende Geltung in biologischen Geweben. Grundvoraussetzung für das Erstellen eines sonographischen Bildes ist die Reflexion, das winkelabhängige Zurückwerfen von Schallwellen an akustischen Grenzflächen, hervorgerufen durch Dichteunterschiede zwischen Gewebestrukturen. Die Dichte ist direkt proportional zum Widerstand (Impedanz) des Gewebes. Hohe Impedanzunterschiede bedeuten eine hohe Reflexion und geringe Transmission (Weiterleitung) des Schalls (POULSEN NAUTRUP und TOBIAS 1999).

Eine Reflexion an Grenzflächen, die sich auf die Schallquelle hinbewegen, bewirkt eine Frequenzerhöhung der zurückgeworfenen Wellen, sich entfernende Reflektoren werfen eine Frequenz zurück, die niedriger ist als die ursprüngliche. Dieses Phänomen wird als Dopplereffekt bezeichnet. Ultraschalldiagnostisch wird es zur Messung von relativer Flussrichtung, Geschwindigkeit und Menge des Blutstromes herangezogen, wobei die Blutzellen als Reflektoren fungieren (HELLENTHAL 1988, KOCH 1993). Dieses Verfahren stellt eine entscheidende diagnostische Verbesserung im Hinblick auf Tumorfrüherkennung dar. Die präoperative Unterscheidung von benignen und malignen Prozessen kann über die Erkennung charakteristischer Muster der Blutgefäßversorgung ebenfalls mit höherer Wahrscheinlichkeit korrekt vorgenommen werden (PALMER 1995).

Die in der medizinischen Diagnostik verwendeten Ultraschallwellen führen nicht zu einer Strahlenbelastung von Patient und Untersucher und sind nicht mit Nebenwirkungen verbunden. Das American Institute for Ultrasound in Medicine (A.I.U.M.) hat hierzu 1988 Stellung genommen. Demzufolge wurden durch Ultraschall im niederfrequenten Megahertzbereich bei Intensitäten unter 100 mW/cm^2 keine nachweisbaren biologischen Effekte auf das Gewebe von Säugetieren ausgelöst. Ebenso konnten keine derartigen Effekte bei Geweben von Säugetieren festgestellt werden, die dem Ultraschall zwischen einer und 500 Sekunden ausgesetzt wurden, auch nicht bei höheren Intensitäten, deren Produkt von Intensität und Belastungszeit bis zu 50 Joule / cm^2 betrug.

Die Sonographie bietet also gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren, die in der medizinischen Diagnostik Anwendung finden, den Vorteil der Unschädlichkeit und damit der beliebigen Wiederholbarkeit (HARLAND und SATTLER 1991). PIRSCHEL (1985) bezeichnete die Sonographie als nicht invasive Methode mit differentialdiagnostischer Aussagekraft.

2.3.3. Ultraschalltechnologie

Die technische Umsetzung der Sonographie beinhaltet als zentrales Element den Schallkopf (*Transducer, Probe, Scanner*) mit piezoelektrischer Oberfläche aus Quarzen oder Spezialkeramik, der gleichzeitig Sender und Empfänger darstellt. Durch Anlegen einer hochfrequenten elektrischen Wechselspannung werden Schwingungen induziert, die sich als entsprechende Ultraschallwellen im Gewebe fortsetzen, teilweise reflektiert werden und am Schallkopf den reziproken piezoelektrischen Effekt hervorrufen, also hochfrequente Wechselspannung erzeugen (KOCH 1993, POULSEN NAUTRUP und TOBIAS 1999). Die Intensitäten des reflektierten Schalls werden amplitudenmoduliert (A-Modus) oder helligkeitsmoduliert (B-Modus) per Bildschirm visualisiert. Bei der heute üblichen Darstellung im B-Mode entspricht jedes Echo entlang der Schallstrahlrichtung einem Pixel des errechneten zweidimensionalen Bildes. Da die Intensität des reflektierten Schalls proportional mit dem Abstand des Reflektors zum Schallkopf abnimmt, muss über einen rechnerischen Tiefenausgleich die abnehmende Schallintensität kompensiert werden (STÜTZEL 1993).

Aus dieser künstlichen Verstärkung derjenigen Reflexionen die weiter vom Schallkopf entfernt sind, ergeben sich mitunter diagnostisch wertvolle Artefakte, wie die distale Schallverstärkung, der dorsale Schallschatten und der laterale Randschatten, die später besprochen werden sollen (POULSEN NAUTRUP und TOBIAS 1999).

Das ursprüngliche Compound Verfahren wurde inzwischen von der Real-Time-Darstellung abgelöst, die durch Bildwiederholungsraten über 50 Hz eine „Echtzeitbeurteilung“ von Struktur und Bewegung des Zielobjekts ermöglicht (POULSEN NAUTRUP und TOBIAS 1999).

2.3.4. Mammasonographie beim Menschen

Sonographische Untersuchungen der weiblichen *Mamma* haben in den letzten Jahren eine massive Aufwertung erfahren. Die Methode ist im Begriff, sich neben der klassischen Mammographie als zweite Standardmethode zu etablieren. Der Stellenwert einer neuen

diagnostischen Methode wird in Anbetracht der Tatsache, dass Brustkrebs die häufigste Todesursache für Frauen im Alter zwischen 38 und 50 Jahren darstellt, ersichtlich. In Deutschland erkrankt laut FOURNIER *et al.* (1993) eine von vierzehn Frauen an einem Mammakarzinom, OELLINGER und BLOHMER (1998) zufolge sogar jede achte Frau. 70% der betroffenen Patientinnen versterben direkt oder indirekt an dem Mammakarzinom (BADER *et al.* 1994), wobei die Prognose unter anderem von histologischem Typ, der Größe der Neoplasie, einer Beteiligung der Lymphknoten und der Mitosehäufigkeit der Tumorzellen abhängt. FOURNIER *et al.* (1993) weisen auf eine um 20 - 50% verbesserte Überlebensrate durch Früherkennung hin. Hierbei kann die Sonographie als Ergänzung zur klassischen Mammographie zum Einsatz kommen. Der alleinige Einsatz des Ultraschalls ist auf Grund der geringen Sensitivität bei der Darstellung von Mikroverkalkungen, wie sie bei etwa 60 - 70% der Anfangsstadien von *in-situ*- und frühinvasiven Karzinomen vorkommen, nicht angezeigt (BALU-MAESTRO *et al.* 1991, MILZ *et al.* 1997). Auch die Darstellung sehr kleiner Karzinome ist mit den momentan zur Verfügung stehenden technischen Mitteln unsicher (PIRSCHER 1985). Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen ist die Methode wegen des hohen diagnostischen Wertes und der Unschädlichkeit als geeignetes Diagnostikum und als wertvolle Ergänzung in der Brustkrebsdiagnostik zu betrachten. Dies gilt vor allem für das in engem zeitlichen Abstand stattfindende Brustkrebscreening bei hereditär disponierten Frauen (FRIEDRICH 1999). Der positive Effekt, der durch Reduzierung der Strahlenbelastung bei Untersucher und Personal entsteht, gilt ebenso für den veterinärmedizinischen Bereich (STÜTZEL 1993).

Die sonographische Beurteilung von Herdbefunden der weiblichen Brust leistet neben der grundsätzlichen Suche nach Veränderungen des Drüsenparenchyms auch wertvolle Dienste bei der Charakterisierung und Dignitätseinschätzung eines Tumors. Dies gelingt durch Bewertung der sonographischen Eigenschaften des Herdbefundes (BLOHMER 1993). Es kann eine exakte Lokalisierung der Neoplasie sowie die Größen- und Formerfassung vorgenommen werden. Letztgenanntes Kriterium ist als erster Hinweis auf die Dignität des Herdbefundes zu werten, da unregelmäßige Formen des Tumors in seiner Gesamtheit mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit ein malignes Geschehen begleiten, während eine querovale Form als Benignitätsmerkmal anzusehen ist (FRIEDRICH 1999).

Eine sonographisch unregelmäßige und nicht deutliche Abgrenzung zum umliegenden Parenchym kann bei spezieller Betrachtung der Tumorrandbezirke als Ausdruck von invasivem Wachstum angesehen werden und ist somit ein Kriterium für Malignität. Gutartige Tumoren wachsen eher expansiv und weisen sonographisch häufiger eine deutlich definierte Gewebebeziehung auf.

Die Ausprägung des im Ultraschallbild frequent auftretenden echoreichen Randsaums ist Ausdruck der bindegewebigen Eindämmungsprozesse des Körpers dem Tumor gegenüber. STAVROS (1995) wertet dieses Kapselphänomen als Benignitätsmerkmal. Davon zu unterscheiden ist die hyperechogene Randzone, die humanmedizinisch ebenfalls von diagnostischem Wert ist. Dieser auf einen bösartigen Prozess hindeutende unruhige Randsaum gibt Strukturstörungen in der Tumorumgebung wieder, die durch Tumorzellinfiltration der Bindegewebsanteile (KASUMI und SAKUMA 1994) beziehungsweise durch infiltrierende Lymphozyten im Tumorgewebe entstehen (YAKIREVICH *et al.* 1999). Diese Vielzahl an Faktoren, die einen sonographischen Randsaum aber auch die Gesamtform, die Gewebebeziehung, Echomuster und -gehalt mitbeeinflussen, verdeutlichen die Komplexität der sonographischen Tumorbeurteilung.

Der relativ zum unveränderten Gewebe abweichende Echogehalt einer Läsion gibt Aufschluss über die Dichte des entarteten Gewebes. Hinsichtlich der Prognosestellung humaner Herdbefunde der Brustdrüse wird ein echoarmer Befund eher einer benignen Neoplasie zugeordnet, während maligne Tumoren mit höherer Wahrscheinlichkeit sonographische Hyperreflexie zeigen. Die Echogenität einer Zubildung kann so Aussagen über den möglichen Differenzierungs- und Entdifferenzierungsgrad des betroffenen Gewebes zulassen, ist aber im Zusammenhang mit den anderen Kriterien zu werten (KASUMI und SAKUMA 1994).

Das interne Muster einer Neoplasie ist ebenfalls abhängig vom Grad der Gewebedifferenzierung einer Neoplasie. Eine homogene interne Schallverteilung lässt sich als gleichmäßige und damit gute Gewebedifferenzierung werten und ist somit ein Benignitätshinweis. Der inhomogene Herdbefund deutet *vice versa* ein maligne entartetes Gewebe an (STAVROS 1995).

In der Mammasonographie sind mehrere Artefakte von diagnostischem Interesse. Als Artefakte (Kunstprodukte) werden Befunde in der sonographischen Darstellung verstanden, die nicht auf einer anatomischen Struktur beruhen, sondern einen physikalischen oder technischen Ursprung haben. Eine Übersicht über die sonographischen Artefakte und deren Entstehung geben die Abbildungen 6 bis 16 sowie POULSEN NAUTRUP und TOBIAS (1999). BOGNER (1994) fordert eine Darstellung von pathologischen Strukturen in zwei Ebenen zur Identifizierung dieser Kunstprodukte. Einige der physikalisch-technischen Phänomene sind jedoch von diagnostischem Interesse, da sie eine gewisse Aussage über das untersuchte Objekt zulassen (GLADISCH 1993).

Die Schallweiterleitung des Tumors kann mit Hilfe diagnostischer Artefakte Dignitätshinweise geben. Ein im Verhältnis zum umgebenden Drüsenparenchym weniger dichtes Tumorgewebe setzt den Schallwellen einen relativ geringeren Widerstand entgegen. Diejenigen Schallwellen, die den Tumor durchlaufen haben, sind also energetisch höherwertig als die Schallwellen, die physiologisches Gewebe durchdrungen haben. Die Verstärkung durch den Tiefenausgleich lässt das Areal distal beziehungsweise dorsal des Herdbefundes echoreicher also heller erscheinen. Ein relativ zur Umgebung dichteres Tumorgewebe schwächt den entsprechenden Bildbereich durch höhere Schallabsorption bis hin zur völligen Extinktion des distalen Signals. Auch diese Kriterien sind somit direkt mit der Gewebestruktur der Zubildung korreliert (KASUMI und SAKUMA 1994).

Ein Randschatten als Brechungsartefakt tritt distal einer Läsion dann auf, wenn der Schallstrahl schräg auf eine akustische Grenzfläche zweier Gewebe mit unterschiedlichen Dichten fällt. Der Schallstrahl wird dann, abhängig von Einfallswinkel und Gewebeimpedanz, teilweise in das Eintrittsmedium hereingebrochen. Auch hier ist das Artefakt direktes Produkt der Tumorbeschaffenheit. Gleiches gilt für den Randschatten, der als Reflexionsartefakt an glatten Tumoroberflächen im Sinne eine Spiegelung eines gewissen Anteils des Schallstrahls auftritt. Die diagnostische Wertigkeit dieses Merkmals scheint in der humanmedizinischen Anwendung geringer als die der anderen beschriebenen Artefakte (FRIEDRICH 1999).

2.3.5. Kanine Mammasonographie

Die Ultraschalltechnologie wird in der Veterinärmedizin seit einigen Jahrzehnten erfolgreich genutzt (BOSTEDT 1994). Vor allem die bildgebenden Verfahren kommen hier zum Einsatz und sind in ihrer Anwendbarkeit für eine Vielzahl vor allem gynäkologischer und geburtshilflicher Fragestellungen beschrieben (BREITKOPF *et al.* 1997, BEHN *et al.* 2000, JUNG 2002, WEHREND *et al.* 2002, HAUSER *et al.* 2003). STOCKER *et al.* (1997) und BLEUL *et al.* (2000) beschreiben die Einsatzmöglichkeiten der Sonographie am Euter des Rindes. Die Untersuchung von Umfangsvermehrungen des kaninen Gesäuges hingegen ist eine noch nicht etablierte Technik. 1998 beschrieben GONZALEZ *et al.* erstmalig den Einsatz der Sonographie zur Differenzierung gut- und bösartiger Gesäugeneoplasien. An einem Patientenkollektiv von 19 Hündinnen konnten sie tendenzielle Unterschiede zwischen benignen und malignen Tumoren im Ultraschallbild zeigen und forderten die Ausarbeitung und Verifizierung der Methode an größeren Probandenzahlen. Sie stellten Form, Randkontur, Beziehung zum umgebenden Gewebe, internes Echo, Randschatten, Schallverstärkung und Schallschwächung als Parameter mit diagnostischer Relevanz fest. POULSEN NAUTRUP (1998) gibt Empfehlungen zur technischen Ausstattung und beschreibt physiologische und pathologische Befunde der kaninen und felines *Mamma*. Als sonographische Untersuchungskriterien für Mammatumoren nennt sie Form, Echogenität, Homogenität, Schallschatten, echofreie Räume und die Abgrenzung zum umliegenden Gewebe. Die Möglichkeit, eine Aussage über Gut- und Bösartigkeit sowie die Wachstumsgeschwindigkeit von Mammatumoren über ein zweidimensionales Sonogramm zu treffen, sieht sie nicht. HITZER (2000) konnte ebenfalls in ihrer Dissertation die aussagekräftige Anwendung des Ultraschalls für diese Fragestellung nicht bestätigen. Die Untersuchung befasst sich schwerpunktmäßig mit dem Nachweis der primären Multiplizität kaniner Mammatumoren an 28 Hündinnen. Die sonographisch erfassten Kriterien sind hier Randkontur, retrotumoröses Schallverhalten, Echostruktur, Homogenität und Echodensität.

Es bleibt festzustellen, dass Untersuchungen, die an größeren Patientenzahlen und mit standardisierten Screeningverfahren mit festgelegten sonographischen Kriterien die prognostische Wertigkeit der bildgebenden Sonographie bei kaninen Mammatumoren bewerten, bis dato nicht vorliegen. Die Kenntnisse zur Anwendbarkeit dieser Methode sind also noch ungenügend. Eine Überprüfung unter klinischen Bedingungen mit dem Ziel der

Adaptation dieser Methode für den Einsatz bei Mammatumoren der Hündin erscheint aus diagnostischer und prognostische Sicht jedoch dringend wünschenswert. Die Übernahme der humanmedizinischen Erkenntnisse ist wegen einiger grundlegender Unterschiede zwischen beiden Spezies hinsichtlich der anatomischen und histomorphologischen Gegebenheiten nicht direkt möglich (OWEN 1979).

2.4. Biopsie

2.4.1. Allgemeines

Die Entnahme von kleinen Gewebeproben mittels spezieller Entnahmesysteme ist als minimalinvasive diagnostische Methode von Bedeutung für die human- wie veterinärmedizinische Praxis (ALLEN 1986). Die Indikationen sind in der Diagnostik und Evaluation neoplastischer Erkrankungen zu sehen. Außerdem ist die Biopsie bei diagnostisch nicht anderweitig erfassbaren Veränderungen der parenchymatösen Organe indiziert. Die Biopsieprobe kann histologisch, zytologisch oder mikrobiologisch untersucht werden (MALBERGER 1991). Seit 1972 wird die perkutane Biopsie ultraschallgestützt durchgeführt (BAHLMANN *et al.* 1972). Dieses Verfahren wurde für den Bereich der Veterinärmedizin erstmals 1985 von SMITH sowie von NYLAND *et al.* (1985) beschrieben. Es bietet gegenüber der Blindentnahme Vorteile in Bezug auf die Erkennung von Organlokalisierung, Zielgenauigkeit und Komplikationsrate (HÖRAUF und REUSCH 1999). MORITZ und BAUER (2001) geben einen Überblick über die Einsatzmöglichkeiten der Gewebeprobenentnahme in der Veterinärmedizin. BURKHARDT (2001) weist auf die Vielzahl der Fehlerquellen dieser Methoden bei Entnahme und Versand hin.

Zytologische Untersuchungen sind in der Regel nicht mit einem Gesundheitsrisiko für den Patienten verbunden, da Komplikationen im Allgemeinen nicht auftreten. Die häufig geäußerte Befürchtung, es könne eine hämatogene Tumormetastasierung induziert werden beziehungsweise eine Tumorzellimplantation im Stichkanal stattfinden, ist zwar theoretisch berechtigt, beide Ereignisse sind jedoch so selten, dass sie in der Praxis zu vernachlässigen sind (TYLER *et al.* 1989).

2.4.2. Biopsie des humanen Mammagewebes

Feingewebliche Untersuchungen stellen heutzutage ein entscheidendes präoperatives Diagnostikum in der humanmedizinischen Mammatumorthherapie dar. Hierbei liefert die Evaluation von Biopaten oft den Dignitätsnachweis und ist somit entscheidend für die Wahl der Therapieform. Die Kombination von Mammasonographie und Stanzbiopsie ermöglicht in 80 bis über 90% der Fälle eine Aussage über die Tumorentität (KLINE *et al.* 1978). Ein Karzinom ist mit 98%iger Sicherheit zu diagnostizieren oder auszuschließen. Der Vorteil einer sonographisch geleiteten Punktion gegenüber der Blindentnahme liegt unter anderem darin, dass vor allem maligne Befunde sicher punktiert werden, da diese auf Grund tumorassoziierter Bindegewebswucherung und lokaler entzündlicher Schwellung häufig erhebliche Missverhältnisse bei der Größenerfassung zwischen Tastbefund und tatsächlicher Tumorgröße aufweisen (FRIEDRICH 1999).

2.4.3. Biopsie des kaninen Mammagewebes

Im Gegensatz zur etablierten Stellung der feingeweblichen Untersuchung kleiner Tumorproben in der Humanmedizin besitzt die Entnahme von Biopaten der Gesäugeneoplasien beim Hund wegen der geringeren Sensitivität bislang keine klinische Bedeutung und ist deshalb eine kaum angewendete Methode. ALLEN *et al.* (1986) ließen Tumorzytologien aus der *Mamma* von vier verschiedenen Untersuchern bewerten und erhielten bei 50% der zytologischen Proben keine übereinstimmenden Ergebnisse. Die Autoren machen darauf aufmerksam, dass Zysten oder benigne Tumoren in hyperplastischem oder sezernierendem Gewebe ein sehr aktiviertes Zellbild zeigen können, was eventuell zur falsch-malignen Bewertung eines Tumors führt. Andererseits sind falsch-negative Diagnosen von *post operativ* als maligne nachgewiesenen Entartungen häufig. Lediglich Nadelbiopate anaplastischer Karzinome werden als histologisch gut diagnostizierbar eingestuft (RUTTEMAN 2000). WURM *et al.* (1993) weisen den von ihnen unternommenen zytologischen Verfahren (Aspiration, Tupf- und Schabepreparate), mit denen sie etwa 50% der Zytologien korrekt klassifizierten, eine Anwendungsmöglichkeit in Screening-Verfahren zu. MORITZ und BAUER (2001) sehen die Biopsientnahme aus Neoplasien hinsichtlich der präoperativen Diagnosestellung und

konsekutiver Wahl der geeigneten (Chemo-)Therapie inklusive Verlaufskontrolle indiziert. Die Anwendung bei kaninen Mammatumoren schließen sie jedoch aus, da eine chirurgische Intervention unabhängig von der histopathologischen Diagnose durchgeführt werde.

Klinische Erhebungen, welche die ultraschallgestützte Biopsieentnahme aus kaninen Mammatumoren hinsichtlich der Verbesserung ihrer Aussagefähigkeit beziehungsweise die Verbesserung der Tumordiagnose durch Mehrfachentnahmen zum Gegenstand haben, existieren zur Zeit nicht.

2.5. Statistische Analyse sonographischer Merkmale

Die mathematische Beschreibung von diagnostischen Kriterien als Ereignisse, die mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten bei gegebenen Bedingungen auftreten, ist die Grundvoraussetzung für die Feststellung der Aussagefähigkeit eines Kriteriums. Um ein sonographisches Merkmal diagnostisch nutzen zu können, muss zuerst sein signifikant häufigeres Auftreten bei einer bestimmten Entität nachgewiesen sein. Können signifikante Zuordnungen zu einer bestimmten Tumorart getroffen werden, so sind im Weiteren die Sensitivität und die Spezifität zu bestimmen, also die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass das beispielhafte Kriterium m bei Tumor M auch vorhanden beziehungsweise das Kriterium m bei Tumor B nicht vorhanden ist (SOHN und BLOHMER 1995).

Um den diagnostischen Wert eines sonographischen Kriteriums zu beschreiben, ist es weiterhin üblich, auch den positiven und negativen prädiktiven Wert (ppv, npv) sowie die sogenannte Odds-ratio (OR) darzustellen (FRIEDRICH 1999). Der positive prädiktive Wert gibt hierbei an, wie hoch beispielsweise die bedingte Wahrscheinlichkeit für einen malignen Befund beim Vorliegen eines Malignitätskriteriums ist, während der negative prädiktive Wert die Wahrscheinlichkeit für einen nicht malignen Befundes bei Abwesenheit von Malignitätskriterien darstellt. Die Odds Ratio (OR) oder relative Odds beschreibt das Verhältnis zweier Chancen zueinander. Es setzt beispielsweise die Chancen „Krankheit bei Symptomatik“ und „Gesundheit bei fehlenden Symptomen“ in Beziehung zueinander. Liegt die Odds Ratio ungefähr bei 1, so besteht keine Abhängigkeit zwischen Krankheit und Symptom, Werte über 1 deuten auf eine positive Abhängigkeit zwischen den beiden

Parametern hin. Eine Odds Ratio mit Werten deutlich unter 1 lässt sich im Sinne eines „schützenden Effekts“ (nachgewiesener Parameter bedeutet Gesundheit) interpretieren. Das relative Risiko (RR) beschreibt das Verhältnis des Risikos in der untersuchten Gruppe zum Risiko in der Vergleichsgruppe, es ist also ein relativer Vergleich der beiden Ereignisraten. Ein relatives Risiko von 1 besagt, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Ein Wert < 1 bedeutet, dass ein vorliegendes Merkmal das Risiko für den untersuchten Outcome zu reduzieren vermag (LORENZ *et al.* 1996).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Patientenkollektiv

Von 47 Hündinnen aus dem Patientengut der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz der Justus-Liebig-Universität Giessen wurden 90 Tumoren in die Untersuchung einbezogen. Die Patientinnen wurden zwischen März 1999 und September 2001 wegen aufgetretener Umfangsvermehrungen der Gesäugeleiste vorgestellt und indikationsgemäß einer Totalmammektomie unterzogen.

Das Alter der 47 Patientinnen lag zwischen fünf und 16 Jahren (Abbildung 1). Das arithmetische Mittel lag bei 9,9 Jahren, der Median bei zehn Jahren, die

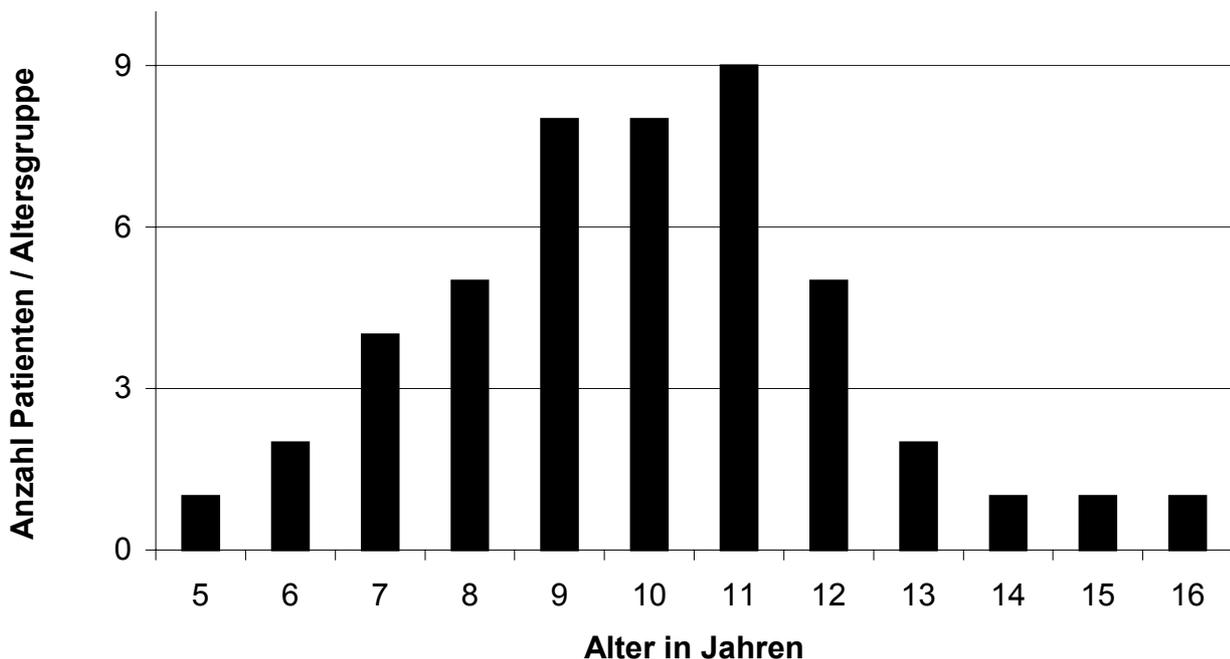


Abbildung 1: Altersverteilung der Patientinnen (n = 47). Das Lebensalter der untersuchten Tiere lag zwischen fünf und 16 Jahren. Das arithmetische Mittel lag bei 9,9 Jahren, die Standardabweichung betrug 2,3 Jahre. Es entfielen zwölf Hündinnen (25%) auf die Altersgruppe unter acht Jahren, 30 Tiere (64%) gehörten der stark repräsentierten Gruppe der Acht- bis Zwölfjährigen an, fünf Hündinnen (11%) waren älter als zwölf Jahre.

Von den 47 Patientinnen waren zwölf Mischlingshunde, acht Deutsche Schäferhunde, fünf Dackel und je vier Pudel beziehungsweise Cocker Spaniel. West Highland White Terrier und Setter waren mit jeweils drei, Boxer mit zwei Tieren vertreten. Die übrigen sechs Hündinnen stellten einzelne Rassevertreter dar (Abbildung 2).

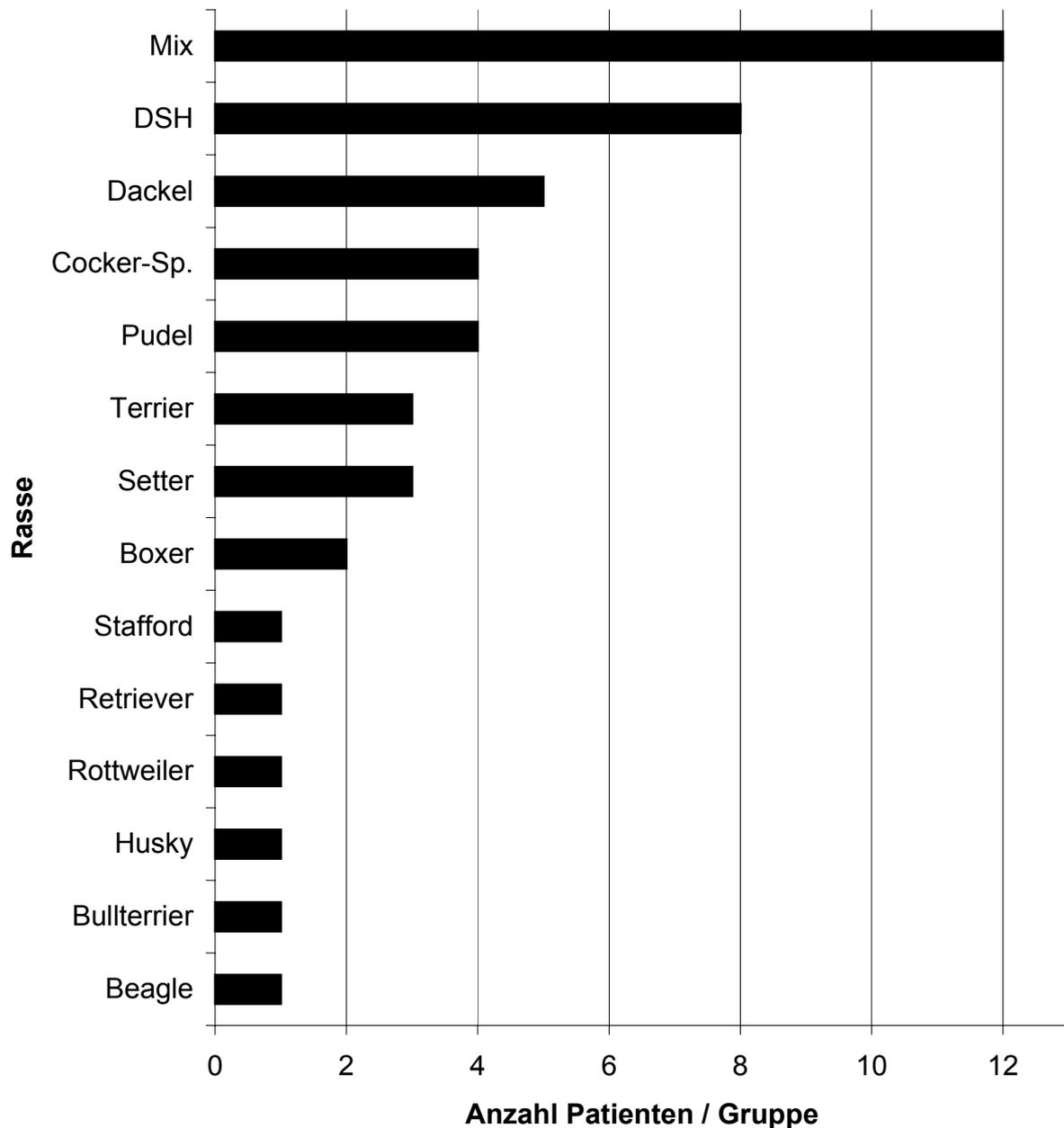


Abbildung 3: Rasseverteilung der Patientinnen (n = 47). Vierzehn Rassen waren im Probandenkollektiv vertreten, wobei Mischlinge und deutsche Schäferhunde (DSH) die am höchsten repräsentierten Rassen waren.

Anhang 1 gibt einen tabellarischen Überblick zum Signalement der untersuchten Patientinnen.

Von den 47 Patientinnen waren 41 unkastriert und sechs Tiere kastriert (Abbildung 1). Die Kastrationen erfolgten im Alter von zwei bis zehn Jahren.

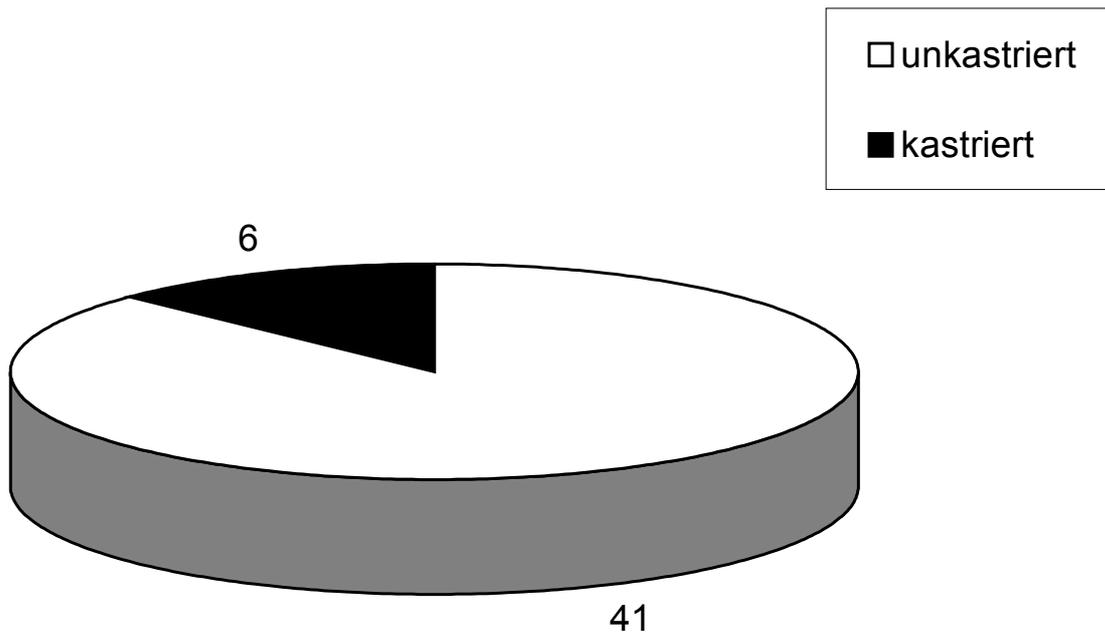


Abbildung 3: Gonadenstatus der Patienten ($n = 47$). 41 Hündinnen waren geschlechtsintakt. Sechs Tiere waren kastriert.

3.2. Methoden

3.2.1. Klinische Untersuchung

Jede Patientin bekam bei Einlieferung in die Veterinärklinik eine Kliniknummer zugewiesen. Es erfolgte die Erhebung einer ausführlichen Anamnese, die auf den Angaben des Besitzers basierte und gegebenenfalls durch Daten aus vorhandenen Patientenakten vervollständigt wurde. In Tabelle 4 sind die anamnestisch erfassten Daten

des verwendeten standardisierten Untersuchungsbogens wiedergegeben. Es schloss sich eine allgemeine klinische Untersuchung an, bei der ein besonderer Wert auf den Lungen- und Lymphknotenstatus einerseits sowie auf den Zustand des Herz-Kreislauf-Systems andererseits gelegt wurde. Die spezielle Tumoruntersuchung erfasste zunächst Anzahl, Größe und Lokalisation der Umfangsvermehrungen, außerdem Entzündungsanzeichen und den Status der regionären Lymphknoten und –gefäße. Die klinische Größenerfassung fand unter Verwendung einer handelsüblichen Schublehre statt, mit der die Ausdehnung des Tumors in drei Raumachsen gemessen werden konnten.

Da auf Grund der primären Multiplizität von kaninen Mammatumoren (HITZER 2000) jede Neoplasie als isoliertes Ereignis betrachtet werden kann, wurden bei mehreren Tumoren pro Patientin diese unabhängig voneinander bewertet.

3.2.1.1. Röntgenologische Untersuchung

Als physikalische Methode kam routinemäßig die röntgenologische Untersuchung zum Einsatz. Zur Abklärung von Fernmetastasen wurden die Patientinnen auf dem Röntgentisch in Seitenlage gebracht und beidseitige laterolaterale Thoraxaufnahmen mit einem bucky diagnost[®] optimus (Philips Medizin Systeme, Hamburg) angefertigt. Röntgenaufnahmen der Gesäugeleiste im Sinne einer Mammographie wurden auf Grund der als bewiesen geltenden mangelnden Aussagekraft nicht erstellt (OWEN 1979, RUTTEMAN 2000). In Verdachtsfällen wurden zudem, zur Abklärung eventuell vorhandener Leber- oder Skelettmetastasen, weitere Aufnahmen im laterolateralen Strahlengang angefertigt.

3.2.1.2. Klinische Bewertung der Mammatumoren

Aus den Ergebnissen der klinischen Untersuchung ergab sich für jede Patientin eine klinische Beschreibung des Geschehens mit prognostischem Wert. Die Vorhersage der Malignität einer Neoplasie ergab sich dabei vor allem beim Vorliegen von Nah- oder Fernmetastasen, Rezidivierung, mangelnder Verschieblichkeit gegen Haut oder Unterlage oder hochgradiger Größenzunahme ohne Mastitisanzeichen.

Tabelle 4: Darstellung der im Aufnahmegespräch gewonnenen Daten, die unter Zuhilfenahme des standardisierten Anamnesebogens erfasst wurden.

a)	Besitzerangaben			
b)	Rasse			
c)	Name des Patienten			
d)	Tätowierung			
e)	Alter			
f)	Geschlecht			
		- gegebenenfalls Angabe des Kastrationszeitpunktes		
g)	Gewicht			
h)	Impfstatus			
i)	Auftreten erster Veränderungen			
j)	Verhalten			
k)	Futter-, Wasseraufnahme			
l)	Größenzunahme der Veränderung			
		- nein	- geringgradig	- hochgradig
m)	Zyklusstand			
		- Z 1 (26.-45. Tag)	- Z 2 (46.-80. Tag)	- Z 3 (81.-130. Tag)
n)	Läufigkeiten			
		- Anzahl der bisherigen Läufigkeiten		- letzte Läufigkeit
o)	Lactatio sine graviditate			
		- nein	- regelmäßig	- unregelmäßig
p)	Läufigkeitsunterdrückung			
		- nein	- regelmäßig	- unregelmäßig
q)	Nidationsverhütung			
		- nein	- wann?	- wie oft?
r)	Geburten			
		- bisherige Geburten	- letzte Geburt	
s)	Geburtsverlauf			
		- unauffällig	- Komplikationen	
t)	Sectio caesarea			
		- nein	- ja	
u)	Puerperium			
		- unauffällig	- Komplikationen	

Die Befunde der klinischen Untersuchungen inklusive der röntgenologischen Ergebnisse resultierten in einer klinischen Evaluation nach dem TNM-System. Diese von der WHO speziell für die verschiedenen Tumorgruppen erarbeiteten Schemata zur Tumorbewertung berücksichtigen die Charakteristika des Tumors (»T«), der regionalen Lymphknoten (»N«) und vorliegender Fernmetastasen (»M«) und drücken sie mit Hilfe eines Zahlencodes aus. Das TNM-Klassifikationsschema für canine und feline Mammatumoren ist in Tabelle 5 wiedergegeben.

3.2.2. Mammasonographie

3.2.2.1 Konzeption zur Bewertung diagnostischer Mammasonographie

Neben den beschriebenen, allgemein anerkannten Untersuchungsverfahren wurde in dieser Studie zusätzlich eine sonographische Untersuchung von Gesäuge und Umfangsvermehrung als neues diagnostisches Verfahren für diese Erkrankung erprobt. Unter Berücksichtigung der umfangreichen humanmedizinischen Literatur (STAVROS *et al.* 1995, FRIEDRICH 1999, MADJAR 2000) und den Hinweisen durch POULSEN NAUTRUP *et al.* (1999), GONZALEZ *et al.* (1998) sowie HITZER (2000) wurde ein Schema erarbeitet, welches an die Gegebenheiten bei der Hündin adaptiert werden und das die als aussagekräftig postulierten sonographischen Kriterien der Mammatumoren beinhalten sollte. Tabelle 6 gibt diese Bewertungsvorlage wieder.

Bei Auswertung der sonographischen Darstellung mit Hilfe dieses Schemas werden einer zunächst abstrakten bildlichen Darstellung standardisierte Parameter zugewiesen. Hierdurch soll die vergleichende Evaluation verbessert und schließlich ein Rückschluss auf die Dignität des zu untersuchenden Prozesses ermöglicht werden.

Tab. 5: TNM-Klassifizierungsschema und klinische Stadieneinteilung von Mammatumoren des Hundes und der Katze gemäß TNM-System (modifiziert nach WHO-Vorgabe).

Untersuchung des Tumors / der Tumoren:			
T0: kein Hinweis auf Tumor		T3: Tumor > 5cm	
T1: Tumor < 3cm		T4: inflammatorisches Karzinom	
T2: Tumor 3-5cm			
(a) Haut verschieblich			
(b) Haut nicht verschieblich			
(c) Tumor auf Unterlage nicht verschieblich			
Regionale Lymphknoten:			
N0: Lnn. nicht betroffen		(a) verschieblich	
N1: ipsilateraler regionaler Ln. betroffen		(b) nicht verschieblich	
N2: bilateraler regionaler Ln. betroffen			
Fernmetastasierung:			
M0: kein Hinweis auf Fernmetastasierung			
M1: Fernmetastasierung nachweisbar			
Stadieneinteilung:			
Stadium	T	N	M
I	T1 a-c	N0	M0
II	T0, T1 a-c	N1	M0
	T2 a-c	N0, N1a	M0
III	T3 a-c	alle N	M0
	Alle T	N1b, N2b	M0
IV	Alle T T4	alle N alle N	M1 alle M

Tabelle 6: Bewertungsschema für ultrasonographische Herdbefunde kaniner Mammatumoren. Jedem der neun Parameter ist jeweils eine Ausprägung zuzuordnen

● Größe	- T1 - T2 - T3
● Form	- oval - rund - unregelmäßig
● Gewebebeziehung	- deutlich - undeutlich
● Echoreicher Randsaum	- vorhanden - nicht vorhanden
● Anechogene Bezirke	- vorhanden - nicht vorhanden
● Echogehalt	- echoarm - mittelgradig echogen - echoreich
● Echomuster	- homogen - inhomogen
● Retrotumoröses Schallverhalten	- Schallverstärkung - echoneutrale Schallweiterleitung - Schallschwächung
● Randschatten	- vorhanden - nicht vorhanden

3.2.2.2. Voruntersuchungen

Zur Bestätigung der Aussagefähigkeit der gewählten Parameter wurden vorab 30 kanine Mammatumoren sonographisch untersucht und die per Ultraschall ermittelten Bildattribute mit dem Ergebnis der pathohistologischen Differenzierung verglichen. Hieraus ergaben sich folgende Anhaltspunkte für die Korrelation zwischen Merkmal und Dignität:

- Form	unregelmäßig	→	maligne
	rund	→	benigne
	oval	→	benigne
- Gewebebeziehung	undeutlich	→	maligne
	deutlich	→	benigne
- echogener Randsaum	unvollständig	→	maligne
	vollständig	→	benigne
- Echogehalt	echoreich	→	maligne
	mittelgradig	→	maligne
	echoarm	→	benigne
- Echomuster	inhomogen	→	maligne
	homogen	→	benigne
- Retrotumoröses Schallverhalten	Schallverstärkung	→	benigne
	echogleich	→	indifferent
	Schallschwächung	→	maligne
- Randschatten	nicht vorhanden	→	maligne
	vorhanden	→	benigne

Da sonographische Kriterien einer Verifizierung bedürfen (ZIMMER 2000), wurden zudem Untersuchungen zur Identifizierbarkeit, zur Reihenpräzision und zur Präzision der Wiederholung vorgenommen, um zunächst die gewählten Parameter hinsichtlich ihrer Expression und Stabilität beim Hund als geeignet zu bestätigen. Um eine korrekte Identifizierung von gesundem und entartetem Mammagewebe sicherzustellen, wurde bei drei Hündinnen zunächst eine präoperative sonographische Darstellung des Gesäuges und des Herdbefundes vorgenommen. Das bei der Operation entnommene Gewebe wurde dann in einem Wasserbad mittels Klammern fixiert und sonographisch erfasst. Die Ergebnisse der *in vitro*-Untersuchung dienten dem Vergleich mit den *in vivo* erstellten Bildern. Die Überprüfung der Vergleichbarkeit, Konstanz und Variabilität der untersuchten Kriterien fand ebenfalls durch Untersuchungsreihen statt.

Die Vergleichbarkeit der mit Hilfe verschiedener sonographischer Systeme erstellten Befunde geschah durch parallele Darstellungen mehrerer Herdbefunde mit unterschiedlichen Ultraschallgeräten. Die Präzision von Serienmessungen wurde dargestellt, indem zehn verschiedene Herdbefunde zehnmal hintereinander mit dem Schallkopf aufgesucht und die Charakteristika eines Tumors hinsichtlich einer konstanten Expression miteinander Vergleich fanden. Für die Feststellung der Wiederholungspräzision standen an verschiedenen Tagen drei Tumoren zur Verfügung. Diese Tumoren wurden an sieben aufeinander folgenden Tagen sonographisch dargestellt, wobei ebenfalls eine Bewertung hinsichtlich einer konstanten Ausprägung der Bildmerkmale stattfand.

3.2.2.3. Durchführung der Ultraschalluntersuchung

Die sonographischen Untersuchungen wurden am Operationstag durchgeführt. Die Patientinnen wurden dazu auf einem Untersuchungstisch in Rückenposition gelagert und vom Besitzer oder einem Assistenten fixiert. Nach großzügiger Rasur der betroffenen Mammaleiste wurde das Gesäugeparenchym systematisch von kranial nach kaudal sowie von medial nach lateral im Sinne eines zweidimensionalen Screenings sonographisch dargestellt. Zur Verbesserung der Ankoppelung des Schallkopfes wurde Kontaktgel der Marke Sonogel[®] (Fa. Sonogel, Bad Camberg) aufgetragen.

Alle palpatorisch festgestellten Umfangsvermehrungen konnten per Ultraschall aufgefunden und dargestellt werden. Jeder Befund wurde durch mindestens eine Abbildung der longitudinalen und transversalen Schnittebene dokumentiert. Außerdem wurde ein Fettgewebsareal als echoneutraler Standardbereich definiert und ein unveränderter Abschnitt des Gesäugeparenchyms zur vergleichenden Bewertung des physiologischen Status erfasst, was vor allem der Feststellung von Echogehalt und Echomuster des unveränderten Mammagewebes diente. Bei den zur Verfügung stehenden Ultraschallgeräten handelte es sich um das PetScope[®] 30 (Kranzbühler GmbH, Solingen) und ein Sonoline[®] Prima (Siemens AG, Erlangen). Um die Darstellung hautnaher Strukturen zu verbessern, fand eine aufsteckbare Proxon-Vorlaufstrecke (Sonokit[®], Fa. Sonogel, Bad Camberg) Anwendung. Die Befunddokumentationen geschah mittels eines Thermodrucker des Typs UP 850[®] auf Druckerpapier (high density printing paper Type II, UPP-110 HD[®], beides Sony Deutschland GmbH, Köln). Die zur

Untersuchung eingesetzten Linear-Schallköpfe arbeiteten im Frequenzbereich von 7,5 MHz.

3.2.2.4. Auswertung der mammasonographischen Befunde

Aus der zusätzlichen sonographischen Untersuchung des Gesäuges ergab sich eine weitere Einschätzung der Herdbefunde, die hinsichtlich ihrer Aussagekraft zur Tumorentität sowohl allein als auch in Verbindung mit den übrigen klinischen Befunden betrachtet wurde. Eine Neoplasie war dann als gut- oder bösartig einzustufen, wenn die anhand des vorgestellten Untersuchungsschemas (Tab. 6) gefundenen Benignitätshinweise beziehungsweise die Malignitätskriterien überwogen. Bei ausgeglichener Anzahl der Dignitätshinweise galt der Herdbefund als sonographisch „malignitätsverdächtig“.

Da alle Läsionen aus der Voruntersuchung, die histologisch einen niedrigen Malignitätsgrad zeigten, mit einigen sonographischen Charakteristika relativ konstant assoziiert waren, nämlich überwiegend hyporeflexives Echomuster bei parallel vorliegenden, internen Inhomogenitäten, wurde dieses zusammentreffende Muster der beiden Parameter ebenfalls als Hinweis auf einen potenziell bösartigen Prozess bei ansonsten überwiegend benignen Attributen gewertet und führte zur Einordnung in die Gruppe mit sonographisch malignitätsverdächtiger Prädiktion entsprechend der histologischen Klassifizierung „niedriger Malignitätsgrad“. Die histologischen Untersuchungen der entnommenen Mammatumoren sowie der Biopate fand am Institut für Veterinär-Pathologie der JLU Giessen statt. Die Abbildungen 6 bis 16 am Ende des Kapitels geben die angewendeten Charakteristika der identifizierten Bewertungskriterien schematisch wieder.

3.2.3. Sonographisch kontrollierte Stanzbiopsie

Bei 20 Tumoren wurden zusätzlich, je nach TNM-Gruppe, ein- bis dreimal ultraschallgestützte Biopsien entnommen. Tumoren unter drei Zentimeter wurden nur einmal biopiert, Neoplasien zwischen drei und fünf Zentimeter zweimal und bei Tumoren über fünf Zentimeter im Durchmesser erfolgte eine dreimalige Entnahme. Die Biopsie

folgte dabei dem in Abbildung 3 dargestellten Entnahmeschema, um Standardisierung und Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

Zur Biopertierung dienten automatische 14 G x 1¹/₂ inch Tru-Cut[®]-Nadeln (Fa. Cook Deutschland GmbH, Mönchengladbach), die mittels einer Aussparung in der Punktionsnadel und des geschliffenen Mantelzylinders Gewebeprouben liefern, welche etwa 25 x 1 x 1 mm messen (Abbildung 4)

Unter sonographischer Kontrolle erfolgte die Probenentnahme entweder ambulant oder an der präoperativ sedierten Patientin entsprechend den empfohlenen Protokollen (TASSANI-PRELL 2000, NOLTE 2000). Nach Entfernung der Haare und chirurgischer Desinfektion der den Tumor bedeckenden Haut konnte mittels steriler Skalpellklinge eine Stichinzision gesetzt werden, durch welche die Biopsienadel und der Stanzzylinder Vorschub fanden und die Gewebeproube resezierten. Das Biopertat wurde in eine Einbettkapsel überführt und in 10%iger Formalinlösung fixiert. Die pathohistologische Differenzierung erfolgte am Institut für Veterinär-Pathologie der JLU Giessen parallel zur Untersuchung des am selben Tag entfernten Gesamttumors.

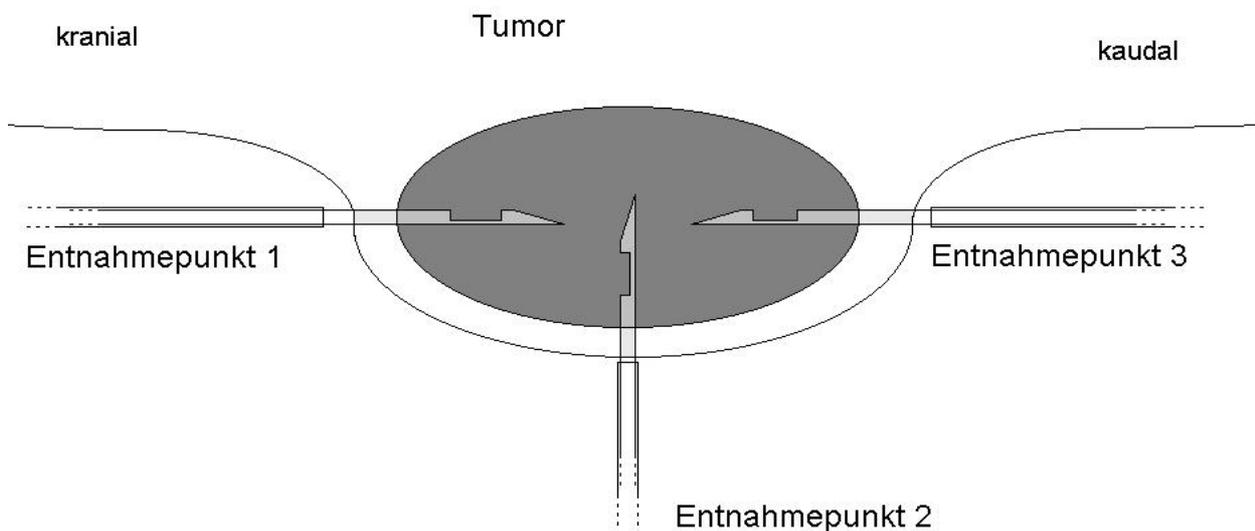


Abbildung 4: Anordnung der Biopsiepunkte bei einem Tumor > 5 cm (T3). Bei Neoplasien der Gruppen T1 und T2 wurden nur am Entnahmepunkt 1 beziehungsweise an den Punkten 1 und 2 biopertiert.

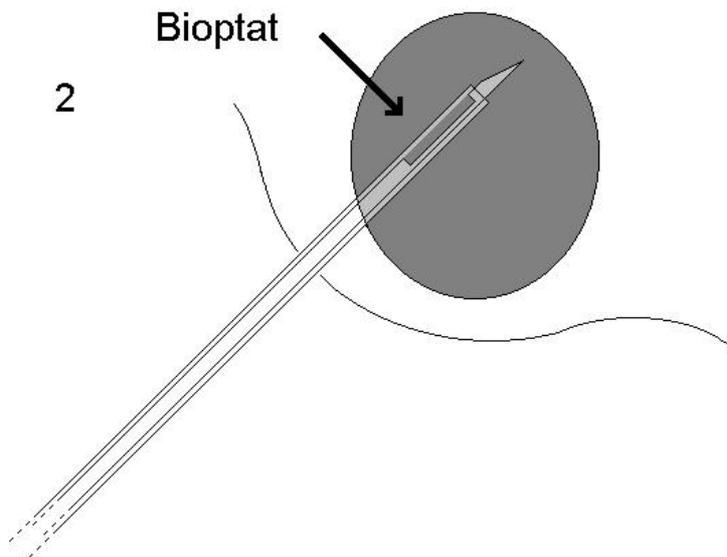
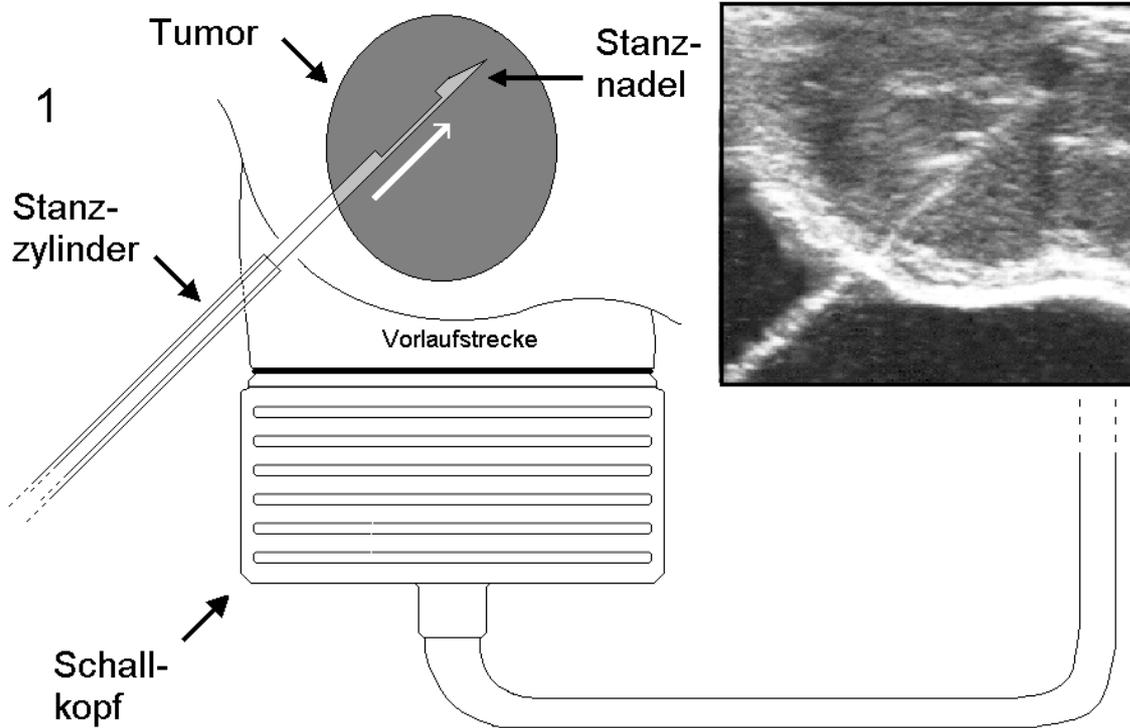


Abbildung 5: Prinzip der ultraschallgestützten Tru-cut-Biopsie. Die Stanznadel wird in das verdächtige Gebiet vorgeschoben (1). Die Vorwärtsbewegung des Stanzzylinders trennt das Gewebe in der Stanznadelausparung als Bioptat aus dem Gewebezusammenhang heraus (2).

3.2.4. Synopsis

Nach Abschluss der hier beschriebenen Protokolle lagen erstens Ergebnisse aus der klinischen und röntgenologischen Untersuchung samt Anamnesedaten in Form einer TNM-Klassifizierung, zweitens die Einschätzungen auf Grund der Mammasonographie sowie drittens in einigen Fällen die Ergebnisse der Feinnadelbiopsie vor.

Jede Methode führte also zu einer prognostischen Teilaussage für den zu beurteilenden Tumor. Diese drei Einzelprognosen sollten hinsichtlich ihrer isolierten Aussagekraft einerseits und in der prognostischen Validität ihrer Summe andererseits anhand des Ergebnisses der pathohistologischen Differenzierung des Gesamttumors als Goldstandard eingestuft werden. Ein vorberichtlich nur langsam wachsender Tumor X sei beispielsweise in der klinischen Untersuchung hinsichtlich maligner Anzeichen unauffällig, im Ultraschallbild überwiege die Zahl der Malignitätsanzeichen und das Biopat enthalte ebenfalls maligne Zellen. Die abschließende Prognose bei zwei für Bösartigkeit sprechenden Einzelergebnissen lautete also trotz anamnestisch-klinischer Unauffälligkeit ebenfalls als Malignitätswarnung. Dieser hypothetische Tumor X sei nun histologisch als bösartig identifiziert. Die klinische Untersuchung allein hätte dahingehend keinen Dignitätshinweis erbringen können, die sonographische Einschätzung wäre in diesem Fall dagegen zutreffend gewesen und auch das pathohistologische Ergebnis gäbe die Dignität korrekt wieder. Die Malignität prognostizierende Aussage, welche sich aus der Gesamtheit der Untersuchungen ergäbe, hätte das Geschehen ebenfalls korrekt eingestuft und dadurch die fehlenden klinische Zeichen hinsichtlich der Prognose korrigiert.

3.2.5. Operation

Die Durchführung der Mammektomie entsprach anerkannten Standardverfahren (WEHREND *et al.* 2001). Die Anästhesie erfolgte nach einer Prämedikation mit Diazepam (Valium[®], Roche, 1 mg / kg KM i.v.) und l-Methadon (l-Polamivet[®], Hoechst, 0,6 mg / kg KM i.v.) als Inhalationsnarkose mit einem Sauerstoff-Lachgas-Isofluran-Gemisch.

Nach dem Hautschnitt geschah die Präparation der Gesäugeleiste möglichst stumpf unter Zuhilfenahme einer Metzenbaumschere. Auftretende Blutungen wurden durch kurzzeitige Drucktamponaden oder gegebenenfalls mittels Gefäßligatur gestillt. Es folgte die

Darstellung von *Arteria* und *Vena epigastrica caudalis superficialis* sowie deren Ligatur mittels Vicryl[®] (3 metric, Ethicon). Der präparierte Gesäugeanteil konnte anschließend distal der Ligatur abgesetzt werden. Es erfolgte in jedem Fall eine Entfernung der gesamten betroffenen Gesäugeleiste. Der Wundverschluss wurde in drei Schichten vorgenommen (Vicryl[®], 3 metric, Ethicon) und mit Hautheften (Mersilene[®], 3 metric, Ethicon) stabilisiert. Nach dem Eingriff und am folgenden Tag bekamen die Patientinnen schmerztherapeutisch ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (Flunixin, Meglumin; Finadyne[®], Essex, 0,5-1 mg / kg KM) verabreicht und über zehn Tage eine prophylaktische antibiotische Versorgung mit Enrofloxacin (Baytril[®], Bayer, 5 mg / kg KM, 2 x täglich).

Die Hündinnen wurden am Tag nach der Operation entlassen. Eine Wundkontrolle sowie das Ziehen der Fäden fand nach zehn bis zwölf Tagen *post operationem* statt.

Zur Vermeidung einer Selbstirritation der Wunde durch die Hündinnen erschien das Anlegen eines Halskragens für diesen Zeitraum angezeigt.

3.2.6. Statistische Analyse

Für jeden sonographischen Parameter wurden die Unterschiede in den drei nach Dignität geordneten Tumorgruppen „benigne“, „niedriger Malignitätsgrad“ und „maligne“ mit geeigneten Verfahren ermittelt und in einer Zahl ausgedrückt, die ab einem Wert $p < 0.05$ als signifikant, also nicht zufällig verteilt, erachtet werden konnte.

Für die einfache Datenbeschreibung wie Mittelwertberechnung, die Erstellung von Standardabweichung, Variationskoeffizient sowie die Darstellung von Minimum und Maximum fand das Programm BMDP1D[®] Anwendung. Der Kruskal-Wallis-Test zum Gruppenvergleich der Kriterien „Größe“ und „Echo Gehalt“ wurde mit dem Programm BMDP3S[®] erstellt. Die zweidimensionalen Häufigkeitstabellen zur Überprüfung der restlichen Kriterien wurden mittels BMDP4F[®] analysiert (BMDP / Dynamic, Release 7.0, DIXON 1993; BMDP Statistical Software, Inc., 1440 Sepulveda Blvd., Los Angeles, CA 90025 USA). Die statistische Auswertung der Daten erfolgte an der AG Biomathematik und Datenverarbeitung, Fachbereich Veterinärmedizin der JLU Giessen.

Bei der Benennung der Signifikanzstufen kamen folgende Wertestufen zur Anwendung:

$p \leq 0,001$:	hoch signifikant
$p \leq 0,01$:	signifikant
$p \leq 0,05$:	schwach signifikant
$p > 0,05$:	nicht signifikant (n.s.)

Zusätzlich wurden für jedes Ultraschallkriterium die zugehörige Spezifität und Sensitivität ermittelt. Zudem konnte jedem sonographischen Parameter sein positiver und negativer prädiktiver Wert sowie die Odds Ratio und das relative Risiko zugewiesen werden.

Die Berechnungen der Merkmalshäufigkeiten sowie von Sensitivitäten, Spezifitäten, prädiktive Werte, die Odds Ratio (OR) und das relative Risiko (RR) wurden mit Microsoft[®] Excel 2000 (Microsoft Corporation) durchgeführt.

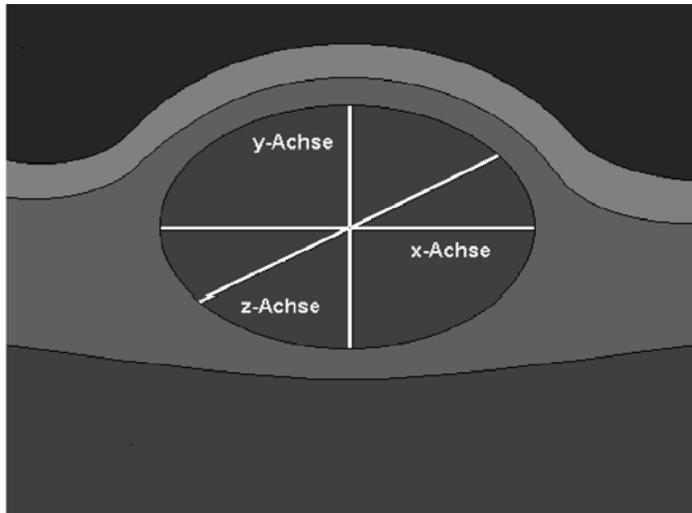


Abb.: 6 Größe des Tumors

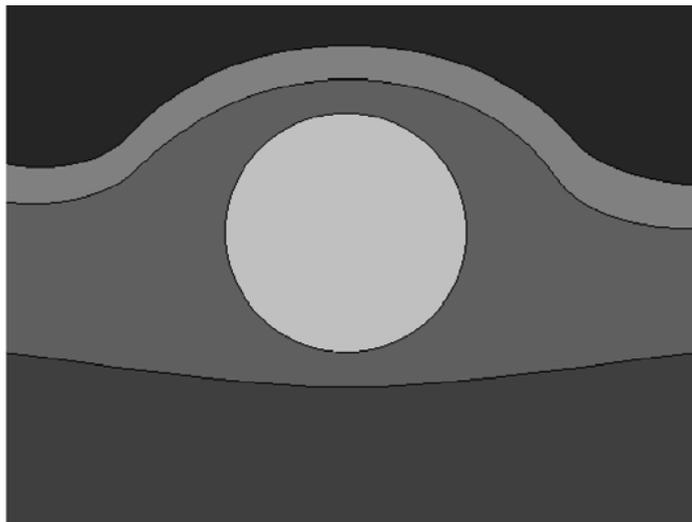


Abb. 7: Runde Form

- ← Vorlaufstrecke
- ← Haut
- ← Drüsenparenchym mit Herdbefund
- ← Bauch-/Brustwand

← **Zu Abbildung 6:** Das Bild zeigt schematisch die Feststellung der Größe in drei Ebenen bei einem ovalen Herdbefund mit deutlicher Gewebebeziehung, ohne sichtbare Kapsel und anechogene Bezirke. Der Befund stellt sich echoarm und homogen dar, er weist weder Schallverstärkung noch Schallschwächung oder einen Randschatten auf.

- ← Vorlaufstrecke →
- ← Haut →
- ← Drüsenparenchym mit Herdbefund →
- ← Bauch-/Brustwand →

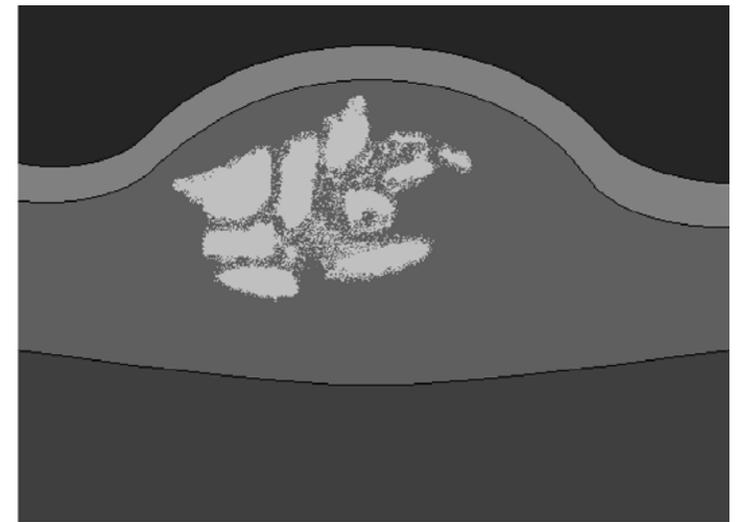


Abb. 8: Unregelmäßige Form

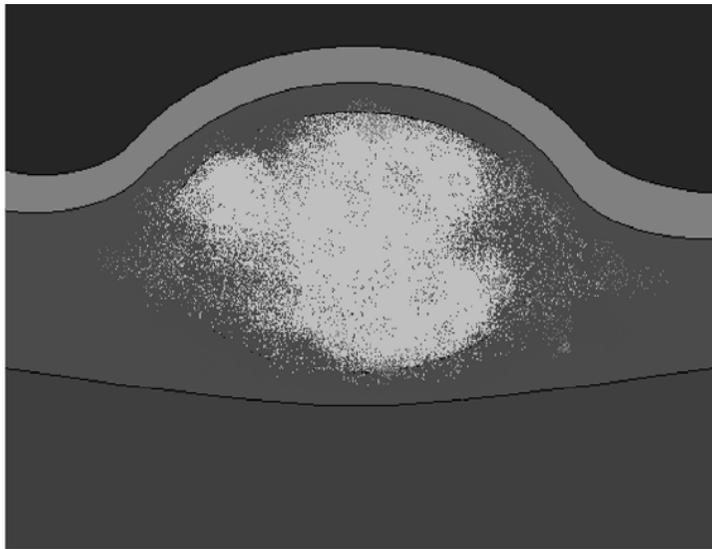


Abb. 9: Undeutliche Gewebebeziehung

← Vorlaufstrecke →
 ← Haut →
 ← Drüsenparenchym mit Herdbefund →
 ← Bauch-/Brustwand →

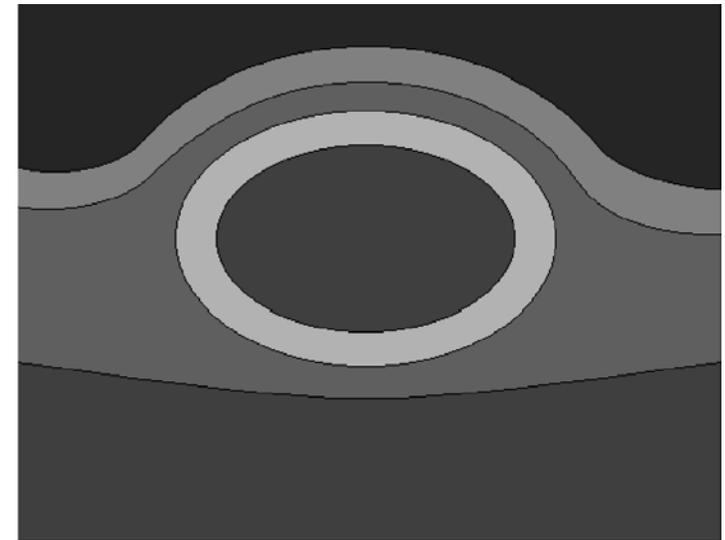


Abb. 10: Echoreiche Randzone



Abb. 11: Anechogene Bezirke

← Vorlaufstrecke →
 ← Haut →
 ← Drüsenparenchym mit Herdbefund →
 ← Bauch-/Brustwand →

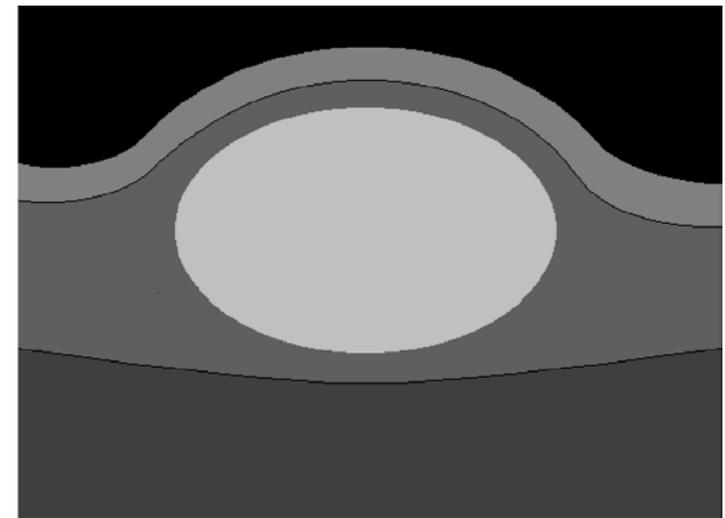


Abb. 12: Echoreicher Befund

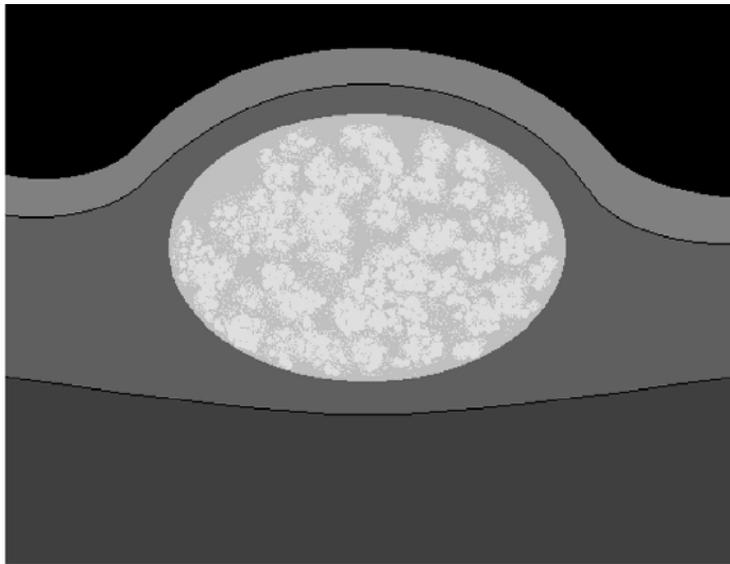


Abb. 13: Inhomogenes Echomuster

← Vorlaufstrecke →
 ← Haut →
 ← Drüsenparenchym mit Herdbefund →
 ← Bauch-/Brustwand →

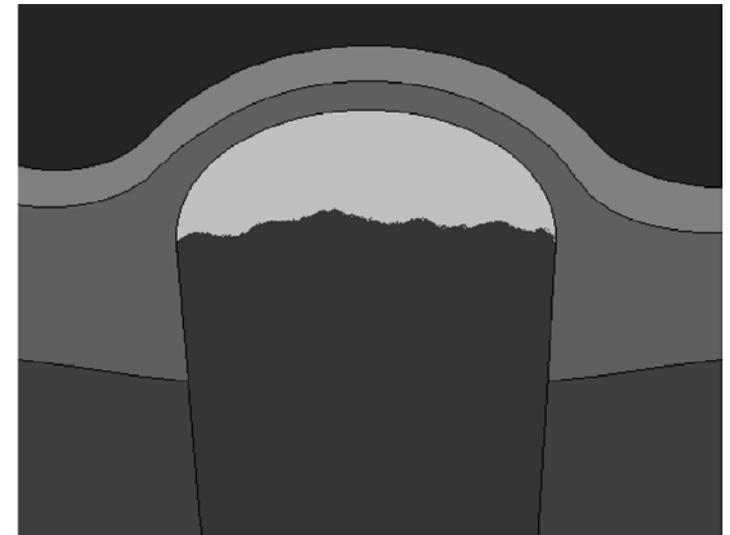


Abb. 14: Distale Schallschwächung

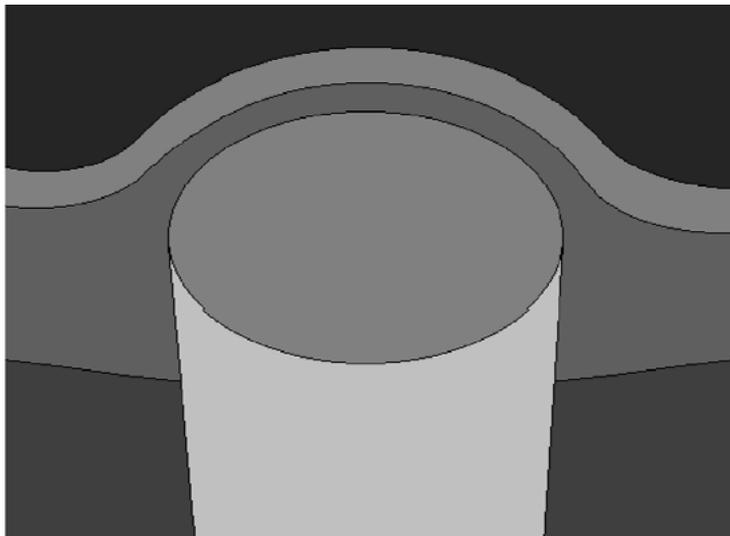


Abb. 15: Distale Schallverstärkung

← Vorlaufstrecke →
 ← Haut →
 ← Drüsenparenchym mit Herdbefund →
 ← Bauch-/Brustwand →

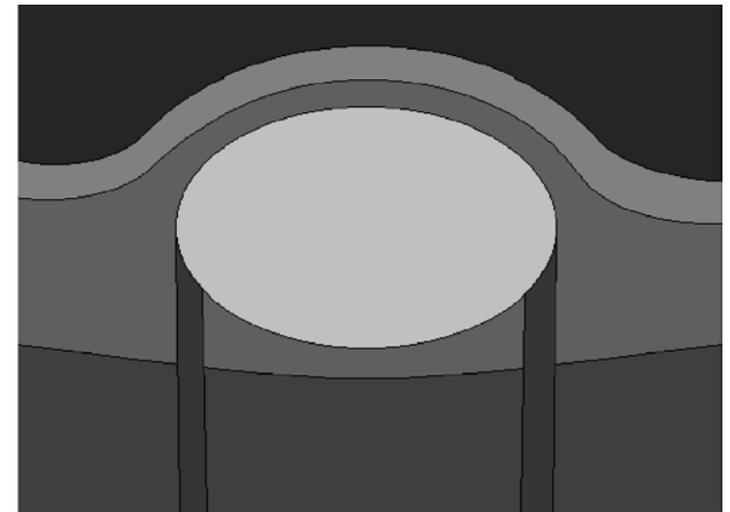


Abb. 16: Randschatten

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der pathohistologischen Differenzierung

Es wurde bei 90 Tumoren eine pathohistologische Differenzierung im Institut für Veterinär-Pathologie der JLU Giessen durchgeführt, deren Ergebnis als Referenzstandard für alle weiteren Datenanalysen zu Grunde gelegt wurde.

Es konnten 31 Neoplasien (34,5%) als gutartig eingestuft werden. Einen niedrigen histologischen Malignitätsgrad wiesen 22 Blastome (24,5%) auf. Bei 37 Tumoren (41%) wurde Bösartigkeit diagnostiziert (Abbildung 17).

Die gutartigen Tumoren erhielten in chronologischer Abfolge die Bezeichnungen b 1 bis 31, entsprechend wurden die Tumoren mit niedriger Malignität als nm 1 bis 22 und die malignen mit m 1 bis 37 bezeichnet.

Bei den 31 gutartigen Veränderungen überwog mit 25 Nachweisen das Adenom, wobei siebenmal ein einfacher, dreizehnmal ein komplexer und dreimal ein zystischer Typ eines benignen Drüsengewebstumors vorlag. Dazu kamen sechs Mischtumoren, ein Gangpapillom und ein Fibroadenom (Abbildung 18).

Das Adenom war auch in der Gruppe der 22 Tumoren mit niedrigem Malignitätsgrad vorherrschend. Hier entfielen zwölf Adenome auf den komplexen Typ, ein beziehungsweise zwei waren vom zystischen beziehungsweise einfachen Typ. Mischtumoren traten fünfmal auf. Dagegen kam nur eine Hyperplasie mit niedrigem Malignitätsgrad vor (Abbildung 19).

In der Gruppe der 32 bösartigen Tumoren (Abbildung 20) stellten ebenfalls epitheliale Neoplasien den überwiegenden Anteil dar. Siebzehn einfachen Karzinomen standen fünf komplexe Karzinome und vier anaplastische Karzinome gegenüber. Maligne Mischtumoren traten zehnmal auf. Einmal war ein Plattenepithelkarzinom zu diagnostizieren.

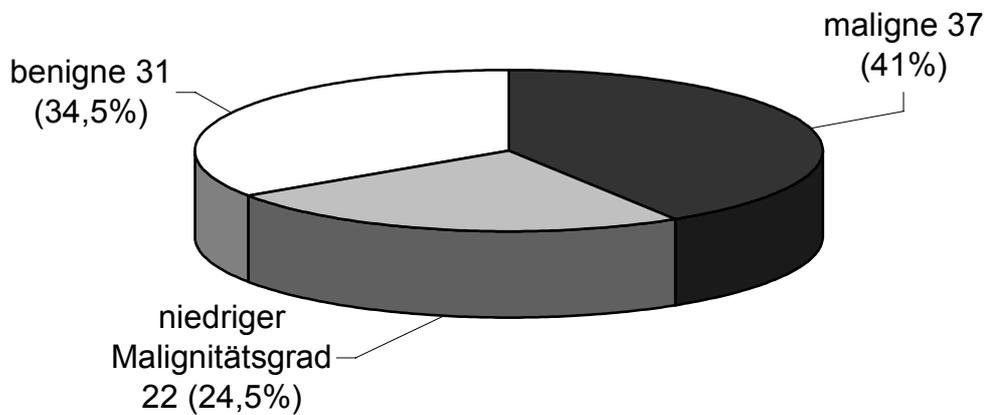


Abbildung 17: Verteilung der Tumorentitäten (n = 90). 31 Neoplasien (34,5%) konnten pathohistologisch als benigne eingestuft werden, 22 Tumoren (24,5%) wurden als geringgradig maligne klassifiziert. In 37 Fällen (41%) lag ein bösartiger Prozess vor.

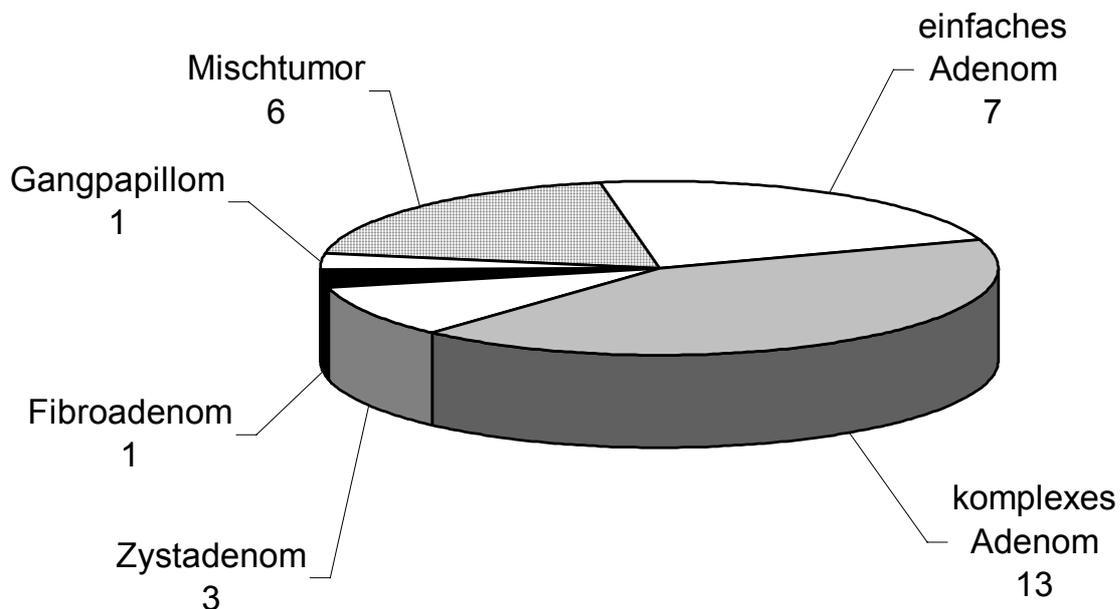


Abbildung 18: Verteilung der benignen Tumoren (n = 31). Das Adenom war in der Gruppe der gutartigen Tumoren am häufigsten vertreten. Es traten sechs benigne Misch tumoren und ein Gangpapillom auf.

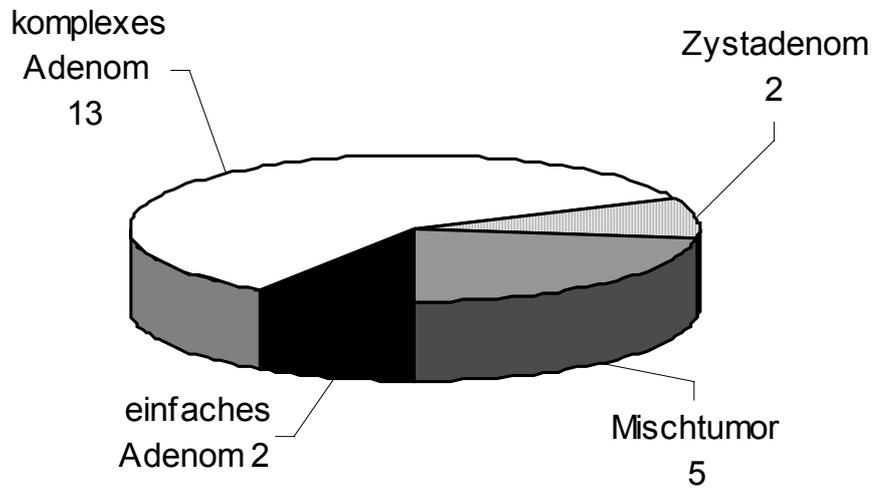


Abbildung 19: Verteilung der Tumoren niedrigen Malignitätsgrades (n = 22). 13 komplexe Adenome stellten den häufigsten Befund niedrigen Malignitätsgrades dar. Mischtumoren waren in dieser Gruppe fünfmal, Zystadenome und das einfache Adenom zweimal vertreten.

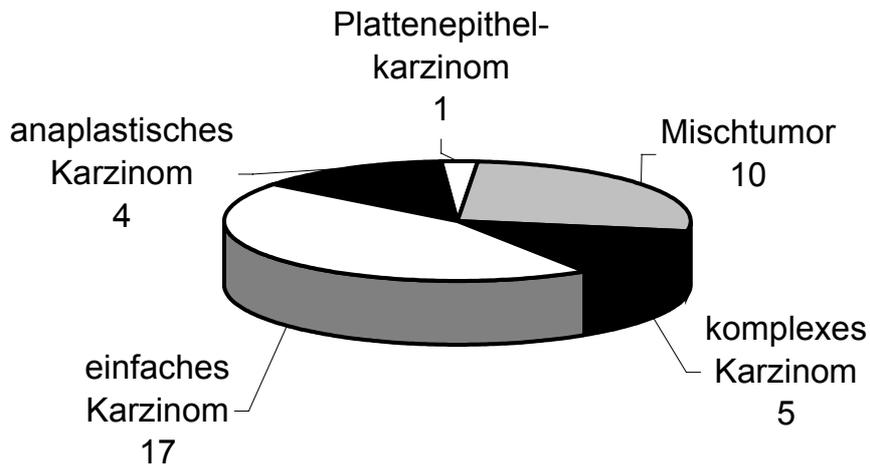


Abbildung 20: Verteilung der malignen Tumoren (n = 37). Das Karzinom war die häufigste Diagnose innerhalb der bösartigen Neoplasien. Siebzehn einfache fünf komplexe und vier anaplastische Karzinome sowie ein Plattenepithelkarzinom standen zehn malignen Mischtumoren gegenüber.

4.2. Anamnestische Ergebnisse

Anhand der Ergebnisse der pathohistologischen Differenzierung konnten alle im Rahmen dieser Studie erfassten Daten mit der diagnostizierten Dignität verglichen werden.

Von den 47 untersuchten Patientinnen hatten sieben (15%) mindestens eine Gravidität durchlaufen, wovon drei Tiere sich als Trägerin eines malignen beziehungsweise benignen Tumors herausstellten. Ein Tier hatte einen Tumor mit niedrigem Malignitätsgrad entwickelt.

Bei drei Tieren (6%) lag anamnestisch eine Läufigkeitsunterdrückung vor. Die drei Malignitätsgruppen waren jeweils durch einen derart vorbehandelten Tumorträger vertreten.

Die Patientenbesitzer gaben in neun Fällen (19%) an, dass die Hündin mindestens einmal Anzeichen einer Scheinträchtigkeiten gezeigt hatte. Auch hier verteilten sich die Tumoren zu gleichen Teilen auf die Entitäten. In 16 Fällen (34%) stuften die Besitzer die Größenzunahme der Zubildung in der vorausgegangenen Zeit als hochgradig ein. Sechs Neubildungen fielen hierbei in die Gruppe der benignen oder geringgradig malignen Blastome. Zehnmal wurde ein maligner Tumor durch hochgradige Zunahme der Größe charakterisiert, was 10% aller untersuchten Fälle entspricht.

Bei sieben Hündinnen (15%) lagen laut Halterangaben rezidivierende Prozesse vor. Während die Rezidive zweier Hündinnen als benigne eingestuft wurden, lagen bei fünf Tieren bösartige Prozesse vor.

4.3. Klinische Ergebnisse

4.3.1. Anzahl und Lokalisation der Tumoren

Das Gesäuge bestand bei 41 Patientinnen aus zwei Mammaleisten mit je fünf Komplexen. Bei sechs Hündinnen fehlte die rechte, bei zwei Tieren die linke Gesäugeleiste nach vorangegangener Mammektomie. Sechszwanzig Tiere wiesen bei der Untersuchung nur einen Tumor auf, neun Tiere zeigten zwei Neoplasien und bei zwölf Tieren handelte es sich um ein multiples Geschehen. Die palpatorische Verteilung der Tumoren auf die einzelnen Komplexe geht aus der Abbildung 21 hervor.

Es wurde eine Zunahme der Tumorhäufigkeit von kranial nach kaudal festgestellt, wobei in den axillaren Komplexen keine Tumoren vorkamen. In den thorakalen Komplexen fanden sich sechs Zubildungen (7%), in den medialen 21 (23%), abdominal wurden 29 (32%) und inguinal 34 (38%) Neoplasien diagnostiziert. Eine Beziehung zwischen Lokalisation und Dignität wurde nicht gefunden.

4.3.2. Größe der Mammatumoren

Die klinische Größenmessung der Umfangsvermehrungen wurde mittels einer handelsüblichen Schublehre durchgeführt. Es wurden die maximalen Ausdehnungen in den drei Richtungen des Raumes erfasst. Die Durchmesser reichten von 0,5 bis 20 cm. Der Mittelwert lag bei 5,1 cm, die Standardabweichung belief sich auf 3,8 cm.

Es erfolgte eine Einteilung in nach Größe sortierte Gruppen gemäß der in Tabelle 2 dargelegten TNM-Klassifizierung. Gruppe T1 enthielt die Tumoren mit einem maximalen Diameter kleiner als drei Zentimeter. Gruppe T2 erfasste die Blastome zwischen drei und fünf Zentimeter, in Gruppe T3 gingen die Neoplasien größer als fünf Zentimeter ein. Abbildung 22 gibt die palpatorische Größenverteilung der Tumoren nach Vergleich mit der pathohistologischen Dignität wieder. Obwohl die bösartigen Zubildungen nahezu 50% der Tumoren mit einem maximalen Durchmesser über 5 cm (T3) ausmachten, konnte keine statistisch signifikante Zuordnung der Größenklassen zur Dignität getroffen werden ($p = 0,4563$).

Um einen Vergleich von klinisch erfasster und sonographisch gemessener Tumorgröße durchführen zu können, wurde das Volumen jeder Neoplasie berechnet. Dabei wurde von der Formel

$$V_{\text{Ellipsoid}} = 4 / 3 \pi a b c$$

V: Volumen; a,b,c: Raumachsen der Neoplasie in cm

ausgegangen, da alle Mammatumoren sich am ehesten als Ellipsoid beschreiben ließen. Auf der Basis der klinisch gemessenen Größenachsen ergab sich dadurch ein durchschnittliches Volumen von 562 cm^3 , was etwa einem Tumor von $6 \times 5 \times 4,5 \text{ cm}$ entspräche.

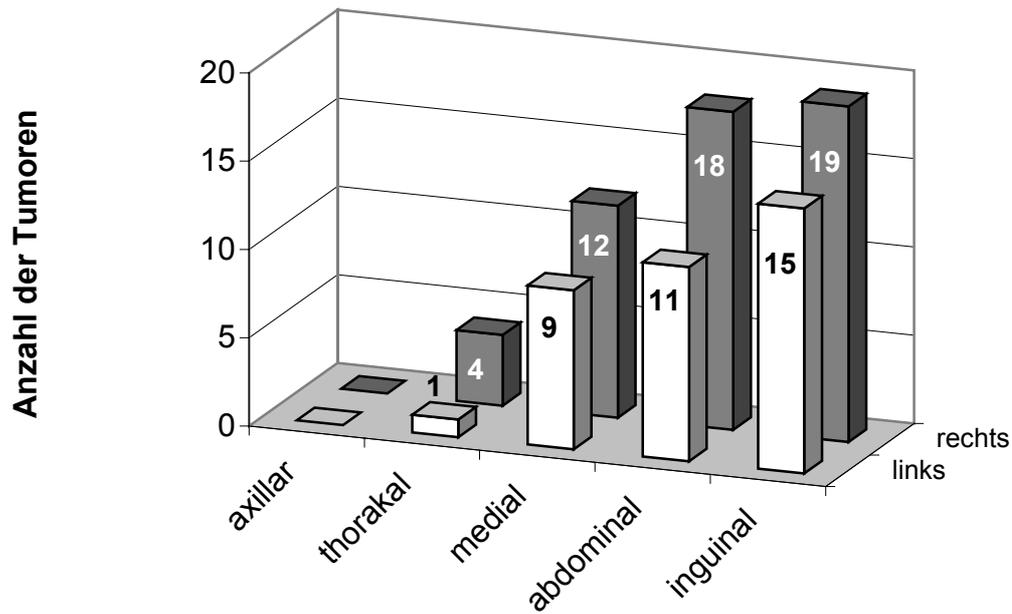


Abbildung 21: Tumorverteilung nach palpatorischer Befundung (n = 90). Die grauen Balken geben die Anzahl der Tumoren pro rechtsseitigem Komplex wieder, die weißen Balken repräsentieren die Tumorverteilung der linken Gesäugeleiste. Tumoren der axillaren Komplexe kamen in dieser Untersuchung nicht vor.

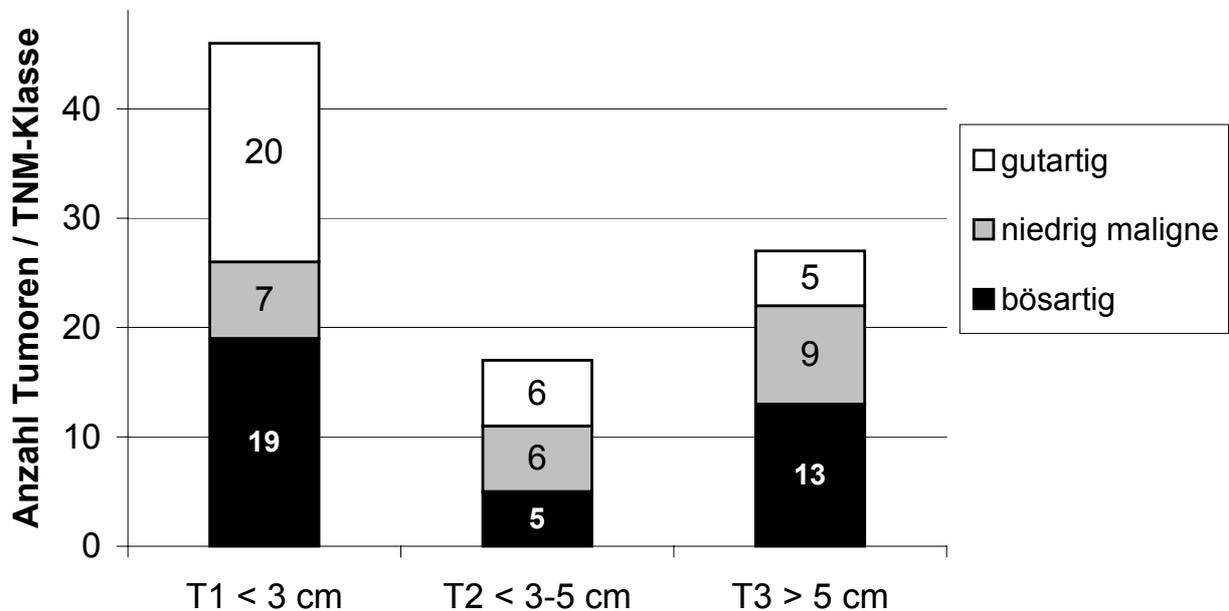


Abbildung 22: Größenverteilung der Tumoren nach Palpation auf die drei Größengruppen der TNM-Klassifizierung mit Aufschlüsselung der Dignitäten (n = 90). Weiße Teilbalken repräsentieren die benignen, graue Teilbalken die Tumoren mit geringem Malignitätsgrad. Die schwarzen Abschnitte stellen den Anteil an bösartigen Tumoren dar.

4.3.3. Klinische Dignitätseinschätzung

Aus den Ergebnissen der klinischen Untersuchung wurde für jeden Patienten eine klinische Bewertung des Geschehens erstellt. Die Vorhersage der Malignität einer Neoplasie ergab sich dabei vor allem in Fällen, in denen der Tumor eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- Nah- oder Fernmetastasen,
- Rezidivierung,
- mangelnde Verschieblichkeit gegen Haut oder Unterlage,
- hochgradige Größenzunahme ohne Mastitisanzeichen.

Es wurden 26 Patienten anhand dieses Schemas klinisch als Träger eines malignen Tumors eingestuft, wobei sechs Patienten zwei oder mehr der Kriterien erfüllten. Nach Vergleich der klinischen Prognose mit der pathohistologischen Differenzierung ergab sich für diese Methode eine Sensitivität von 0,57 für die Identifizierung einer bösartigen Neoplasie, denn 21 der 37 malignen Tumoren wurden klinisch erkannt. Da 15 der benignen oder geringgradig malignen Tumoren klinisch als bösartig eingestuft wurden, lag die Spezifität hier bei 0,72. Der positive prädiktive Wert der klinischen Evaluation war demnach 0,80, es konnte also bei malignen klinischen Erscheinungen zu 80% mit einem bösartigen Geschehen gerechnet werden. Abbildung 23 gibt die Ergebnisse der klinischen Evaluation der Tumorpatienten wieder.

4.4. Mammasonographie

4.4.1. Voruntersuchungen

Es wurden Untersuchungen zur Feststellung von Identifizierbarkeit, Reihenpräzision und Präzision der Wiederholung durchgeführt.

Hinsichtlich der Identifizierbarkeit ergaben die Untersuchungen, dass alle drei *in vivo* untersuchten Neoplasien ebenso isoliert im Wasserbad auffindbar und darzustellen waren. Die Neoplasien waren so gewählt, dass jedes der zu untersuchenden Merkmale mindestens einmal vorhanden war. Die Ausprägung aller zehn Ultraschallkriterien zeigte

keinerlei Unterschied zwischen den am Patienten erstellten Aufnahmen und den Ergebnissen am Präparat. Alle Parameter waren entweder konstant nachweisbar oder durchgehend nicht vorhanden.

Die Erhebungen zur Präzision in Reihe ergaben ebenfalls, dass die gewählten sonographischen Parameter konstant sind. Die zehn Kriterien waren bei zehnmaliger Untersuchung des Herdbefundes bei allen Tieren wieder auffindbar ($n = 10$). Die ermittelten Größenangaben zeigten für die Tumorachsen mittlere Standardabweichungen von 0,58 mm für die longitudinale x-Achse, 0,56 mm für die transversale y-Achse und 1,17 mm für die dorsoventrale z-Achse.

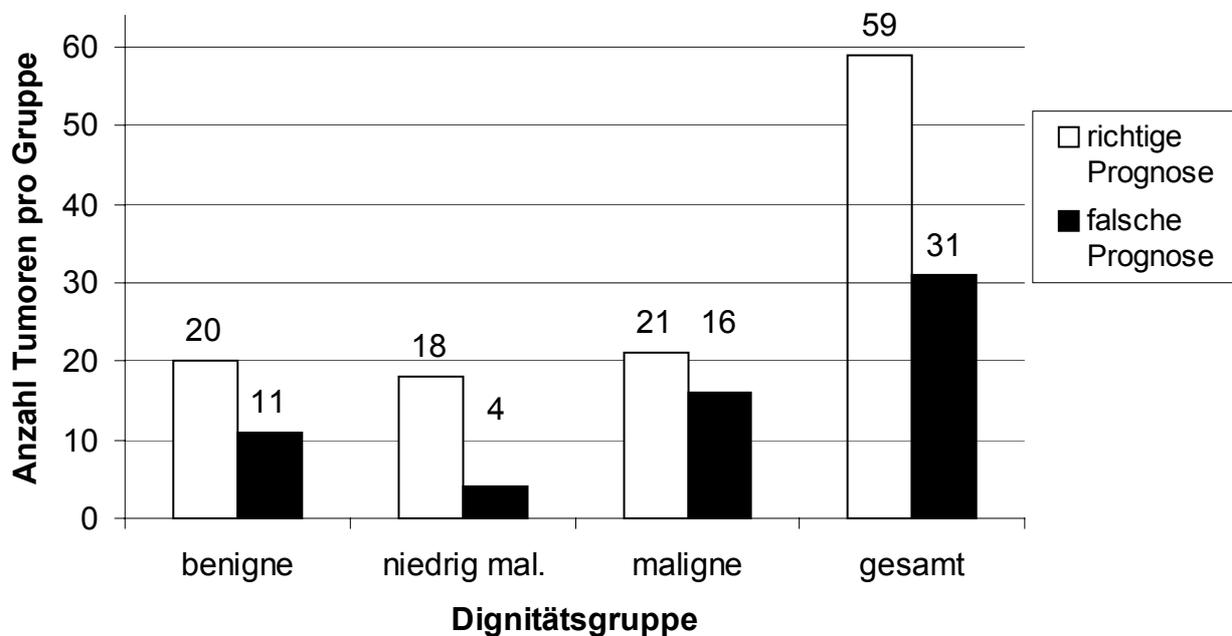


Abbildung 23: Ergebnisse der klinischen Tumorbeurteilung ($n = 90$). Die weißen Balken geben die Tumoren wieder, bei denen das Ergebnis der histologischen Untersuchung mit der klinischen Bewertung übereinstimmte. Die schwarzen Balken bezeichnen die Fälle, in denen der klinische Befund nicht die pathohistologische Situation widerspiegelte.

An drei Hündinnen mit Mammatumoren konnte über einen Zeitraum von sieben Tagen eine Überprüfung der Wiederholungspräzision durchgeführt werden. Hinsichtlich der sonographischen Parameter zeigte sich ebenfalls eine durchgehende Ausprägung in der bildlichen Darstellung, jedes Merkmal war über den Untersuchungszeitraum konstant nachweisbar oder nicht vorhanden. Die mittlere Standardabweichung der Größenmessung

ergab 1,02 mm für die longitudinale x-Achse, 0,95 mm für die transversale y-Achse und 1,49 mm für die dorsoventrale z-Achse. Das entspricht einer durchschnittlichen Standardabweichung von 1,15 mm bei der sonographischen Größenerfassung der Herdbefunde.

Hinsichtlich der Dignitätskriterien bestätigte sich die getroffene Prädiktion, dass regelmäßige Form, deutliche Gewebebeziehung sowie ein echoarmes und homogenes Schallmuster, eine distale Schallverstärkung und weiterhin vollständiger, schmaler echoreicher Randsaum und beidseitiges Randschattenphänomen auf benignes Verhalten hinweisende Kriterien sind. Unregelmäßige Form, undeutlich abgesetzte Ränder, reflexreiches inhomogenes Schallmuster, distaler Schallschatten sowie unvollständiger Randsaum oder hyperreflexive Randzone und fehlender beziehungsweise unilateraler Randschatten zeichneten die bösartigen Tumoren aus. Diejenigen Befunde, welche pathohistologisch als Tumoren mit geringem Malignitätsgrad eingestuft wurden, zeigten bei überwiegenden Anzeichen für Benignität ein inhomogenes Schallmuster.

4.4.2. Ergebnisse der Hauptuntersuchung

Die 90 sonographisch dargestellten kaninen Mammatumoren wurden anhand ihrer Charakteristika präoperativ bewertet und in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe enthielt die auf Grund ihres sonographischen Musters als gutartig eingestuften Tumoren. Die auf Gutartigkeit hinweisenden Kriterien mussten für eine Zuordnung in diese Gruppe um mindestens ein Merkmal überwiegen.

Basierend auf den in Vorversuchen gewonnenen Erkenntnissen wurde ein Tumor bei überwiegend gutartigem Aussehen dann zusätzlich als geringgradig maligne bezeichnet, wenn die Kombination Inhomogenität bei geringer Echogenität vorlag. Zeigte ein Herdbefund mehr maligne als benigne Merkmale, so wurde er als bösartig angesprochen. Diese Gruppeneinteilung war zunächst unabhängig von den Ergebnissen der klinischen oder feingeweblichen Untersuchung, um die Wertigkeit der sonographischen Parameter isoliert überprüfen zu können. Der Wert der präoperativen Prädiktion konnte durch Vergleich mit den pathohistologischen Befunden validiert werden. Die Abbildungen 24 bis 26 geben diesen Vergleich wieder.

In der Gruppe der histologisch gutartigen Tumoren (Abbildung 24) zeigten 28 der 31 Herdbefunde überwiegend Benignitätskriterien. Davon wurden vier auf Grund ihrer Inhomogenität zusätzlich als geringgradig maligne bezeichnet (b 9, b 15, b 20, b 25). Lediglich drei gutartige Tumoren zeigten ein sonographisch malignes Bild (b 2, b 13, b 18). Anhang 3 enthält alle untersuchten Tumoren und deren sonographische Befunde nach Dignität geordnet. Anhang 4 zeigt einige kommentierte sonographische Darstellungen der untersuchten Mammatumoren.

Die in Abbildung 25 dargestellte Gruppe der Blastome mit niedrigem Malignitätsgrad enthält 17 Befunde mit einer Majorität an Benignitätskriterien. Davon konnten neun Neoplasien wegen ihrer schwachen Echogenität bei gleichzeitiger Inhomogenität korrekt als geringgradig maligne angesprochen werden. Fünf Herdbefunde erschienen im Anbetracht der vielen Malignitätskriterien sonographisch als bösartig (nm 3, 7, 10, 14, 17). Von den 32 als bösartig identifizierten Umfangsvermehrungen (Abbildung 26) zeigten 30 mit mindestens drei Malignitätsmerkmalen auch sonographisch ein malignes Bild. Lediglich bei zwei Tumoren wurde das sonographische Muster fälschlich als malignitätsverdächtig (m 9) beziehungsweise gutartig interpretiert (m 12).

4.4.3. Statistische Signifikanz der Einzelkriterien

Die gezeigten Daten konnten mit den Ergebnissen der pathohistologischen Differenzierung auf ihre signifikante Verteilung hin untersucht werden. Der Signifikanzwert p wurde bei den Parametern Größe und Echogehalt durch den Kruskal-Wallis-Test ermittelt. Zur Ermittlung der Signifikanz des Parameters Form wurde der verallgemeinerte Fischer-Test durchgeführt. Die restlichen Parameter konnten mit zweidimensionalen Häufigkeitstabellen hinsichtlich ihrer Signifikanz überprüft werden. Tabelle 7 gibt die Ergebnisse der Signifikanzanalyse wieder. Die Ergebnisse bestätigen die Eignung der im Vorfeld als diagnostisch vielversprechend gewählten sonographischen Parameter.

Tabelle 7: Ergebnisse der Signifikanzanalyse zwischen den Ausprägungen der gewählten sonographischen Kriterien und der Zugehörigkeit zu einer Dignitätsgruppe. Die als signifikant verteilt erkannten Charakteristika sind hervorgehoben.

Größe (klinisch)	nicht signifikant	$p = 0,4563$
Größe (sonographisch)	nicht signifikant	$p = 0,5140$
Form	signifikant	$p < 0,001$
Gewebebeziehung	hoch signifikant	$p < 0,0001$
Hyperreflexive Randzone	schwach signifikant	$p < 0,0457$
Anechogene Areale	nicht signifikant	$p = 0,5144$
Echogehalt	hoch signifikant	$p < 0,0001$
Echomuster	hoch signifikant	$p < 0,0001$
Retrotumoröses Schallverhalten	hoch signifikant	$p < 0,0001$
Randschatten	schwach signifikant	$p < 0,0013$

Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Dignitätsgruppen bei den Parametern Form ($p < 0,001$) und Gewebebeziehung ($p < 0,0001$). Unregelmäßige Form und undeutliche Gewebebeziehung können also als gesicherte Merkmale maligner Tumoren gewertet werden, vice versa weisen regelmäßige Form und deutliche Gewebebeziehung einen gutartigen Prozess aus. Ein vollständiger, schmaler, hyperreflexiver Randsaum konnte den gutartigen Befunden, eine unregelmäßige, breite Randzone eher einem bösartigen Geschehen ($p < 0,0457$) zugeordnet werden. Zudem konnten die sonographischen Eigenschaften Echogehalt ($p < 0,0001$) und Echomuster mit $p < 0,0001$ einerseits und distales Schallverhalten ($p < 0,0001$) andererseits als diagnostisch verwertbare, da in ihrer Ausprägung signifikant verteilte Parameter bestimmt werden. Ein bilateraler Randschatten trat gehäuft bei benignen Tumoren auf, während unilaterale Ausprägung oder Absenz des Artefakts vermehrt bei malignen Tumoren gefunden wurde ($p < 0,0013$). Hinweisende Merkmale für Malignität sind demnach unregelmäßige Form, unvollständiger Randsaum, undeutliche Gewebebeziehung, starke Echogenität und inhomogenes Echomuster sowie inkompletter Randschatten.

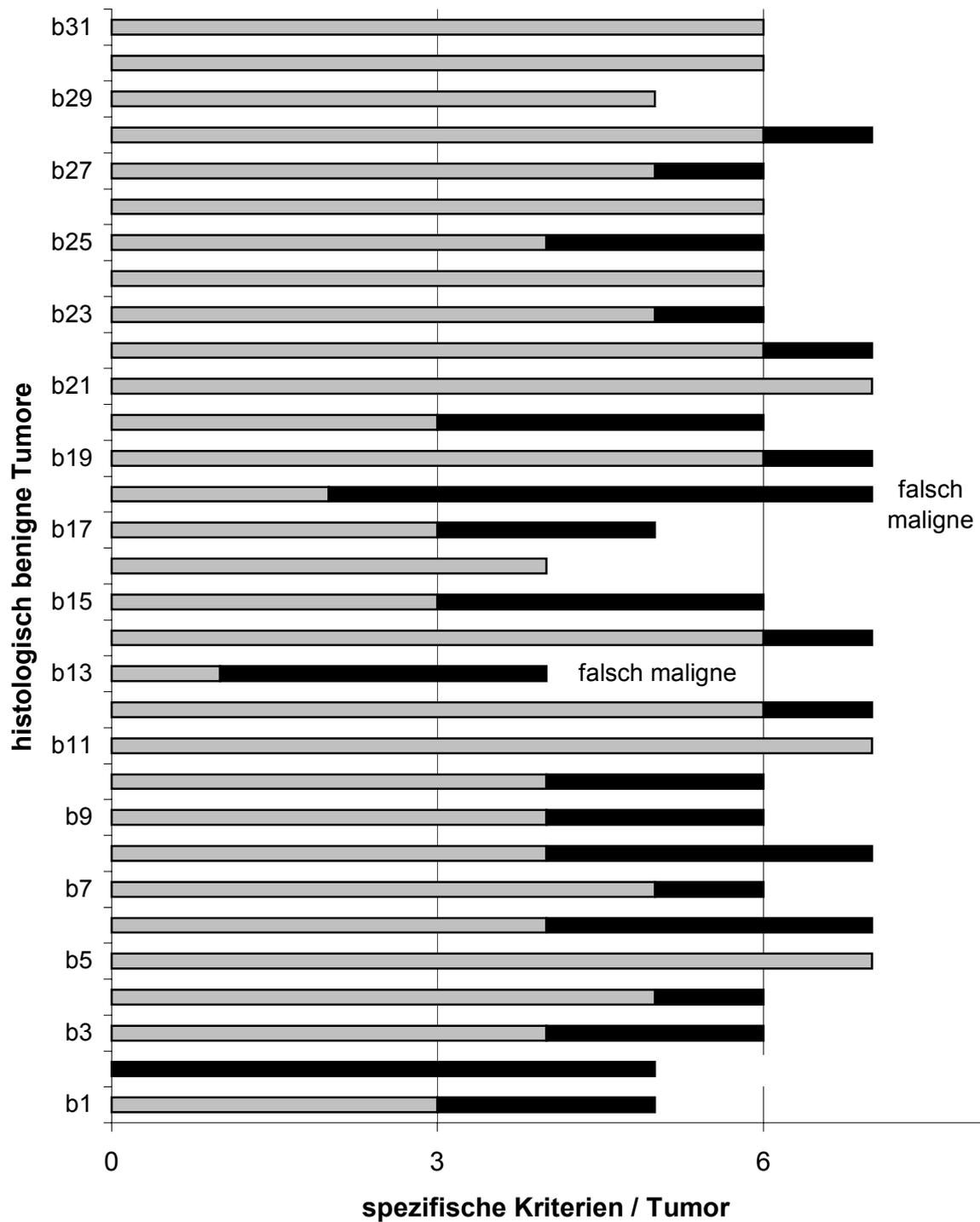


Abbildung 24: Sonographische Bewertung der histologisch benignen Tumoren (n = 31). Es sind Benignitätskriterien (graue Balken) den Malignitätskriterien (schwarze Balken) gegenübergestellt. Die Balkenbeschriftung gibt daraus resultierende falsche sonographische Prognosen wieder.

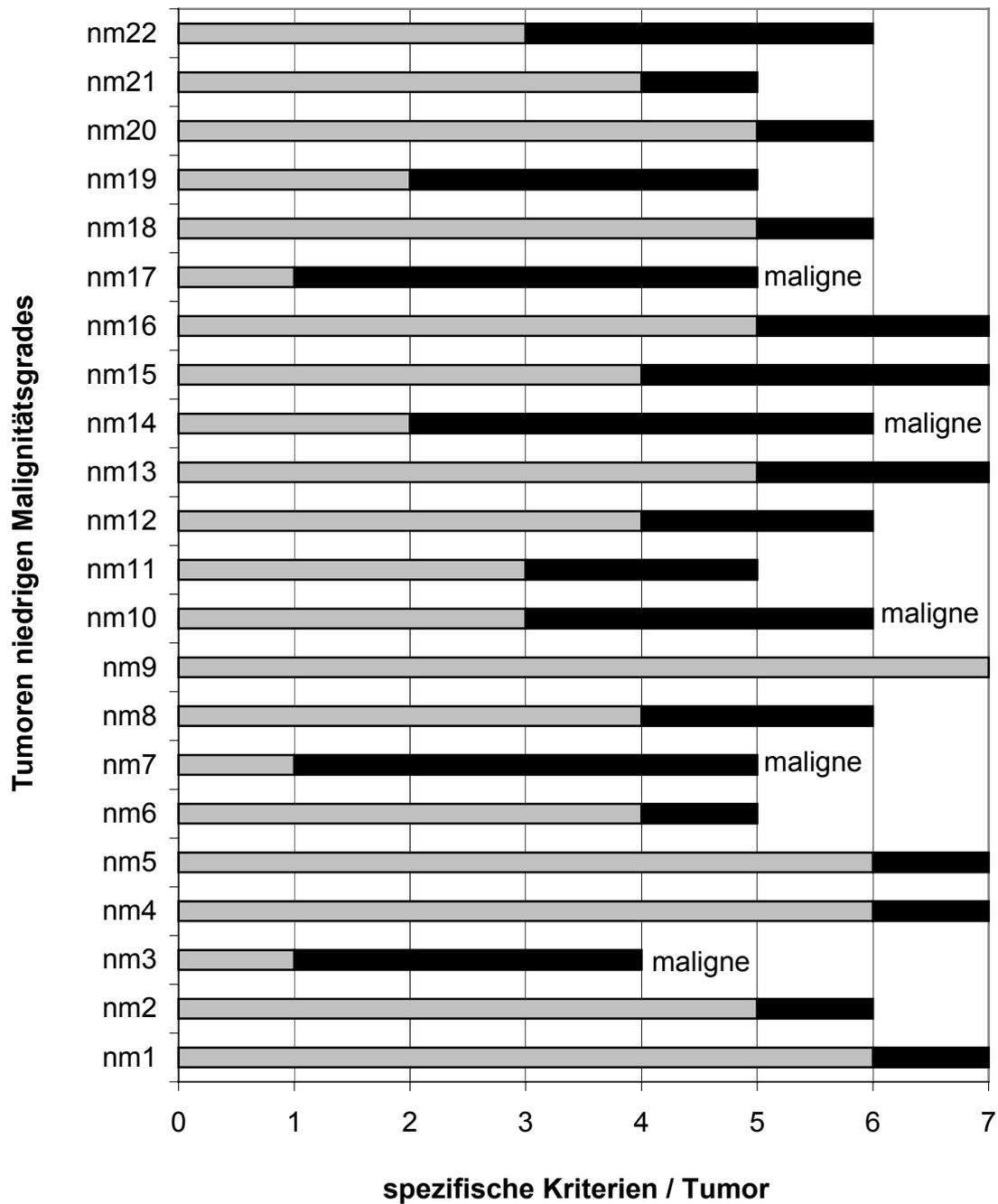


Abbildung 25: Sonographische Bewertung der histologisch geringgradig malignen Tumoren (n = 22). Es sind Benignitätskriterien (graue Balken) den Malignitätskriterien (schwarze Balken) gegenübergestellt. Die Balkenbeschriftung gibt resultierende falsche sonographische Prognosen wieder

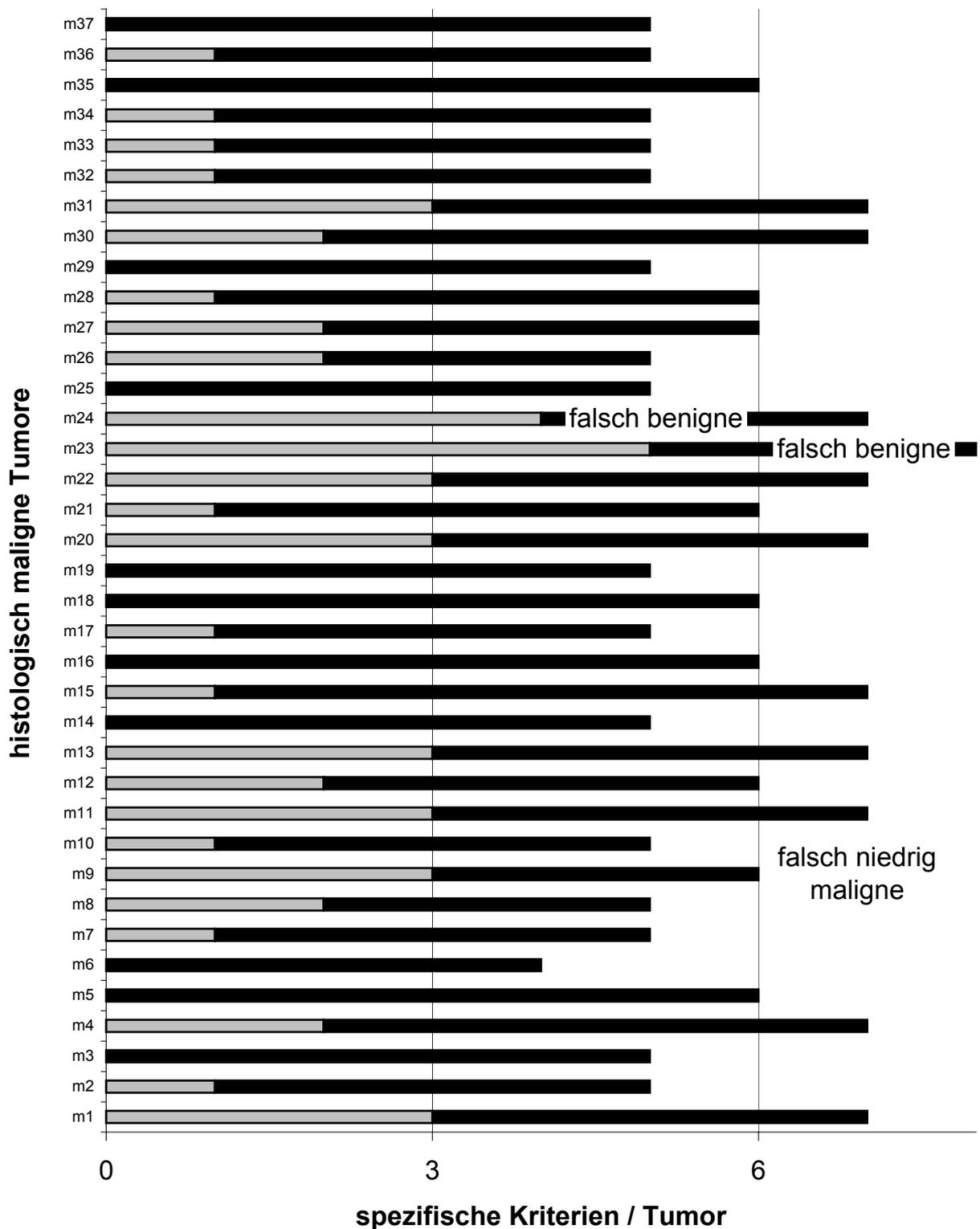


Abbildung 26: Sonographische Bewertung der histologisch malignen Tumoren (n = 37). Es sind Benignitätskriterien (graue Balken) den Malignitätskriterien (schwarze Balken) gegenübergestellt. Die Balkenbeschriftung gibt resultierende falsche sonographische Prognosen wieder.

Distale Schallschwächung weist ebenfalls auf einen bösartigen Prozess hin, retrotumöröse Schallverstärkung hingegen deutet einen benignen Tumor an.

Die Parameter klinische und sonographische Größe (als aus drei Raumachsen errechnetes Ellipsoidvolumen, $p = 0,4563$ beziehungsweise $p = 0,5140$) und anechogene Areale ($p = 0,2699$) wurden auf Grund ihrer zufälligen Verteilung als nicht signifikant (n.s.) klassifiziert und konnten nicht als zusätzliche diagnostische Parameter etabliert werden.

4.4.4. Bewertung der sonographischen Einzelkriterien

Die Güte eines sonographischen Kriteriums wird durch seine statistische Wertigkeit definiert. Deshalb wurden die mammasonographischen Charakteristika der Herdbefunde hinsichtlich ihrer Häufigkeit und Verteilung in den Dignitätsgruppen separat untersucht. Als Ausdruck ihrer Aussagekraft wurde für jeden Parameter die Sensitivität und Spezifität, der positive und der negative prädiktive Wert sowie die Odds-Ratio ermittelt. Tabelle 8 gibt die entsprechenden Ergebnisse für Benignitätskriterien wieder, Tabelle 9 stellt die gefundenen statistischen Kennwerte der Malignitätskriterien dar.

4.4.4.1. Größe

Die sonographisch erfasste Größe einer Neoplasie konnte keiner Dignitätsgruppe signifikant zugeordnet werden, obwohl eine Zunahme der Tumoren mit einem maximalen Durchmesser von > 5 cm (T3) bei den malignen Tumoren offensichtlich erscheint, ebenso wie der geringe Anteil der benignen Tumoren in dieser Gruppe. Im Gegensatz dazu sind Tumoren mit maximalem Durchmesser von < 3 cm (T1) tendenziell etwas häufiger benigne (Abbildung 22). Auch die Bewertung der Ellipsoidvolumens ergab scheinbare Gruppenzuordnungen, da das durchschnittliche sonographisch erfasste Volumen der Tumoren bei 130 cm^3 für die gutartigen Neoplasien beziehungsweise bei 167 cm^3 in der geringgradig malignen Gruppe lag. Die malignen Tumoren zeigten dagegen einen Volumendurchschnitt von 647 cm^3 . Bedingt durch die inhomogene Datenlage beziehungsweise durch die hohe Varianz, welche die Verteilung der Merkmalsausprägung einer Variablen um den Mittelwert beschreibt, sind die Größenkriterien als nicht signifikant zu bezeichnen.

Tabelle 8: Statistische Eigenschaften der Benignitätskriterien

Kriterium	Auftreten bei Gutartigkeit in %	Auftreten bei Bösartigkeit in %	Sensitivität	Spezifität	ppv	npv	Odds Ratio	Relatives Risiko
Größe < 270 ccm	86,8	89,2	0,87	0,11	0,58	0,36	0,80	0,97
regelmäßige Form	71,7	18,9	0,72	0,81	0,81	0,84	10,86	3,79
deutliche Gewebebeziehung	64,2	10,8	0,64	0,89	0,84	0,63	14,76	5,93
Randsaum vorhanden	39,1	6,5	0,39	0,94	0,90	0,51	9,32	6,07
anechogene Bezirke	71,7	67,6	0,72	0,32	0,60	0,44	1,22	1,06
echoarm	88,68	32,4	0,89	0,68	0,80	0,81	16,32	2,73
homogenes Echomuster	56,6	5,4	0,57	0,95	0,94	0,60	22,83	10,47
Schallverstärkung positiv	98,1	73,0	0,98	0,27	0,66	0,91	19,26	1,34
Randschatten vollständig	42,4	37,8	0,45	0,62	0,69	0,44	1,36	1,2

ppv = positiver prädiktiver Wert, npv = negativer prädiktiver Wert

Tabelle 9: Statistische Eigenschaften der Malignitätskriterien

Kriterium	Auftreten bei Bösartigkeit in %	Auftreten bei Gutartigkeit in %	Sensitivität	Spezifität	ppv	npv	Odds Ratio	Relatives Risiko
Größe > 270 ccm	10,8	13,2	0,11	0,87	0,36	0,58	0,80	,82
Unregelmäßige Form	81,0	28,0	0,81	0,72	0,67	0,84	10,8	2,8
undeutliche Gewebebeziehung	89,2	35,8	0,89	0,64	0,63	0,89	14,7	2,49
Randsaum unvollständig	93,5	60,9	0,94	0,39	0,51	0,90	9,32	1,54
anechogene Bezirke	32,4	28,3	0,32	0,72	0,44	0,60	1,22	1,15
Echoarm	67,6	11,4	0,68	0,84	0,81	0,80	16,3	5,97
inhomogenes Echomuster	94,6	43,4	0,95	0,57	0,60	0,94	22,83	2,18
Schallschatten positiv	78,4	28,3	0,78	0,72	0,66	0,83	9,18	2,77
Randschatten unvollständig	62,16	54,7	0,62	0,45	0,44	0,63	1,36	1,14

ppv = positiver prädiktiver Wert, npv = negativer prädiktiver Wert.

Die sonographisch erfassten Größenwerte sind summarisch kleiner als die klinisch erfassten (Abbildung 27). Der maximale Durchmesser lag im Durchschnitt aller Gruppen bei 3,8 cm (s = 2,0 cm), der sonographisch gemessene bei 2,9 cm (s = 2,0 cm). Das durchschnittliche Ellipsoidvolumen mit klinisch erfassten Diametern wurde mit 562 cm^3 , das sonographische mit 272 cm^3 berechnet, was 48,8% der durchschnittlichen klinischen Größe entspricht. Wurde der Wert 272 cm^3 für ein sonographisch ermitteltes Ellipsoidvolumen als Grenzwert für Gut- und Bösartigkeit gesetzt, so ergab sich daraus für ein Tumolvolumen unterhalb des Cut-Off-Punktes eine Sensitivität von 0,87 bei einer Spezifität von 0,11 für benigne Befunde. Der positive prädiktive Wert war 0,58 bei einer Odds-Ratio von 0,80. Für Tumoren mit einem Volumen größer als 272 cm^3 ergab sich für das Vorliegen von Malignität eine Sensitivität von 0,1 bei einer Spezifität von 90%.

Vergleich klinischer und sonographischer Größe

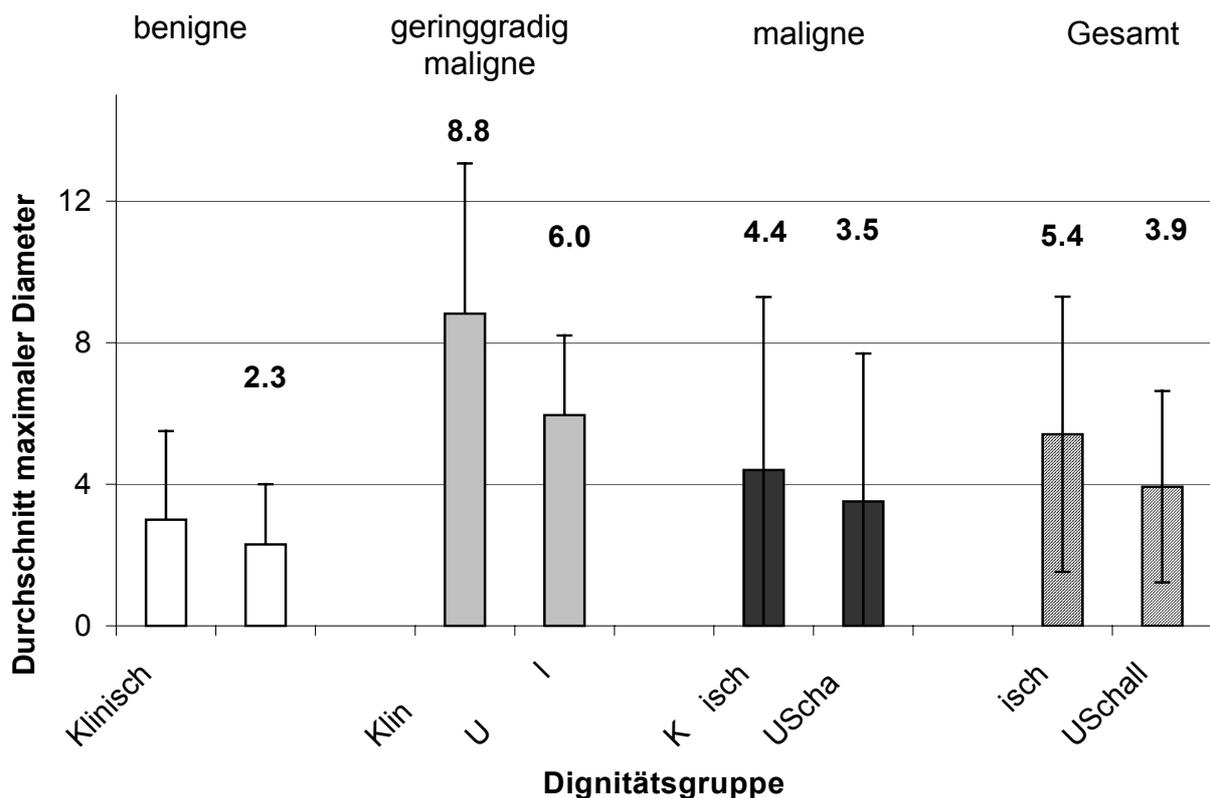


Abbildung 27: Vergleich klinisch erfasster und sonographisch gemessener Tumorgröße. In allen Dignitätsgruppen konnte gegenüber der klinischen Erfassung ein tendenziell geringerer sonographisch gemessener maximaler Durchmesser nachgewiesen werden. Die Zahlen geben den arithmetischen Mittelwert des maximalen Durchmessers an.

und die Standardabweichung in Zentimeter je Tumorgruppe und Methode an. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Größengruppen konnten den Dignitäten nicht signifikant zugeordnet werden. Weiße Balken = benigne, graue Balken = gering maligne, schwarze Balken = maligne, gestreifte Balken = Gesamtdurchschnitt.

4.4.4.2. Form

Das Formkriterium der Regelmäßigkeit traf bei gutartigen Tumoren in 72% der Fälle zu. Lediglich 18% der malignen Prozesse zeigten runde oder ovale Form. Die Spezifität lag bei 0,81 mit einem Sensitivitätswert von 0,72. Mit 81% Wahrscheinlichkeit waren regelmäßige Befunde auch benigne. Die Odds Ratio lag bei 10,68.

Maligne Herdbefunde zeigten zu 81% eine unregelmäßige Form, der positive prädiktive Wert lag bei 0,67 und der negative prädiktive Wert bei 0,84.

4.4.4.3. Gewebebeziehung

Die Verteilung der verschiedenen Gewebebeziehungen ist hinsichtlich der Tumordignitäten statistisch signifikant. Eine deutliche Gewebebeziehung zeigten 64% der gutartigen und 11% der bösartigen Tumoren. Die Sensitivität für gutartiges Verhalten war 0,64, die Spezifität lag wie der positive prädiktive Wert bei 0,84. Noch deutlicher waren die statistischen Werte bei der Beschreibung maligner Befunde durch undeutliche Gewebebeziehung. 89% der bösartigen Neoplasien konnten sonographisch nicht deutlich vom umliegenden Gewebe unterschieden werden. Die Sensitivität lag bei 0,89, die Spezifität war 0,64 mit einer Odds Ratio von 14,7. Tumoren, die keine undeutliche Gewebebeziehung aufwiesen, waren zu 89% auch nicht bösartig.

4.4.4.4. Hyperreflexive Randzone

Der echoreiche Tumorrand ist zum einen die sonographische Darstellung der bindegewebigen Abkapselungsprozesse um den Tumor herum. Auf Grund der glatten Grenzflächen zwischen Gesäugeparenchym beziehungsweise der Bindegewebskapsel und dem Tumorgewebe, kann es hier, vor allem bei gutartigen Befunden, zu marginalen Spiegelungsartefakten im Sinne einer Pseudokapsel kommen. Breite, unvollständige und

ebenfalls hyperreflexive Saumstrukturen weisen hingegen auf Bindegewebsinfiltration beziehungsweise auf eine stattfindende immunologische Reaktion im Sinne einer Invasion des Tumorrandgebietes durch tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs) hin. Diese Ausprägungen echoreicher Randphänomene gilt es zu unterscheiden.

Die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für das Vorliegen eines schmalen und vollständigen hyperechogenen Randphänomens lagen bei 0,39 und 0,94 bei Korrelation mit Benignität. Der positive prädiktive Wert lag für Gutartigkeit bei 0,90. Maligne Tumoren zeigten jedoch ebenfalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 51% einen hyperechogenen Randsaum. Dieser war aber in der Regel breit, unregelmäßig oder unvollständig. Für diese auf Malignität hinweisenden Ausprägungen lag die Spezifität bei 0,72 bei einer Sensitivität von nur 0,32 für das tatsächliche Vorliegen bei malignen Tumoren.

4.4.4.5. Anechogene Bereiche

Tumorassoziierte Flüssigkeitsansammlungen können Ausdruck von zentralen Tumornekrosen oder Kavitäten sanguinolenten Inhaltes infolge von Arrosionsblutungen sein. Sie treten fast häufig bei großen Tumoren bösartigen Tumoren auf. Doch auch benigne Zystadenome sind in der Regel von serösen Flüssigkeitsansammlungen begleitet. Auf Grund des häufigen Auftretens bei Zystadenomen konnte für das Vorliegen des Parameters keine signifikante Zuordnung zu einer Dignität getroffen werden. Neoplasien mit benignem Verhalten waren in 29% der Fälle von Anechogenitäten begleitet, ein bösartiges Geschehen zu 34%. Demzufolge betragen für das Ereignis maligner Tumor mit Flüssigkeitsansammlung Sensitivität und Spezifität 0,32 beziehungsweise 0,72 bei einer Wahrscheinlichkeit von 44%, dass ein anechogener Bereich bösartiges Geschehen anzeigt. Der negative prädiktive Wert ergab sich hier mit 0,60, die Odds Ratio lag bei 1,22.

4.4.4.6. Echogehalt

Die Echogenität eines Herdbefundes als Hinweis auf die Gewebestruktur des Tumors konnte den Dignitäten signifikant zugeordnet werden. Die benignen Tumoren waren in 89% der Fälle hyporeflexiv. Bösartige Neoplasien zeigten in 68% der Fälle eine mittelgradige bis starke Echogenität im Verhältnis zum physiologischen Gesäugeparenchym. Daraus errechnete sich eine Sensitivität von 0,68 und eine Spezifität

von 0,89 für das Vorliegen eines malignen Tumors bei hyperreflexivem Befund. Der resultierende positive prädiktive Wert für dieses Ereignis betrug 0,81 mit einer Odds Ratio von 16,3.

4.4.4.7. Echomuster

Die Beurteilung der sonographischen Homogenität eines Herdbefundes gibt Auskunft über die Gewebearchitektur einer Umfangsvermehrung und damit statistisch signifikante Hinweise auf die Dignität. Während bei 57% der gutartigen Zubildungen ein homogenes internes Echomuster festgestellt werden konnte, lag der Anteil der malignen Prozesse mit inhomogener Echoverteilung bei knapp 95%. Die bedingte Wahrscheinlichkeit, einen malignen Prozess anhand seiner sonographischen Inhomogenität zu identifizieren, lag ebenfalls bei 95% mit einer Spezifität von 0,57. Die Wahrscheinlichkeit, bei nicht vorhandener Homogenität auch keinen bösartigen Prozess vorzufinden, betrug 94%, die Odds Ratio wurde mit 22,38 berechnet.

4.4.4.8. Retrotumoröses Schallverhalten

Das retrotumoröse Schallverhalten kann hyperechogen, echogleich oder hypoechogen ausgeprägt sein.

Die Schallverstärkung ist ein signifikanter, diagnostisch verwertbarer Artefakt der Tiefenkompensation des Ultraschallgerätes, der auf Grund einer relativ geringen Dichte bestimmter Tumorgewebe entsteht. 72% der benignen Zubildungen zeigten eine distale Schallverstärkung, die Sensitivität lag bei 0,72 und die Spezifität bei 0,78. Der positive prädiktive Wert ergab sich daraus mit 0,83, die Odds Ratio betrug 9,18.

Die Schallschwächung ist ein der Schallverstärkung entsprechend signifikant verteilter Artefakt, der bei hohem Schallwiderstand des untersuchten Gewebes entsteht. Bei insgesamt 27% der malignen Tumoren trat das Phänomen des distalen Schallschattens auf. Benigne Läsionen zeigten dieses technische verursachte Kunstprodukt aber nur in 2% der untersuchten Fälle. Daraus errechnete sich eine Spezifität des Merkmals für bösartige

Prozesse von 0,98 mit einer Sensitivität von 0,27. Die Wahrscheinlichkeit für eine maligne Neoplasie lag bei positivem Schallschatten bei 91%. Die Odds Ratio betrug 19,26.

Ein zum umliegenden Gesäugeparenchym echogleiches retrotumöröses Schallverhalten wurde hinsichtlich einer Dignitätsverteilung neutral bewertet.

Die Abbildungen 28, 29 und 30, 31 stehen beispielhaft für die Tatsache, dass sonographische Befunde tatsächlich die Histomorphologie eines Tumors widerspiegeln. Die Abbildungen zeigen die Ultraschallaufnahmen eines komplexen Adenoms (b 29) beziehungsweise eines malignen Mischtumors (m 30) im Vergleich zu den erstellten histologischen Schnitten. Das homogene interne Echo mit resultierender distaler Schallschwächung (Abb. 29) lässt sich aus der histologischen Struktur des Tumors ableiten (Abb. 30). Mittelgradiger Echogehalt und inhomogene Binnenstruktur des sonographischen Herdbefundes zur Neoplasie m 30 (Abb. 31) sind ebenfalls deutlich auf die geweblichen Charakteristika dieses malignen Tumors zurückzuführen (Abb. 32).

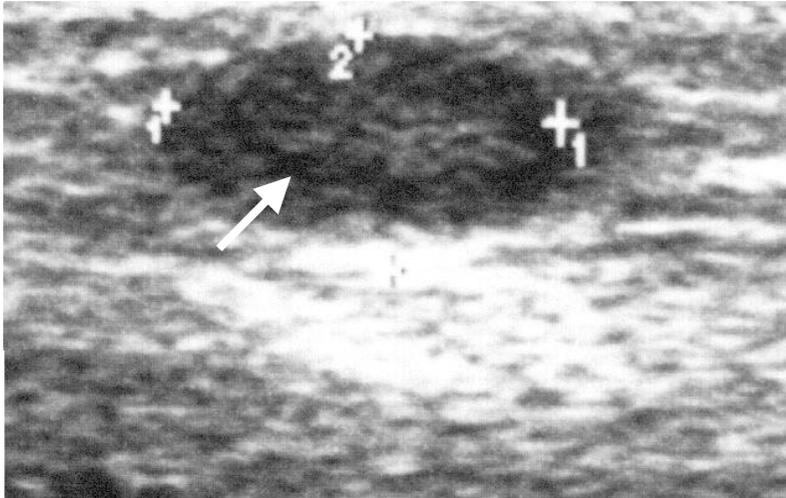


Abbildung 28: homogener (↑) Sonographischer Herdbefund zu Tumor b 29 (kompl. Adenom). 7,5 MHz.

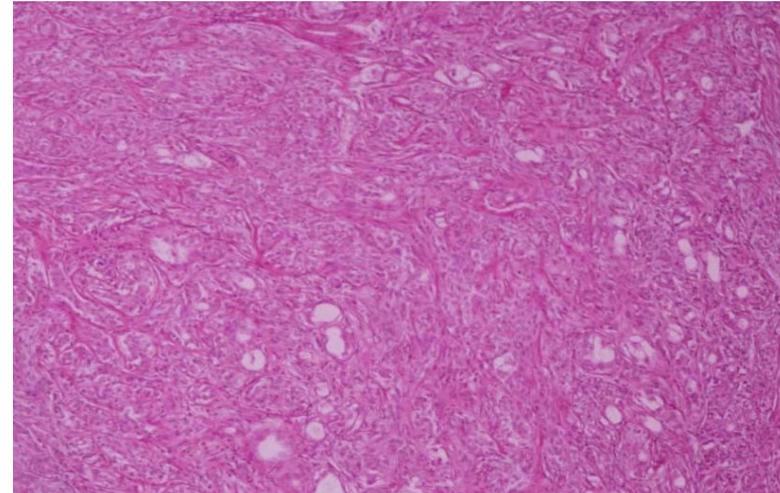


Abbildung 29: Mikrofoto eines histologischen Schnitts aus Tumor b 29. Vergrößerung: 2,5x, Färbung: H.E.

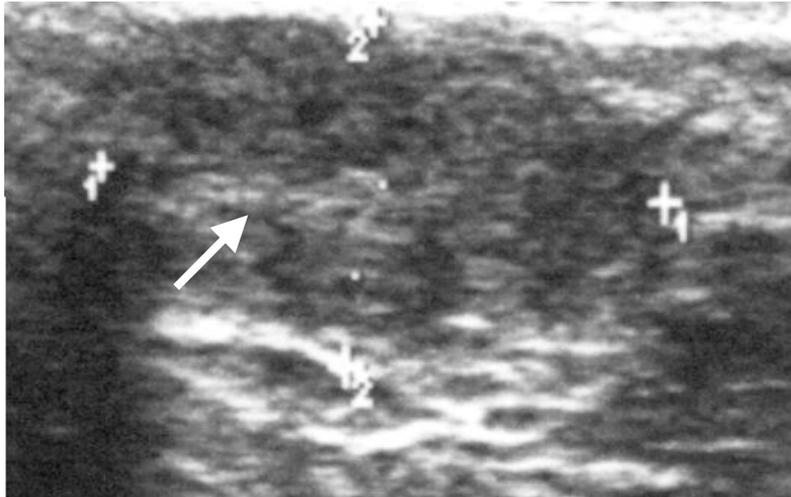


Abbildung 30: inhomogener (↑) Sonographischer Herdbefund zu Tumor m 30 (mal. Mischtumor). 7,5 MHz.

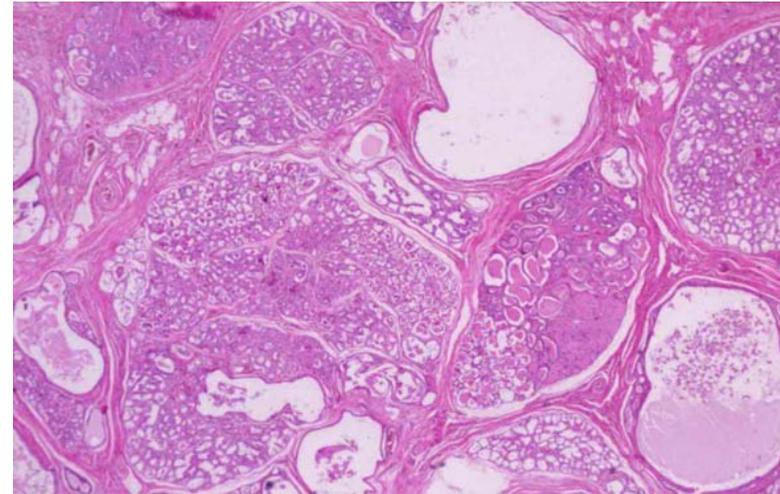


Abbildung 31: Mikrofoto eines histologischen Schnitts aus Tumor m 30. Vergrößerung: 2,5x, Färbung: H.E.

4.4.4.9. Randschatten

Der Randschatten ist ein häufig beobachtetes Kunstprodukt der sonographischen Darstellung eines Herdbefundes. Die Entstehung ist auf Dichteunterschiede an den Grenzen zwischen unverändertem und entartetem Gewebe sowie auf die Oberflächenstruktur der Zubildung zurückzuführen. Nahezu die Hälfte der benignen wie der malignen Tumoren wiesen einen Randschatten auf (42% beziehungsweise 38%). Die Spezifität mit 0,62 und die Sensitivität (0,45) lagen wie die prädiktiven Werte nahe an der Neutralität der Wahrscheinlichkeiten. Folglich ist dieses Kriterium trotz schwach signifikanter Verteilung für eine prädiktive Aussage hinsichtlich eines malignen Verhaltens mit Vorsicht zu bewerten.

4.4.4.10. Aussagekraft der Mammasonographie

Bei Betrachtung der statistischen Wertigkeit der Methode durch Vergleich der richtig und falsch malignen mit den als richtig und falsch eingeschätzten primär positiven Befunden, ergibt sich eine Sensitivität von 0,97 bei einer Spezifität von 0,85. Mit der sonographischen Dignitätseinschätzung gelang es also die hier untersuchten malignen Tumoren mit einer Wahrscheinlichkeit von 97% als solche zu identifizieren, wobei die Wahrscheinlichkeit, einen nicht malignen Befund als solchen zu erkennen, bei 85% liegt. Der positive prädiktive Wert, die Wahrscheinlichkeit für das tatsächliche Vorliegen eines malignen Prozesses bei bösartig erscheinendem Herdbefund, ist 0,82 (82%). Die Wahrscheinlichkeit, dass bei fehlenden Malignitätskriterien auch kein bösartiger Tumor vorliegt, beträgt 98% (negativer prädiktiver Wert = 0,98).

4.5. Ergebnisse der Biopsieentnahme

Bei 32 Neoplasien wurde zusätzlich zu den angeführten Untersuchungsverfahren eine feingewebliche Untersuchung von Biopaten vorgenommen. Eine unter sonographischer Kontrolle per Tru-cut-Nadel entnommene Gewebeprobe wurde parallel mit dem Gesamtumor differenziert. Es wurde überprüft, ob eine Biopsieentnahme im Kontext der anderen diagnostischen Verfahren die präoperative Tumoreinschätzung verbessern kann.

Es wurden Biopsien von 17 sonographisch gut- beziehungsweise 15 bösartig erscheinenden Umfangsvermehrungen entnommen. Alle Neoplasien konnten per Ultraschall angesprochen und gezielt punktiert werden.

Die bioptierten Umfangsvermehrungen stellten sich nach der Differenzierung als 18 gutartige Tumoren, sechs Prozesse niedrigen Malignitätsgrades und 14 maligne Tumoren heraus. Die Biopsie bestätigte den histologischen Typ lediglich bei acht der gutartigen Neoplasien. Fünf der geringgradig malignen Tumoren wurden durch die Biopsie korrekt charakterisiert. Bei den bösartigen Veränderungen wurden lediglich sieben Tumoren durch die Biopsie als maligne erkannt (Abbildung 32). Abbildung 33 zeigt das Mikrobild eines histologischen Schnittes, der aus einer Biopsieprobe angefertigt wurde. Auf Grund aktiviert erscheinender Zellareale wurde das Biopat als komplexes Adenom niedrigen Malignitätsgrades angesprochen. In der pathohistologischen Differenzierung des Gesamttumors konnte dieses geringgradig maligne Erscheinungsbild bestätigt werden.

Lediglich 50% der malignen Tumoren wurden demzufolge durch die Biopsieergebnisse korrekt repräsentiert. Zudem zeigte ein Drittel (32%) der nicht bösartigen Tumoren ein malignes Zellbild in der Biopsie. Es ergeben sich Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von nur 0,50 und 0,67 für die korrekte Detektion eines malignen Tumors bei entsprechendem Ergebnis der Biopsie. Die Wahrscheinlichkeit, bei der Diagnose Bösartigkeit nach Biopsie tatsächlich einen malignen Befund angesprochen zu haben, lag bei nur 54%.

Von den 32 bioptierten Tumoren wurden 13 auf Grund ihrer Größe unter 3 cm lediglich einmal bioptiert. Bei neun Entnahmen konnten mit dem Gesamttumor übereinstimmende Histologien angefertigt werden, viermal erbrachte die singuläre Biopsie eine falsche Dignitätsaussage. Sechs Tumoren fielen in die Gruppe der Tumoren zwischen 3 und 5 cm, sie wurden zweimal bioptiert. Je drei der doppelt punktierten Tumoren zeigten entweder mit dem Gesamttumor übereinstimmende beziehungsweise falsche histologische Ergebnisse. Die dreifach bioptierten Tumoren aus der Gruppe mit einem maximalen Durchmesser über 5 cm waren dreizehnmal vertreten. Den sieben per Biopsieentnahme korrekt diagnostizierten Neoplasien stehen sechs den tatsächlichen Prozess inkorrekt repräsentierende Dreifachentnahmen gegenüber. Da bei Mehrfachentnahmen alle Biopate jeweils einheitlich richtig oder falsch eingeschätzt worden waren, konnten auftretende Falschaussagen in keinem der Fälle durch die parallel entnommenen Proben

berichtigt werden. Die Annahme, durch Erhöhung der Probenzahl von Biopstaten sei eine Verbesserung der Aussagkraft zu erreichen, ist somit auch hinsichtlich des schlechten Ergebnisses der dreifachen Biopsie eines Tumors nicht zu bestätigen.

4.6. Wert der prädiktiven Aussage zur Dignität

Nach klinischer und sonographischer Untersuchung waren 82% der als maligne eingeschätzten Befunde auch histologisch bösartig. Die Sensitivität der kombinierten Aussage lag bei 0,97 mit einer Spezifität von 0,85. Die Wahrscheinlichkeit, bei maligner Prädiktion tatsächlich einen bösartigen Befund charakterisiert zu haben, lag bei 82%. Bei gutartigem klinischen und sonographischen Bild konnte in dieser Testreihe mit 98%iger Wahrscheinlichkeit von einem benignen Geschehen ausgegangen werden.

Ohne Berücksichtigung der sonographischen Erkenntnisse erlaubten die Biopstatentnahmen in zehn Fällen, bei denen keine klinischen Hinweise auf Malignität vorlagen, eine richtige Diagnose und erbrachten in sechs Fällen eine falsche Diagnose.

Aus der Synopse der drei angewandten Untersuchungstechniken zur präoperativen Einschätzung der Dignität kaniner Mammatumoren ergab sich eine korrekte Identifizierung eines bösartigen Tumors in 34 von 37 Fällen (92%). Drei der Neoplasien, die einen der klinischen Malignitätsparameter zeigten, konnten mit Hilfe der sonographischen Untersuchung korrekt als benigne Geschehen zurückgestuft werden. Hierbei handelte es sich in drei Fällen um Adenome, die eine hochgradige Größenzunahme zeigten. In einem Fall wurde ein Adenom korrekt angesprochen, dessen Trägerin parallel einfache Karzinome und Lungenmetastasen aufwies.

Die präoperative Einschätzung von Umfangsvermehrungen des kaninen Gesäuges anhand der klinischen Befunde in Verbindung mit einer sonographischen Evaluation erbrachte ein besseres Ergebnis als es die Einzelmethoden vermocht hätten. Die Verbindung mit den Ergebnissen der Biopsieentnahme ergab allerdings keine weitere Verbesserung der Vorhersagen zur Entität.

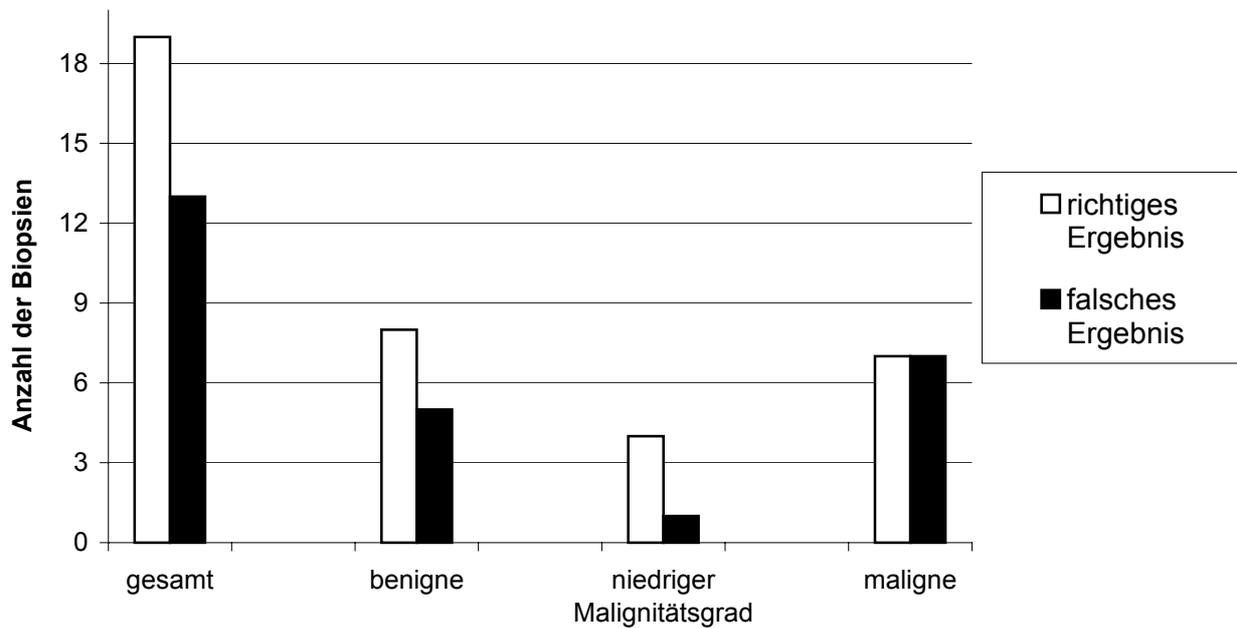


Abbildung 32: Ergebnisse der pathohistologischen Differenzierung der entnommenen Biopsien (n = 32). Die farbkodierten Balken stellen die Übereinstimmungen der pathohistologischen Differenzierungen zwischen Gesamttumor und Biopsie dar. Die schwarzen Balken geben die Biopsien mit falschem histologischem Ergebnis an.

In einem Fall konnte ein sonographisch fälschlich als benigne eingestufte Befund anhand der klinischen Daten korrekt als maligne klassifiziert werden. Bei drei Tumoren wurde ein sonographisch maligner Befund wegen des falsch negativen Biopsieergebnisses jedoch geringgradig maligne statt maligne eingestuft. Aus diesem Grund lagen die statistischen Daten aus der Zusammenführung der drei Untersuchungsmethoden etwas unter den Werten, welche die Kombination lediglich der klinischen und sonographischen Aussagen erbrachte.

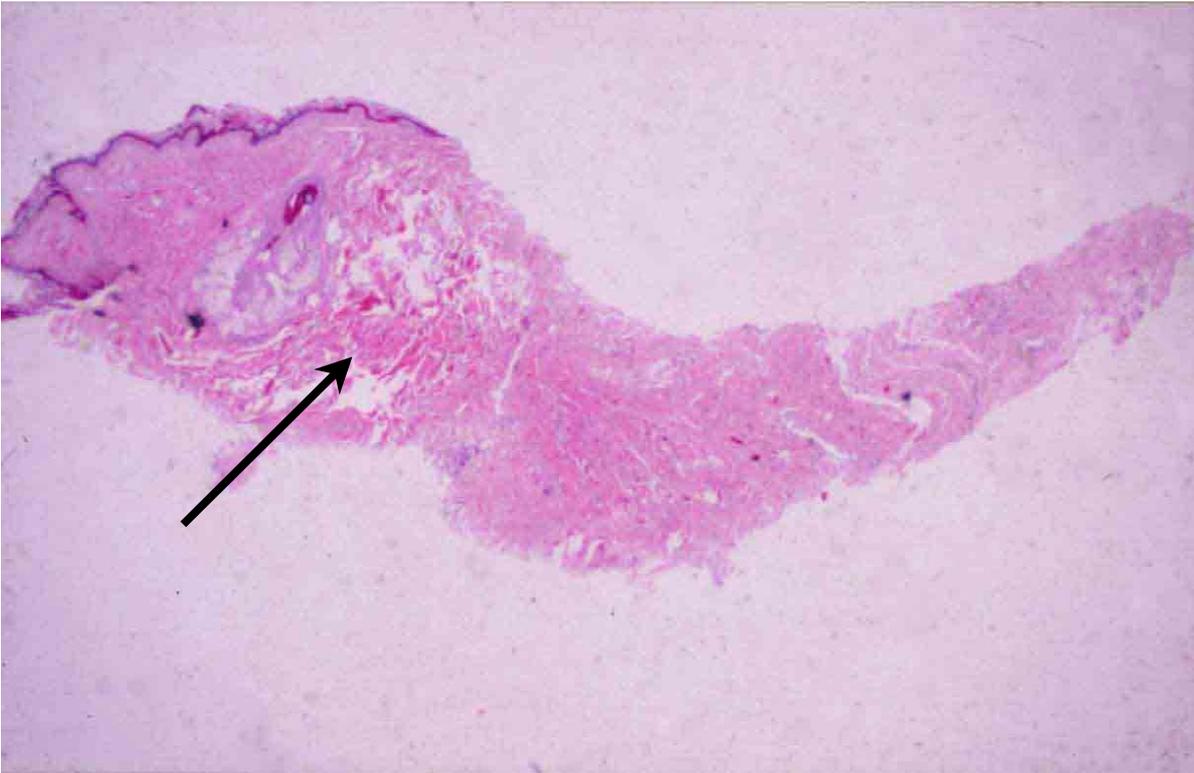


Abbildung 33: Mikrofoto eines histologischen Präparates einer Biopsie (nm 9). Die verdächtigen Zellareale (↑) fanden sich auch bei der pathohistologischen Differenzierung des Gesamttumors. Vergrößerung: 2,5x; Färbung: H.E.

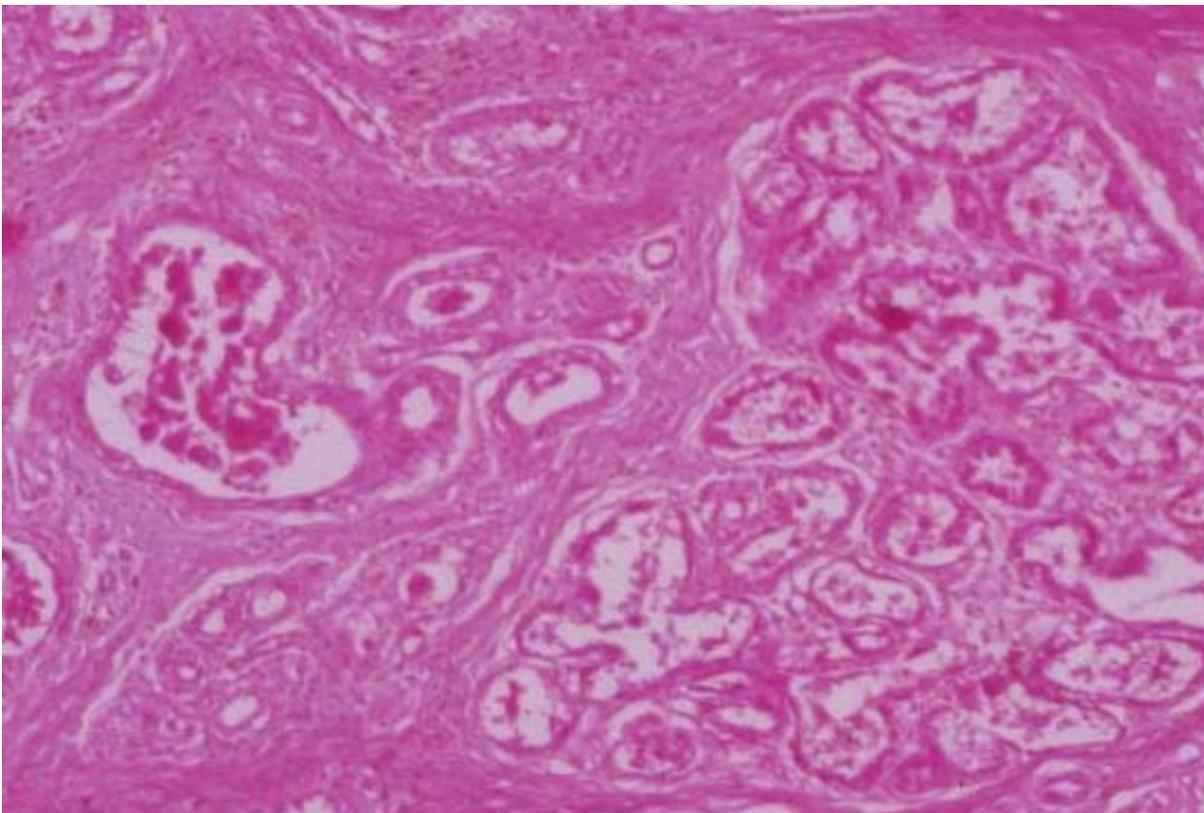


Abbildung 34: Mikrofoto einer Ausschnittsvergrößerung der in Abb. 33 (nm 9) indizierten Zelleareale. Vergrößerung: 10x; Färbung: H.E.

5. Diskussion

Tumoren des Gesäuges stehen bei Betrachtung der häufigsten Tumorerkrankungen der Hunde nach den Hauttumoren an zweiter Stelle. Für die weiblichen Tiere stellen Gesäugeneoplasien sogar das häufigste Krebsleiden dar und gehören damit zu den wichtigsten Erkrankungen der Hündin überhaupt (NOLTE 2000, RUTTEMAN 2000). Bei der Definition von Krebserkrankungen allgemein wie bei den kaninen Mammatumoren im Speziellen sind allerdings einige Besonderheiten zu beachten. Mit dem Begriff Krebs wurden ursprünglich maligne Tumoren der weiblichen Brust bezeichnet, das Ausbreitungsmuster der Zubildung beschreibend. Krebs kann aber nicht als einheitliche Krankheit verstanden werden, es ist vielmehr ein Sammelbegriff für die Entstehung von Geschwülsten aus wachstums- und differenzierungsgestörten körpereigenen Zellen (WEISS 1991). Ursächlich hierfür sind in jedem Fall genetische Mutationen, die durch verschiedene exogene Faktoren wie chemische, physikalische oder infektiöse, insbesondere virale Noxen bedingt werden. Daneben gibt es eine Reihe endogener Faktoren wie Geschlecht, familiäre und individuelle Dispositionen sowie das Alter, die zur Entartung von Körperzellen führen können (WEISS 1991, MISDORP 1999). Die letztgenannten endogenen Ursachen sind bei der Entstehung von kaninen Mammatumoren maßgeblich beteiligt. Darüber hinaus bestehen Hinweise auf weitere, eventuell umweltvermittelte Faktoren, die zur neoplastischen Genese beitragen können (BOSTEDT *et al.* 1995).

Um diesen bekannten und postulierten Noxen und Prädispositionen präventiv wie therapeutisch besser begegnen zu können, sind vor allem die molekularen Mechanismen der Tumorentstehung derzeit Gegenstand intensiver medizinischer Forschung. Als Vorbedingungen für neoplastisches Verhalten werden auf zellulärer Ebene das Ausbilden folgender Eigenschaften angesehen (REINACHER 2002):

- Unabhängigkeit von physiologischen Wachstumssignalen
- Resistenz gegen Wachstumshemmung
- Resistenz gegen Apoptoseinduktion
- unbeschränkte Teilungsfähigkeit
- Angiogeneseinduktion
- Invasivität / Metastasierungsfähigkeit.

Diese Entwicklungen werden von einer Vielzahl an regulativen Größen wie Onkogene, Tumorsuppressorgene, DNA-Reparaturgene oder der Immunabwehr beeinflusst. Es wird ersichtlich, dass es sich bei der Entstehung von Entartungen des Gesäuges, wie bei Neoplasien generell, um multikausale Vorgänge handelt, deren Mechanismen im Detail oft noch unbekannt sind. Daher könnte eine neoplastische Erkrankung, die so klar definiert zu sein scheint wie die kaninen Mammatumoren, als Gruppe von Krankheiten mit sehr unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen und Verläufen betrachtet werden, deren Ursachen und Wirkungen zu bedenken sind. Dieser Komplexität gilt es, in Diagnostik und Prognose, Prophylaxe und Therapie Rechnung zu tragen. Die vorliegende Untersuchung versteht sich im Kontext vielfacher Bemühungen um eine Verbesserung der diagnostischen und prognostischen Möglichkeiten des Tierarztes bei neoplastischen Erkrankungen des kaninen Gesäuges.

Die Sonographie hat sich als Screeningverfahren in der Brustkrebsvorsorge einerseits und als wichtiges präoperatives Diagnostikum zur Bewertung und Dignitätseinschätzung von Herdbefunden der menschlichen Brust andererseits etabliert (FRIEDRICH 1999, MADJAR 2000). Diese Methode bietet den Vorteil, dass sich eine adspektorische und palpatorische Untersuchung der Zubildung zeitgleich mit einer optischen Darstellung des verdächtigen Gewebes korrelieren lässt, was vor allem bei einem unklaren Tastbefund von besonderem Wert ist.

Diese genannten Leistungen, welche die sonographische Untersuchung von tumorösen Prozessen, nicht zuletzt des Gesäugeparenchyms, zu leisten vermag, führte zu Überlegungen, die Methode auch bei neoplastischen Prozessen des kaninen Gesäuges hinsichtlich ihrer Eignung als Untersuchungsverfahren zu überprüfen. Dies erschien auch deshalb realistisch, da die bildgebende Sonographie als physikalisches Diagnostikum in der Veterinärmedizin seit vielen Jahren etabliert (BOSTEDT 1993) und in seiner Verbreitung und der relativ unkomplizierten Anwendung gut geeignet ist, um Effektivität und Relevanz der Methode zu gewährleisten.

Eine aussagekräftige Anwendung der Mammasonographie bei der Hündin erschien anhand der von GONZALEZ *et al.* (1998) durchgeführten Voruntersuchungen überdies möglich. Ein Anliegen dieser Untersuchung war es deshalb, die Diagnostik und präoperative Prognostik bei kaninen Mammatumoren zu verbessern, indem

sonographische Kriterien zur Evaluation von Herdbefunden des kaninen Gesäuges identifiziert und ihre Spezifität für die Dignität eines Tumors überprüft werden sollten. Diese Kriterien sollten weiterhin in einem Schema zur Einschätzung sonographischer Darstellungen von kaninen Gesäugezubildungen zusammengefasst und dieses Schema hinsichtlich seiner diagnostischen Anwendbarkeit überprüft werden, indem die daraus resultierenden Dignitätseinschätzungen gesondert oder in Verbindung mit klinischen Befunden sowie Biopsieergebnissen mit den tatsächlichen Entitäten verglichen wurden. Die ursprünglich gestellte Frage, ob die Sonographie bei kaninen Mammatumoren eine aussagekräftige Diagnostik und präoperative Prognostik unterstützt, kann anhand der gesammelten Erkenntnisse grundsätzlich positiv beantwortet werden.

Im Rahmen dieser Studie konnten 90 Mammatumoren von 47 Hündinnen untersucht werden. Die pathohistologischen Differenzierungen wurden im Institut für Veterinär-Pathologie der JLU Giessen vorgenommen. In 31 Fällen (34,5%) konnte die Neoplasien als gutartig eingestuft werden. Auf Grund einer histologisch nicht eindeutig benignen Struktur wurden 22 Blastome (24,5%) als Tumoren mit niedrigem Malignitätsgrad und siebenunddreißig Tumoren (41%) als bösartig klassifiziert. Dieser Anteil an malignen Prozessen entspricht in etwa den Ergebnissen von BOSTEDT *et al.* (1995). Auch HAMPE und MISDORP (1974), COTCHIN (1958) und ALLEN *et al.* (1986) fanden einen ähnlichen Anteil an bösartigen Geschwülsten, wobei erneut darauf hingewiesen werden muss, dass unterschiedliche histologische Klassifikationen zum Einsatz kamen. Aus diesem Grund sind die Daten zur Dignitätsverteilung nur schwer untereinander vergleichbar. Auf die Problematik der geeigneten Zensusdaten wird im Rahmen der Inzidenzbewertung eingegangen.

Alle im Vorfeld erhobenen anamnestisch-klinischen Daten sowie die Ergebnisse der sonographischen Beurteilung, konnten nach Durchführung der pathohistologischen Differenzierung mit dieser verglichen werden. Auf diesem Vergleich mit der histologischen Klassifizierung beruhen alle im Weiteren angegebenen statistischen Daten.

Der mit 12% geringe Anteil an kastrierten Hündinnen entspricht ungefähr dem Anteil der ovariohysterektomierten Hündinnen am Patientengut der Klinik. Da die Kastration bei allen Patientinnen erst nach der zweiten Läufigkeit oder noch später durchgeführt wurde, konnte

ein protektiver Effekt hinsichtlich der Entwicklung von Mammatumoren nicht festgestellt werden.

Die Forderung nach routinemäßiger präventiver Frühkastration von Hündinnen, die nicht zum Zuchteinsatz kommen sollen, ist jedoch kritisch zu bewerten. Zum einen handelt es sich um einen massiven Eingriff in das Recht auf Unversehrtheit eines Lebewesens, der nicht leichtfertig vorgenommen werden sollte. Der Gesetzgeber berücksichtigt diese Tatsache in der Neufassung des Tierschutzgesetzes vom 25. Mai 1998 (BGBl. I S. 1094). In §6 / Abs.1 heißt es: „Verboten ist das vollständige oder teilweise Amputieren von Körperteilen oder das vollständige oder teilweise Entnehmen oder Zerstören von Organen oder Geweben eines Wirbeltieres. Das Verbot gilt nicht, wenn der Eingriff im Einzelfall nach tierärztlicher Indikation geboten ist“. Zum anderen sind der Argumentation, eine Kastration senke die Mammatumorgefahr und rechtfertige damit eine medizinische Indikationsstellung, die gesundheitlichen und ethologischen Auswirkungen der frühen Ovariohysterektomie entgegenzustellen. Hier sind beispielsweise verzögerter Epiphysenfugenschluss, Harninkontinenz, mangelhafte Reifung der äußeren Geschlechtsorgane oder lebenslange juvenile Verhaltensformen anzuführen (ARNOLD 1994, HECKER 2000).

Das Alter der in diesen Versuch einbezogenen Probanden reichte von fünf bis 16 Jahre. Als am stärksten repräsentierte Gruppe konnten die acht- bis zwölfjährigen Patientinnen mit einem Anteil von 74% der Fälle definiert werden. Diese Ergebnisse bestätigen sowohl die Angaben anderer Autoren, als auch die Beschreibung der Krankheit als Altersleiden (BOSTEDT 1995). Es muss an dieser Stelle daran erinnert werden, dass die Tumorzinzidenz streng alterskorreliert steigt und nur der geringe Anteil der Hündinnen der höchsten Altersklassen zu der in Abbildung 1 dargestellten Alterskurve führt.

Die untersuchten Hündinnen verteilten sich auf 14 Rassen. Mischlingshunde waren mit zwölf Tieren am häufigsten betroffen, gefolgt von Deutschem Schäferhund mit acht beziehungsweise Dackel mit fünf sowie Pudel und Cocker Spaniel mit je vier Rassevertretern. Hinsichtlich der Rassedisposition lässt sich feststellen, dass eine eindeutige Aussage zu Rassedispositionen hier nicht gegeben werden kann. Der Hauptgrund ist das Fehlen von adäquaten Zensusdaten die Population betreffend. Das

bedeutet, dass die erlangten Ergebnisse nicht zur Gesamtheit der Hunde in Relation gesetzt werden können. Die Überrepräsentation von Mischlingshunden und dem Deutschen Schäferhund bei den untersuchten Tieren ließe sich mit dem hohen Anteil dieser Rassen an der Hundepopulation des Einzugsgebietes erklären. Die Klinikpopulation setzt sich hinsichtlich der Rasseanteile ähnlich zusammen. Dackel, Pudel und Cocker Spaniel sind allerdings im Zusammenhang mit Rasseprädisposition bereits beschriebene Rassen. Die in der Literatur zu findenden Hinweise zu den überrepräsentierten Hundegruppen lauten teilweise auf Rassehunde (DORN 1968) oder Mischlingshunde (FIDLER 1967), auf Jagdhunde (PRIESTER 1979), Dackel (v. SANDERSLEBEN 1959), Cocker Spaniel (COTCHIN 1958), Pudel (MITCHELL 1974) oder Boxer (MOE 2001) als die am stärksten disponierte Rassen. Hier wäre zu bedenken, dass kleinwüchsige Hunderassen deutlich älter werden als große Züchtungen. Unter Zugrundelegung der Feststellung, dass es sich bei Gesäugeneoplasien um eine mit zunehmendem Alter gehäuft auftretende Erscheinung handelt, wären langlebige Hunderassen wie eben Dackel, Pudel oder Cocker Spaniel als rasseprädisponiert zu bezeichnen. Entsprechende Angaben sind aber bei fehlendem Bezug zu einer Grundgesamtheit immer als Mischung aus Rasseanteil an der Population und tatsächlich rassebedingt gesteigerter Suszeptibilität zu werten.

Bereits die Definition einer Hundepopulation ist allerdings nicht ohne Probleme vorzunehmen. Das Klinikpatientengut umfasst lediglich kranke Tiere, Sektionsstatistiken enthalten eventuell eine Vorauswahl hinsichtlich einer Malignität (WALTER und SCHWEGLER 1992). Finanzamtlich gemeldete Hunde sind ebenfalls eine Gruppe, die sich allein auf Grund des Status der Besitzer schon von der Gesamtpopulation unterscheidet. Bei Berechnungen, die Daten zu solchen Gruppen ins Verhältnis setzen, sollte auf diese Umstände hingewiesen werden.

Von den anamnestisch erfassten Daten ist zunächst die Geburtenrate zu betrachten. Nur sieben Hündinnen (15%) hatten im Vorfeld eine Gravidität durchlaufen, die Tumoren dieser Hündinnen verteilten sich zu gleichen Teilen auf die histologischen Dignitäten. Ein von der Gravidität ausgehender protektiver Effekt hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit an Mammatumoren zu erkranken (PEREZ ALENZA 2000) kann wegen der fehlenden Populationsdaten höchstens tendenziell vermutet werden.

Das Hauptproblem bei der Präzisierung der Angaben zur Inzidenz sind die fehlenden Zensusdaten. Die Größe „Population“ wurde im Allgemeinen mit Sektionsgut, Klinikpatienten, Versicherungsstatistiken oder Finanzamtmeldungen gleichgesetzt (WALTER und SCHWEGLER 1992). Nur wenige Originalarbeiten versuchen eine rechnerische Gesamtpopulation zu Grunde zu legen. Es muss deshalb festgestellt werden, dass eine allgemeingültige und abschließende Festsetzung der Häufigkeit kaniner Mammatumoren, sei es als rohe Inzidenz oder mit Altersgruppe beziehungsweise Rassezugehörigkeit korrelierter Inzidenzwert, schlicht nicht durchführbar ist. Es muss aber betont werden, dass die am häufigsten zitierte Arbeit in diesem Zusammenhang von DORN und Mitarbeitern (1968), die eine rohe Mammatumorinzidenz mit jährlich 198,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Hunden angibt, auf Grund der gänzlich verschiedenen Handhabung der Frühkastration in Europa einen deutlich zu niedrigen Inzidenzwert nennt. Leider wählten auch viele aktuelle europäische Untersuchungen diese Daten als Referenzwerte (PEREZ ALENZA 2000, DOBSON 2002, STOLLA 2002). Retrospektive Studien aus deutschen Veterinärkliniken ergaben rohe Inzidenzen von etwa 3,5% neu erkrankten Hündinnen pro Jahr (WALTER und SCHWEGLER 1992, Berlin; SIMON 1996, Hannover; WEY 1998, Berlin). Auch wenn diese Zahlen auf Grund ihres Ursprunges in der Klinikpopulation möglicherweise etwas zu hoch ausfallen, so liegt in ihrer Anwendung mit Sicherheit eine höhere Berechtigung als in der kritiklosen Zitation der Arbeiten von DORN *et al.* von 1986. Zur Zeit sollte zumindest für den deutschsprachigen Raum davon ausgegangen werden, dass jährlich etwa 35 von 1000 Hündinnen neu an Mammatumoren erkranken.

Die Problematik der fehlenden Zensusdaten wird von BOSTEDT (1995) bereits dargelegt: „Es erweist sich bei der hohen Inzidenz der Mammatumorbildung als notwendig, standardisierte, zentral geleitete Studien (...) anzustreben, um die epidemiologischen Zusammenhänge besser erfassen zu können.“

Die Scheinträchtigkeit oder *Lactatio sine graviditate* beschreibt die hormonell bedingte Gesäugeödematisierung, teilweise begleitet von Laktation und Verhaltensänderung, die im späten Metöstrus der Hündin physiologischerweise auftreten kann. Ein Einfluss auf die Bildung von Mammatumoren wird im Allgemeinen nicht gesehen (BOSTEDT 1995). Im untersuchten Patientengut hatten neun Tiere (20%) vorhergehend Pseudogaviditäten gezeigt. Je drei Hündinnen waren Trägerin eines gutartigen, geringgradig malignen oder bösartigen Befundes. Ein Effekt auf die Tumorgenese wird hier nicht vermutet.

Drei Patientinnen (6%) waren hinsichtlich einer hormonellen Lufigkeitsunterdruckung vorbehandelt, welche mit einem erhohnten Erkrankungsrisiko in Verbindung gebracht wird (RUTTEMANN 1990). Auch hier kann ein erhohfter Anteil am Kollektiv nicht bestätigt werden.

Eine rasche Größenzunahme des Tumors ist prognostisch bedeutsam (RUTTEMANN 2000). Die Besitzer stufen die Größenzunahme in 16 Fällen (34%) als hochgradig ein. Zehn maligne Tumoren (27% der bösartigen Befunde) waren durch hochgradige Zunahme der Größe charakterisiert. Je drei Neubildungen zeigten benignen (9%) oder gering malignen Zellwuchs (13%). Die Angaben beziehen sich auf diejenigen Fälle, bei denen keine klinischen Mastitisanzeichen vorlagen.

Bei der klinischen Untersuchung waren in 40 von 47 Fällen beide Mammaleisten vollständig, bei sieben Tieren fehlte eine Gesauleiste infolge vorangegangener Extirpation. Dies ist hinweisend auf die hohe Rezidivierungs-, Multiplizitats- und Metastasierungsrate bei dieser Erkrankung. Letzteres wird auch durch die Zahl von 22 Patientinnen deutlich, bei denen mehr als ein Tumor diagnostiziert wurde.

Es existiert eine Fehlerquote hinsichtlich einer korrekten klinischen wie sonographischen Lokalisierung der Neoplasie zum dazugehörigen histologisch definierten Komplex (HITZER 2000). Die sonographisch getroffenen Zuordnungen der Tumoren zu den Gesaugeabschnitten wurden in dieser Untersuchung histologisch bestätigt. Bei der Verteilung der Neoplasien auf die Gesaugeabschnitte konnte eine deutlich ansteigende Häufigkeit der Neoplasien von kranial nach kaudal gezeigt werden. In den axillaren Komplexen kam kein Tumor vor und thorakal wurden nur fünf Neoplasien diagnostiziert. In den medialen Komplexen fanden sich bereits 21 Tumoren (23%), abdominal und inguinal waren schließlich 29 (32%) beziehungsweise 34 Zubildungen (37%) vorhanden. Diese Befunde stimmen mit den Angaben anderer Autoren überein (MAC EVEN 1989, FERGUSON 1985) und sind durch die Tatsache zu erklären, dass die kaudal gelegenen Komplexe größer und damit parenchymreicher sind, wodurch die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines Neoplasmas steigt. Eine unterschiedliche Verteilung hinsichtlich der Dignität ließ sich nicht feststellen.

Die klinische Erfassung der Tumorgröße wurde mit einer Schublehre durchgeführt. Die gefundenen Durchmesser reichten von 0,5 bis 20 cm. Der Mittelwert lag bei 5,1 cm, die

Standardabweichung belief sich auf 3,8 cm. Um die klinische Tumorgröße mit dem sonographisch erfassten Volumen und hinsichtlich einer nicht stochastischen Verteilung auf die Dignitätsgruppen zu prüfen, wurde aus den drei gemessenen Raumachsen das Ellipsoidvolumen berechnet. Zudem wurden die Tumoren nach Aufteilung in die TNM-Größengruppen (T1 < 3 cm, T2 3 – 5 cm, T3 > 5 cm) auf signifikant unterschiedliche Dignitätsverteilungen hin bewertet. Eine ungleiche Verteilung konnte aber nicht bestätigt werden. Die Zuordnung der TNM-Größe war mit $p = 0,1224$ nicht signifikant verteilt.

Das errechnete Ellipsoidvolumen lag nach der klinischen Erfassung durchschnittlich bei 562 cm^3 . Da auch histologisch gutartige Neoplasien zum Teil erschreckende Ausmaße annehmen können und die oft begleitenden Mastitiden ebenfalls bei beiden Dignitäten auftreten, ist die gleichmäßige, also nicht signifikante, Verteilung mit $p = 0,4563$ der sonographischen Tumorgrößen ein zu berücksichtigendes Ergebnis.

Neben der Erfassung der Tumorgröße flossen die Parameter Nah- und Fernmetastasen, Rezidivierung und mangelnde Verschieblichkeit gegen Haut oder Bauchwand in die klinische Bewertung mit ein. Zwei Hündinnen zeigten Dyspnoe und röntgenologisch Verschattungen in der Lunge. Ein Tier hatte palpatorisch erfassbare Umfangsvermehrungen entlang der Lymphbahnen und vergrößerte Leistenlymphknoten, die auch sonographisch darstellbar waren. Diese Tiere wurden klinisch als metastasentragend identifiziert.

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung führten für jeden Patienten zu einer ersten Bewertung, wodurch 26 Patientinnen als Träger eines malignen Tumors eingestuft wurden. Da 21 der 37 malignen Tumoren klinisch erkannt wurden, ergab sich nach Vergleich der klinischen Prognose mit der pathohistologischen Differenzierung eine Sensitivität von 0,57. Die Spezifität lag bei 0,72, da 15 der benignen oder niedrigen Malignitätsgrad zeigenden Tumoren zunächst als bösartig eingestuft wurden. Diese Werte zeigen, dass schon die klinische Untersuchung wichtige Hinweise zum Verhalten der untersuchten Prozesse geben kann. Bei schwacher Sensitivität und mäßiger Spezifität waren im untersuchten Kollektiv klinisch bösartige Befunde mit 80%iger Wahrscheinlichkeit mit histologischer Malignität korreliert.

Zur Anpassung der Mammasonographie an die Gegebenheiten bei der Hündin wurden zunächst Vorversuche durchgeführt. Die Tatsache, dass bei der Identifizierbarkeit der Reihen- und der Wiederholungspräzision alle Merkmale konstant darstellbar waren, berechtigt ihren Einsatz als diagnostische Parameter. Eine Betrachtung zur Verteilung der Ausprägungen der Kriterien auf die Dignitäten konnte im Vorversuch (n = 30) durchgeführt werden. Eine regelmäßige Form, deutliche Gewebebeziehung, echoarmes und homogenes Schallmuster, eine distale Schallverstärkung sowie ein vollständiger, schmaler echoreicher Randsaum und beidseitiges Randschattenphänomen waren als Attribute benigner Prozesse zu identifizieren. Unregelmäßige Form, undeutlich abgesetzte Ränder, reflexreiches inhomogenes Schallmuster, distaler Schallschatten sowie unvollständiger Randsaum oder hyperreflexive Randzone und fehlender beziehungsweise unilateraler Randschatten zeichneten dagegen die bösartigen Befunde aus. Diejenigen Befunde, welche pathohistologisch als Tumoren mit niedrigem Malignitätsgrad eingestuft wurden, zeigten bei überwiegenden Anzeichen für Benignität häufig ein inhomogenes Schallmuster. Aus diesem Grund wurden Herdbefunde mit überwiegend benignen Eigenschaften beim Vorliegen dieser Konstellation zusätzlich als sonographisch malignitätsverdächtig bewertet.

Es konnten in dieser Untersuchung, im Gegensatz zu den Angaben von POULSEN NAUTRUP (1998) und HITZER (2000), sonographische Merkmale als hinweisend für eine Tumordignität identifiziert werden. Die von GONZALEZ (1998) postulierten und vom Untersucher als vielversprechend adaptierten Parameter Form, Echogehalt und –muster sowie das retrotumoröse Schallverhalten konnten in dieser Arbeit als aussagekräftig bestätigt werden.

Neunzig Tumoren wurden anhand des in Tabelle 6 dargestellten Bewertungsschemas einer Dignitätsgruppe zugeordnet. Bei 47 Herdbefunden überwogen die Hinweise auf Gutartigkeit. Aus dieser Gruppe wurden 15 Tumoren auf Grund nicht eindeutiger Benignität als sonographisch malignitätsverdächtig eingestuft. Die Gruppe der 43 sonographisch als maligne klassifizierten Blastome steht dem gegenüber. Nach Vergleich mit den histologischen Befunden waren 37 der 43 per Ultraschall als bösartig beschriebenen Tumoren histologisch als maligne bestätigt.

Nach Vergleich der richtig und falsch malignen Ergebnisse mit den sonographischen als bösartig eingeschätzten Befunden, ergab sich eine Sensitivität von 0,97 bei einer

Spezifität von 0,85. Mit 97%iger Wahrscheinlichkeit war es nach sonographischer Dignitätseinschätzung möglich, maligne Tumoren zu identifizieren, wobei die Wahrscheinlichkeit, einen nicht malignen Befund als solchen zu erkennen, mit 85% etwas geringer war. Diese schwächere Spezifität, die zu einem höheren Anteil falsch maligner Prädiktionen führt, fällt in Anbetracht der entscheidenden Fähigkeit dieser Methode, schon nach isolierter Betrachtung eine hohe Aussagekraft hinsichtlich der Identifizierung bösartiger Prozesse zuzulassen, wenig ins Gewicht. Offenbar ist die kanine Mammasonographie in der Lage, gut- und bösartige Prozesse bereits im Vorfeld eines chirurgischen Eingriffs mit ausreichender Sicherheit zu beschreiben. Das hier erstellte und verwendete Bewertungsschema scheint für eine klinische Anwendung geeignet. Es lässt bezüglich bestimmter Einzelkriterien allerdings einige Interpretationen zu. Deswegen sollen die ausgewählten Parameter im Einzelnen besprochen werden.

Sonographisch gemessene Durchmesser und Volumina waren mit $p = 0,5104$ ebensowenig statistisch signifikant verteilt wie die klinisch erfassten Größenwerte. Die sonographisch gemessenen Drehkörper waren zwar im Durchschnitt um die Hälfte kleiner als die klinisch gemessenen Volumenwerte, der durchschnittliche gutartige Tumor zeigte jedoch mit 127 cm^3 nur etwa ein Viertel der Größe des Durchschnittswertes maligner Entartungen (647 cm^3). Der Grund für die nicht gesicherte Verteilung der Größen ist in der hohen Varianz zu sehen. Die einzelnen Volumina unterschieden sich oft um vierstellige Faktoren. Diese Tatsache wird auch dadurch mitbedingt, dass das zeitliche Intervall zwischen der klinischen Manifestation und dem tierärztlichen Untersuchungstermin angesichts der enormen Umfangsvermehrungen, die häufig als „Neubildung“ dargestellt werden, offenbar sehr variabel ist. In diesem Zusammenhang muss auf die mangelnde Bereitschaft eines gewissen Anteils der Tierbesitzer hingewiesen werden, bei erkannter Zubildung zeitnah eine veterinärmedizinische Beratung in Anspruch zu nehmen. RUTTEMANN (2000) und SIMON (2001) finden ebenfalls keine Korrelation von Tumorgröße und Entität, beziehen ihre Aussagen aber auf die klinische Größe, die nicht mit der Dauer der Erkrankung in Relation gesetzt wurde.

Der Vergleich der beiden Messverfahren innerhalb einer Dignitätsgruppe ergab für benigne Tumoren eine sonographische Größe von 50% und bei bösartigen Neoplasien von 60% des klinischen Wertes. Diese Tatsache bedarf der weiteren Überprüfung, denn

sie impliziert, dass benigne Tumoren von mehr entzündlichem oder proliferativem Gewebe umgeben sind als bösartige Geschwülste. Im Übrigen korrelieren die erhobenen Daten nicht mit den von HITZER (2000) angegebenen 0,3 cm, welche die durchschnittliche Größendifferenz zwischen klinischer und sonographischer Erfassung eines Tumors darstellen soll. Hier werden Korrekturen in der Berücksichtigung der Schichtdicke von Haut und subkutanem Fettgewebe oder bei der Bewertung der Tumorperipherie vorgeschlagen.

Eine der Hauptforderungen an die Mammasonographie ist die korrekte Bewertung von Befunden mit Durchmessern um 1 cm, da diese klinisch in der Regel indifferent erscheinen. Auch in der Anwendung beim Hund stößt die Bildgebung per Ultraschall hier an ihre Grenzen. Vierzig der untersuchten Tumoren waren sonographisch kleiner als 2 cm (44%). Die beiden auf Grund fehlender Anzeichen nicht als bösartig erkannten malignen Prozesse fallen in diese Gruppe. Trotzdem gelang bei 16 der 18 bösartigen Tumoren unter 2 cm eine korrekte Dignitätsschätzung. Die Kriterien Gewebebeziehung und Echomuster waren hier hinsichtlich einer auf Malignität hinweisenden Ausprägung bedeutend (vergleiche Anhang 3). Die falsch malignen Befunde befanden sich hingegen überwiegend in der Gruppe der Tumoren mit einem Durchmesser über 5 cm. Die Problematik bei der Tumordarstellung im oberen Größengrenzbereich wird hier deutlich, denn benigne Tumoren zeigen mit zunehmender Größe sonographisch maligne Anzeichen. Es bleibt festzustellen, dass die extremen Größenbereiche die Mammasonographie vor schwierige Aufgaben stellt. Hinsichtlich der Tumoren unter 1 cm ist hier zu intensiver Beobachtung zu raten. Ein operatives Vorgehen sollte bei unklarem Befund lieber früher als zu spät erfolgen. Bei den großen Zubildungen gilt Ähnliches, jedoch sollte von veterinärmedizinischer Seite darauf hingearbeitet werden, dass der Patientenbesitzer eine derartige Größenentwicklung erst gar nicht zulässt.

Die Ausprägungen „rund“, „oval“ und „unregelmäßig“ des Parameters „Form“ waren signifikant verteilt ($p < 0,001$). 72% der benignen Neoplasien waren sonographisch regelmäßig und 82% der malignen Tumoren unregelmäßig geformt. Die beim Brustkrebs der Frau häufig gefundenen hochovalen Formen, die als Malignitätshinweis zu gelten haben, sind bedingt durch die anatomische Situation bei der Hündin äußerst selten zu finden. Diese Unterscheidung ist bei der sonographischen Untersuchung kaniner Mammatumoren zu berücksichtigen.

Bei den hoch signifikant verteilten Ausprägungen des Kriteriums Gewebebeziehung ($p < 0,0001$) zeigten 64% der gutartigen und nur 11% der bösartigen Tumoren ein deutliches Verhältnis zum umliegenden Gewebe. 89% der bösartigen Herdbefunde waren sonographisch nicht deutlich vom umliegenden Gewebe zu unterscheiden. Diese Tatsache kann Ausdruck einer Invasivität sein. Aber auch ein Fehlen der vorwiegend für gutartige Prozesse beschriebenen starken Bindegewebskapsel kann dieses Bild verursachen (FRIEDRICH 1999). Zudem ist die Möglichkeit einer peripher ablaufenden immunologischen Reaktion im Sinne einer massiven Rekrutierung tumorinfiltrierender Lymphozyten (TIL) zu bedenken (YAKIREVICH 1999). Inwieweit eine starke Infiltration mit zytotoxischen und phagozytischen Zellen sonographisch erfassbar ist, wodurch unter Umständen eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort bewertet werden könnte, bleibt abzuklären.

Diese Abkapselungsprozesse stellen sich in Form der hyperreflexiven Randzonen dar, die gutartige Prozesse in der Regel vollständig einschließen und durch geeigneten Wechsel der Schallkopfpositionen dargestellt werden. Diese von STAVROS (1995) als Hinweis auf Gutartigkeit beschriebene Eigenschaft ist von den ebenfalls hyperreflexiven breiteren Randsäumen meist bösartiger Tumoren zu unterscheiden. Letztere sind als Ausdruck von peripheren Strukturstörungen des Tumors infolge Infiltration der Bindegewebsanteile zu verstehen (KASUMI und SAKUMAL 1994). Dieses Kriterium konnte in seiner Präsenz beziehungsweise Absenz als schwach signifikant verteilt bestätigt werden. Die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte lagen bei der Bewertung der Randphänomene bei 0,39 und 0,94 bei Korrelation zur Gutartigkeit.

Diesen komplexen Geschehen in der Tumorrandzone gilt es in Zukunft weitere Untersuchungen, eventuell mit höher auflösenden Ultraschallgeräten, zu widmen, da bei zweifelhaftem Randverhalten ein Malignitätsverdacht unter Umständen ebenso berechtigt erscheint wie bei interner Inhomogenität.

Das Kriterium der tumorassoziierten anechogenen Areale ist von dem entsprechenden mammasonographischen Parameter in der Humanmedizin klar abzugrenzen. In der weiblichen Brust existiert ein weites Spektrum an stark hyporeflexiven benignen Herdbefunden: Zysten, Mastopathieknoten, Fibrosen und kleinzystische Adenoseareale sowie Fibroadenolipome, Fibroadenome oder subkutanes Fett sind häufige Diagnosen. Beim Hund wurden tumorassoziierte Flüssigkeitsansammlungen vor allem in Verbindung

mit sehr großen Zubildungen gefunden und stellten sich nach histologischer Untersuchung oder nach Punktion als zentrale Tumornekrosen beziehungsweise als Kavitäten sanguinolenten Inhaltes heraus. Da die häufigen großen Neoplasien mit benignem Verhalten in 29% der Fälle von Anechogenitäten begleitet waren und bösartige Neoplasien zu 34% diese Phänomen zeigten, betragen für das Ereignis maligner Tumor mit Flüssigkeitsansammlung die Sensitivität und Spezifität 0,32 beziehungsweise 0,72 bei nicht signifikanter Verteilung ($p = 0,5144$). Auch die Echopalpation, die unter sonographischer Kontrolle die Kompressionsfähigkeit eines Herdbefundes bewertet und in der Humanmedizin von großem diagnostischem Wert ist, kann aus den genannten Gründen nur eingeschränkt für den Einsatz beim Hund empfohlen werden.

Die Echogenität eines Herdbefundes im Verhältnis zum unveränderten Gewebe ist hoch signifikanter Ausdruck ($p < 0,0001$) der Gewebebedichte eines Tumors. In dieser Untersuchung wurden 89% der gutartigen Befunde im Vorfeld als echoarm klassifiziert. Bösartige Neoplasien zeigten in 68% der Fälle eine mittelgradig bis starke Echogenität. Daraus errechnete sich eine Sensitivität von 0,68 und eine Spezifität von 0,89 für das Vorliegen eines bösartigen Prozesses bei hyperreflexivem Befund. Der resultierende positive prädiktive Wert für dieses Ereignis betrug 0,81. Die Tumordichte ist häufig mit dem Differenzierungsgrad einer Neoplasie korreliert. Für diese Fälle wäre ein hypoechogenes Erscheinungsbild also Ausdruck der Entdifferenzierung und damit der Malignität. In diesem Versuch konnte zwar ein echoarmes Muster in zwölf malignen Tumoren festgestellt werden, ein signifikant gehäuftes Auftreten dieses Merkmals bei Gutartigkeit stand dem aber entgegen.

Der Parameter Echomuster beschreibt die Homogenität der Gewebestruktur eines Tumors anhand der Uniformität seiner Reflexverteilung und lässt dadurch Rückschlüsse auf die Dignität zu. Dieser Punkt bedarf ebenfalls einer speziesspezifischen Besprechung. Im Gegensatz zur Situation beim Menschen zeigt der Hund einen nicht unwesentlichen Anteil an Mischtumoren (OWEN 1979). Diese Geschwülste bestehen zu unterschiedlichen Teilen aus Bindegewebe, Knorpel- und Knochengewebe, die zum Teil sehr gut differenziert sind. Als Ursprungsgewebe wird die Myoepithelzelle vermutet, aber auch Metaplasien von Epithel oder Bindegewebe werden diskutiert. Wieder vorausgesetzt, dass Gutartigkeit mit hohem Differenzierungsgrad korreliert ist, muss für die benignen Mischtumoren eigentlich eine inhomogene interne Schallsignatur prognostiziert werden. In dieser Untersuchung

zeigten nur zwei der benignen Mischtumoren Inhomogenität, während alle zehn malignen Mischgeschwülste ebenfalls inhomogen erschienen. Insgesamt konnte bei 57% der gutartigen Zubildungen ein homogenes internes Echomuster festgestellt werden, während der Anteil der malignen Prozesse mit inhomogener Echoverteilung bei knapp 95% lag. Der Signifikanzwert ergab sich mit $p < 0,0001$. Dieses Ergebnis ist wegen der geringen Zahl an benignen Mischtumoren unter Vorbehalt zu betrachten.

Das interne Echomuster scheint auch bei der Abgrenzung neoplastischer Prozesse von rein entzündlichen Geschehen von Bedeutung zu sein. Die im Vorfeld untersuchten Prozesse die sich pathohistologisch als Mastitiden ohne Tumorbeteiligung herausstellten, zeigten alle ein inhomogenes, diffus verteiltes Schallverhalten, das meistens den ganzen Komplex betraf ohne einen klar umschriebenen Herdbefund erkennen zu lassen. Untersuchungen zum sonographischen Bild kaniner Mastitiden wären wünschenswert. Beim retrotumoresen Schallverhalten konnten Schallverstärkung, Echogleichheit oder Schallschwächung vorliegen. Die Schallverstärkung als diagnostisch verwertbarer Artefakt der Tiefenausgleichsfunktion des Ultraschallgerätes spiegelt ähnlich wie der interne Echogehalt die Dichte eines untersuchten Tumors wider. Hinsichtlich der Korrelation von Tumordichte und Differenzierungsgrad gilt die gleiche Überlegung. Dennoch konnte 72% der benignen Zubildungen eine distale Schallverstärkung zugeordnet werden, die Sensitivität lag bei 0,72 und die Spezifität bei 0,78. Die Wahrscheinlichkeit bei positiver Schallverstärkung einen gutartigen Prozess vorzufinden betrug 83%. Die Merkmalsausprägungen waren signifikant verteilt, wobei Schallverstärkung hochsignifikant häufiger ($p < 0,0001$) bei benignen Prozessen und Schallschwächung signifikant vermehrt ($p < 0,01$) bei malignen Tumoren auftrat.

Die Schallschwächung ist ein der Schallverstärkung entsprechender Artefakt der Time-Gain-Compensation, welcher bei hoher Gewebeimpedanz entsteht. Insgesamt 27% der malignen Tumoren zeigten das Phänomen des distalen Schallschattens, bei benignen Läsionen war das Phänomen auf einen der untersuchten Fälle beschränkt. Trotzdem war die Verteilung mit $p < 0,0015$ schwach signifikant. Die Spezifität lag für bösartige Prozesse bei 0,98 mit einer Sensitivität von 0,27. Dieser Punkt muss im Zusammenhang mit den Bemerkungen zum Echomuster gesehen werden, da die gut differenzierten benignen Tumoren infolge ihres potentiellen Anteils ossifizierter Areale eine hohe Wahrscheinlichkeit

für eine Ausbildung dieses auf Malignität hinweisenden Artefakts besitzen. Tatsächlich war der einzige gutartige Tumor, der diesen Malignitätshinweis zeigte, eine Mischgeschwulst, während fünf der zehn bösartigen Mischtumoren hierfür positiv bewertet wurden. Hinsichtlich der Aussagefähigkeit gilt das zum Punkt Echomuster Gesagte entsprechend.

Ein weiterer verwertbarer Artefakt ist der Lateralschatten, der Rückschlüsse auf Dichteunterschiede an den Grenzen zwischen unverändertem und entartetem Gewebe sowie auf die Oberflächenstruktur der Zubildung zulässt. In der humanmedizinischen Mammatumordiagnostik wird beidseitige Ausprägung des Phänomens als Hinweis auf Benignität, unilateraler Schatten oder dessen Absenz als Ausdruck maligner Prozesse gewertet. Nahezu die Hälfte der benignen (42%) wie der malignen (38%) untersuchten kaninen Tumoren zeigten einen Randschatten. Die resultierende schwache Spezifität mit 0,62 und die Sensitivität (0,45) lagen wie die prädiktiven Werte nahe an der Neutralität. Trotz schwach signifikanter Verteilung ($p < 0,0013$) ist eine prädiktive Aussage anhand dieses Parameters hinsichtlich eines malignen Verhaltens mit Vorsicht zu bewerten. Das Kriterium erhält seine Aussagekraft im schematischen Kontext.

Jeder Herdbefund wurde weiterhin anhand dieser im neuen Untersuchungsschema verwendeten Kriterien hinsichtlich seiner benignen oder malignen sonographischen Erscheinung untersucht und bewertet. Die Mehrheit der auf eine Dignität hinweisenden Merkmale eines Herdbefundes begründete die prädiktive Aussage hinsichtlich seiner Gut- oder Bösartigkeit. Durch Anwendung des hier erarbeiteten Untersuchungsschemas konnten lediglich durch ultrasonographische Bewertung 80 der 90 Tumoren (88%) korrekt hinsichtlich ihrer Benignität oder Malignität zugeordnet werden.

Es ergibt sich eine Sensitivität von 0,97 bei einer Spezifität von 0,85 für die Prädiktion. Mit dieser sonographischen Dignitätseinschätzung gelang es also, die hier untersuchten malignen Tumoren mit 97%iger Wahrscheinlichkeit als solche zu identifizieren. Die Wahrscheinlichkeit einen nicht malignen Befund als solchen zu erkennen lag bei 85%. Die Methode ist also in der Lage, mit 82%iger Wahrscheinlichkeit (positiver prädiktiver Wert: 0,82) einen bösartigen Prozess bei Vorliegen von malignen sonographischen Charakteristiken korrekt anzusprechen, bei Abwesenheit derselben konnte mit einer Wahrscheinlichkeit von 96% ein bösartiges Geschehen ausgeschlossen werden.

Wurden die Ergebnisse der klinischen und sonographischen Untersuchung der Gesäugetumoren zusammengefasst, so konnte bei 94,5% (35 von 37) der malignen Tumoren anhand der kombinierten Befunde eine korrekte präoperative Einschätzung der Dignität vorgenommen werden.

Drei der Neoplasien, die hochgradige Größenzunahme als klinisches Malignitätsmerkmal zeigten, konnten mit Hilfe der sonographischen Untersuchung korrekt als benigne Geschehen zurückgestuft werden. In einem Fall wurde ein Adenom korrekt als gutartig angesprochen, dessen Träger parallel Adenokarzinome und Lungenmetastasen aufwies. Bei einem weiteren Tumor konnte ein sonographisch tendenziell gutartiger Herdbefund anhand der klinischen Ergebnisse als maligne prognostiziert werden. Die Sensitivität der beiden kombinierten Methoden erhöhte sich dadurch auf 0,97, die Spezifität für die Detektion maligner Prozesse blieb konstant bei 0,85. Die prädiktiven Werte verbesserten sich leicht. Odds Ratio und Relatives Risiko stiegen um den Faktor 2.

Die Mammasonographie stellt sich in dieser Versuchsanordnung als erstaunlich präzises Verfahren zur präoperativen Dignitätserfassung kaniner Mammatumoren dar. Die hohe Wahrscheinlichkeit, mit der ein maligner Prozess ausgeschlossen werden kann, wird allerdings durch den nicht ganz so hohen entscheidenden positiven prädiktiven Wert für das Erkennen von bösartigen Neoplasien etwas relativiert. Die Ergebnisse liegen jedoch in einem Bereich, der vergleichbar mit den Möglichkeiten dieser Methode in der Brustkrebsdiagnostik ist. Eine diagnostische Anwendung des adaptierten Verfahrens kann also für die Anwendung bei kaninen Mammatumoren empfohlen werden.

Neben den Untersuchungen zur diagnostischen und prognostischen Verwertbarkeit der Mammasonographie bei kaninen Gesäugeneoplasien, sollte die bildgebende Ultraschalltechnologie auf die unterstützende Anwendbarkeit in einem weiteren diagnostischen Verfahren geprüft werden. Der Feinnadelbiopsie kommt als präoperativem und minimalinvasivem Diagnostikum mit Potential zur Verbesserung der klinischen Erfassung der Tumoren in der humanmedizinischen Diagnostik von Brustläsionen eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zu. Es können maligne Veränderungen durch sonographische Kontrolle hochspezifisch detektiert, bioptiert und pathohistologisch identifiziert werden. Der entsprechende Einsatz in der Mammatumorproblematik der Hündin ist, was die sonographisch überwachte Ausführung anbelangt, noch nicht untersucht worden. Die Blindentnahme von Mammatumorbiopaten wird kontrovers

diskutiert, da einerseits der prädiktive Wert (RUTTEMANN 2000), andererseits die Notwendigkeit zur Durchführung in Frage gestellt wird (MORITZ und BAUER 2001). Andere Autoren sehen in der Anwendung feingeweblicher Methoden durchaus eine gewisse Aussagekraft (ALLEN 1986, WURM 1993).

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es deshalb festzustellen, ob und in welchem Umfang die sonographisch gesteuerte Entnahme von Stanzbiopsien mit dem Tru-Cut[®]-System eine diagnostisch verwertbare Aussage zur Dignität kaniner Mammtumoren erlaubt. Hierbei wurde dem in Abbildung 4 gezeigten Schema zu festgelegten Entnahmepunkten gefolgt und die Biopsie nach dem in Abbildung 5 dargelegten Verfahren entnommen. Die pathohistologische Differenzierung des Biopats wurde parallel zur Bewertung des histologischen Status des Gesamttumors vorgenommen, blieb aber in ihrer Bewertung unabhängig vom Ergebnis der jeweiligen Geschwulst.

Es wurden 32 Neoplasien unter sonographischer Sichtkontrolle des Herdbefundes biopsiert. Siebzehn der Neoplasien waren klinisch-sonographisch als gutartig, 15 weitere als maligne eingestuft worden. Die Ansprechbarkeit der biopsierten Herdbefunde im Ultraschallbild war in jedem Fall gegeben. Da eine am Schallkopf fixierte Nadelführung nicht zum Einsatz kam, erfolgte die Entnahme mit Assistenz. Bei Verwendung von entsprechenden Führschiene und Nadeln mit Schlagfederautomatik zur Heraustrennung des Biopats kann eine entsprechende Probenentnahme auch von einer Einzelperson vorgenommen werden. Durch die pathohistologische Differenzierung stellten sich die untersuchten Herdbefunde als 18 gutartige Tumoren, sechs geringgradig maligne Prozesse und 14 maligne Zubildungen heraus. Die Biopsie bestätigte den histologischen Typ bei lediglich acht der gutartigen Neoplasien. Fünf der geringgradig malignen Tumoren wurden durch die Biopsie korrekt charakterisiert. Bei den bösartigen Veränderungen wurden sieben Tumoren, also nur 50%, erkannt. Fast ein Drittel (32%) der nicht bösartigen Tumoren zeigte ein malignes Zellbild in der Biopsie. Es ergeben sich Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von lediglich 0,50 und 0,68. Die Diagnose Bösartigkeit machte einen malignen Prozess nur zu 54% wahrscheinlich. Da bei Mehrfachentnahmen in der Regel alle Biopate einheitlich richtig bewertet wurden oder aber eine richtige Aussage anhand des Materials einheitlich nicht möglich war, konnte die Annahme, durch Erhöhung der Probenzahl sei eine Verbesserung der Aussagkraft zu erreichen, nicht bestätigt werden. Diese Ergebnisse bestätigen einerseits die beschriebenen Schwierigkeiten bei der

korrekten histologischen Zuordnung kleiner Gewebeproben aus Mammatumoren, andererseits wurde offenbar trotz sonographischer Kontrolle teilweise nur entzündliches oder nekrotisches Gewebe entnommen. Zudem ist anzunehmen, dass die gewählte Methode der Stanzbiopsie in bestimmten Fällen selektiv bestimmte Zelltypen aus dem Verband heraustrennt und dadurch falsche Einschätzungen entstehen.

Die Einbeziehung der Ergebnisse der Biopsie in die klinisch-sonographische Tumorevaluierung führte zu einer Verringerung der prädiktiven Genauigkeit. Die Biopsieergebnisse erlaubten in zehn Fällen bei denen keine klinischen Hinweise auf Malignität vorlagen eine korrigierte Prognose, in sechs Fällen lenkten sie die Vorhersage in die falsche Richtung. Die Sensitivität der drei kombinierten Verfahren sank leicht auf 0,92, ebenso wie die prädiktiven Werte von 0,81 und 0,95.

In einem Überblick lässt sich darstellen, dass in dieser Studie sonographische Kriterien zur Evaluation von Herdbefunden des kaninen Gesäuges hinsichtlich ihrer Spezifität für die Dignität eines Tumors geprüft wurden. Acht der zehn gewählten Kriterien zeigten für die untersuchten Herdbefunde eine signifikante Zuordnung der verschiedenen Ausprägungen auf die Dignitätsgruppen. Mit Hilfe des daraus erarbeiteten Schemas konnten sonographische Darstellungen kaniner Mammatumoren einfach bewertet und mit hoher Sicherheit eine korrekte Dignitätsaussage getroffen werden. Bei Betrachtung der Ergebnisse aus klinischer und sonographischer Untersuchung ergab sich eine gute Aussagekraft hinsichtlich einer Tumoredignität für die Mammasonographie und eine hohe Wertigkeit bezüglich der Identifizierung maligner Prozesse für die gemeinsame klinisch-sonographische Untersuchung.

Die zusätzliche Berücksichtigung von Ergebnissen der Biopsieentnahme brachte in diesem Versuch keine zusätzliche Verbesserung der Aussagekraft. Inwieweit eine immunhistochemische Untersuchung der sonographisch kontrolliert entnommenen Biopstatproben, wie für den humanmedizinischen Bereich beschrieben, einen verbesserten Einblick in das immunologische Geschehen (WHITESIDE *et al.* 1986) bei kaninen Mammatumoren geben kann oder sogar eine prognostische Aussage erlaubt (MAROGGI *et al.* 1997), bleibt ebenso zu untersuchen, wie die Entnahme von Nadelbiopsien unter sonographischer Kontrolle mit Hilfe moderner, hochauflösender Schallköpfe oder 3-D-Techniken.

Das Ergebnis der vorgenommenen Adaptation der Mammasonographie an die Gegebenheiten bei der Hündin kann anhand der vorgestellten Daten als Erarbeitung eines neuen, aussagefähigen Diagnostikums und damit als eine Bereicherung des tiermedizinischen Handlungsspektrums bezeichnet werden. Die Relevanz der Methode wird angesichts der vielfältigen Fragestellungen, die sich dem praktisch und wissenschaftlich tätigen Tierarzt im Zusammenhang mit der kaninen Gesäugetumorproblematik stellen deutlich, da für zahlreiche konkrete Forderungen der Einsatz der Mammasonographie als angebracht bezeichnet werden darf. Eine Betrachtung dieser möglichen relevanten Einsatzgebiete erlaubt eine Einteilung in drei umfassende Themenbereiche, für die eine direkte Anwendung der entwickelten Methode sinnvoll erscheint.

Als Erstes ist das ureigenste tierärztliche Interesse hinsichtlich einer Verbesserung der diagnostischen, prognostischen und therapeutischen Möglichkeiten zu nennen. Besonders im Zusammenhang mit den kaninen Mammatumoren sind die medizinischen Fähigkeiten in ständiger Weiterentwicklung begriffen. Dies ist zum einen durch den hohen Verbreitungsgrad der Erkrankung und die dadurch abgeleitete Relevanz für die tierärztliche Praxis zu verstehen. Zum anderen sind maligne Mammatumoren der Hündin nach wie vor mit schlechter Prognose zu belegen, da die Rezidivraten hoch und postoperative Überlebenszeiten kurz ausfallen. Die vorhandenen Diagnosemöglichkeiten die eine präoperative Dignitätseinschätzung zulassen sind begrenzt. HELLMEN und Mitarbeiter von der Research Group on Mammary Gland Tumorigenesis der Schwedischen Landwirtschaftsuniversität bemerkten 1993 in diesem Zusammenhang: „Better diagnostic tools are needed...“. BOSTEDT und TAMMER stellten 1995 diesbezüglich folgendes fest: „In der Betreuung von Mammatumorpatienten haben neben der diagnostischen und operativen Tätigkeit die Aussagen zur Prognose und damit zur Überlebenszeit einen besonderen Stellenwert.“ Diese Forderungen müssen hier mit Nachdruck wiederholt werden, besonders im Hinblick auf vielversprechende neue Therapieansätze, wie beispielsweise die Chemo- oder Strahlentherapie, die diagnostisch und verlaufskontrollierend unterstützt und begleitet werden müssen.

Zunächst ist aber eine Eignung der Mammasonographie als Begleitmethode für chirurgische Verfahren als Standardtherapie bei kaninen Gesäugetumoren zu besprechen.

Die Diagnose eines Gesäugetumors der Hündin beinhaltet im Allgemeinen die Indikation zu operativem Vorgehen, Ausnahmen stellen großflächige, inflammatorische Karzinome und eine hochgradige Lymphangiosis carcinomatosa dar (MAC EWEN 1996). Bei nachgewiesener Lungenmetastasierung muss aber die Entscheidung zum operativen Eingriff am Risikopatienten davon abhängig gemacht werden, ob es beispielsweise zu nicht tolerierbaren Bewegungseinschränkungen durch den Primärtumor kommt, oder ob Ulzerationen beziehungsweise Automutilation diagnostiziert werden. Chirurgisch stehen dem Operateur von der Exzision des Tumors (Nodulektomie) über die regionale Mammektomie (Entfernung der drei kranialen beziehungsweise kaudalen Komplexe) bis zur Entfernung der gesamten Gesäugeteiste in Form einer Totalmammektomie mehrere Vorgehensweisen zur Auswahl (NOLTE 2000). Obwohl von einigen Autoren die komplette Entfernung der gesamten betroffenen Mammaleiste als einzige *lege artis* anzuwendende Methode gesehen wird (RUTTEMAN 2000), könnte eine sonographische, prächirurgische Tumorevaluation eine differenziertere Auswahl der Operationsmethode ermöglichen. Hinsichtlich einer operationsbedingten Kreislaufbelastung der oft betagten Patienten ist das Operationsrisiko gegen die vom Tumor ausgehende Gefahr abzuwägen.

Da die Indikation für ein chirurgisches Vorgehen bei kaninen Mammatumoren teilweise in der Größe der Zubildung gesehen wird, kann die Sonographie durch verbesserte und differenziertere Größenerfassung eine aussagekräftige Tumorerbeurteilung ermöglichen. Umfangsvermehrungen mit einem Durchmesser bis 5 mm können besser identifiziert und unter eine genaue Beobachtung gestellt werden. Eine Therapie wird im Allgemeinen erst bei Tumoren eingeleitet, die größer als 0,5 cm sind. Ab dieser Größe wird eine Spontanregression so gut wie nicht beobachtet (NOLTE 2000), wobei diese Problematik noch nicht als abschließend geklärt betrachtet werden kann. Die Mammasonographie könnte ein Verfahren darstellen, mit dem die praxisrelevante Frage, ab wann eine Umfangsvermehrung als operationswürdig zu betrachten sei, präzisiert wird.

Ein Einsatz der kaninen Mammasonographie bietet sich weiterhin als Begleitdiagnostik bei anderen Fragestellungen an. Die in der Humanmedizin häufig mit Erfolg durchgeführte adjuvante Ovariektomie ist beim Hund wenig erfolgreich eingesetzt worden. Die beobachteten temporären Rückbildungen von Mammatumoren nach Kastration (ANDERSON und JARRET 1966) wurden von FIDLER *et al.* (1967) und später

YAMAGAMI *et al.* (1996) lediglich als Regression von hyperplastischem Gewebe bezeichnet. Sonographische Kontrolluntersuchungen könnten zur Überprüfung einer echten Regression des Primärtumors dienen und sie von Rückbildungen begleitender Hyperplasien differenzieren helfen.

Weil die mittleren Überlebenszeiten der betroffenen Tiere auf Grund der hohen Metastasierungs- und Rezidivierungsfrequenz trotz chirurgischer Intervention niedrig ausfallen, sind adjuvante Chemotherapien Gegenstand aktueller Untersuchungen. Beim Hund finden vor allem Protokolle mit Doxorubicin und Platinverbindungen Anwendung. NOLTE (2000) schlägt zur chemotherapeutischen Behandlung kaniner Mammatumoren ein Protokoll mit Doxorubicin und Cyclophosphamid vor. Der Verlauf von Chemotherapien wird routinemäßig sonographisch dokumentiert (GAWNE-CAIN *et al.* 1995). Bestrahlungstherapie und Hyperthermieanwendung sind beim Hund allerdings noch nicht abschließend untersuchte Therapieansätze. Bei inoperablen Tumoren kann die Bestrahlung jedoch zu dessen Remission und dadurch zur Herstellung eines operationsfähigen Zustandes beitragen (SIMON *et al.* 2001). Der Einsatz dieser neuen Therapien bei kaninen Mammatumoren bedarf flankierend moderner diagnostischer Methoden.

Die Mammasonographie kann dabei vor allem im routinediagnostischen Einsatz Ergebnisse liefern, deren Einbeziehung in die Evaluation des Patientinnenstatus dringend gefordert werden muss. Eine Verwendungsmöglichkeit ist in der Erhebung des sonographischen Lymphknotenstatus, als Screening-Verfahren bei Tieren mit hohem Tumorrisiko oder bei der postoperativen Überwachung der Operationsnarbe, die eine Hauptlokalisation für die häufigen Rezidive darstellt (MALBERGER 1991), zu sehen. Hormonbehandlungen, die in der Humanmedizin ebenfalls als erfolgreicher Therapieansatz beschrieben sind, müssen bei der Hündin jedoch unterbleiben, da die geeigneten therapeutischen Substanzen noch nicht zur Verfügung stehen. Das Antiöstrogen Tamoxifen erbrachte bei kaninen Mammatumoren keinen therapeutischen Erfolg. Die Applikation war mit massiven Nebenwirkungen verbunden (MORRIS *et al.* 1993).

Die von DORE *et al.* (2003) postulierte therapeutische Einsatzmöglichkeit von unspezifischen Cyclooxygenasehemmern basiert auf der von dieser Arbeitsgruppe im

kaninen Mammagewebe festgestellten Cyclooxygenase-2-Aktivität. Dieser Ansatz ist angesichts der humanmedizinischen Erfolge in der Tumorthherapie (VAINIO 2001) ein vielversprechender Kandidat für die veterinärmedizinische Nutzung.

Die sonographische Untersuchung kaniner Mammatumoren kann als sinnvolle, therapiebegleitende Ergänzung der klinischen Untersuchung kaniner Mammatumoren postuliert werden. Je schneller und genauer die Diagnostik und Prognostik ist, umso besser ist die Ausgangslage für Beratungen einerseits sowie für Verarbeitungs- und Entscheidungsintervalle des Besitzers zu adjuvanter oder palliativer Therapieeinleitung andererseits. Aus diesen Erkenntnissen werden die Erwartungen an den Tierarzt im Hinblick auf die Anwendung neuer diagnostischer und therapeutischer Mittel deutlich. Eine Etablierung der kaninen Mammasonographie zur Verbesserung von Prognose und Therapie durch moderne Mittel kann klassische tierärztliche Interessen mit den Bedürfnissen des Kleintierhalters verbinden.

Die eigentliche Domäne der Mammasonographie ist jedoch die zeitnahe und exakte Bereitstellung von diagnostischen und prognostischen Aussagen zur Dignität einer Zubildung anhand der Bewertung des sonographischen Herdbefundes.

Der zweite Punkt, welcher die Forderung nach einer exakten präoperativen Diagnostik und Prognostik bei Vorhandensein neoplastischer Veränderungen der kaninen Mamma verstärkt, ist die heutige soziale Funktion des Hundes mit einer daraus resultierenden gesteigerten Erwartungen der Veterinärmedizin gegenüber. Die Rolle welche den Haustieren in der heutigen Gesellschaft zufällt, ist von außerordentlicher soziologischer und psychologischer, zum Teil therapeutischer Bedeutung. Der im anglo-amerikanischen Sprachraum verwendete Begriff „companion animal“ beschreibt diese Funktion treffend. Besonders der Hund nimmt hierbei eine besondere Stellung ein (SAVISHINSKY *et al.* 1992, BECK *et al.* 1996). Die soziale Bedeutung eines Hundes im Familienverband und die daraus resultierende starke Bindung der Besitzer an das Tier, führt zu wachsenden Forderungen an den Tierarzt hinsichtlich der Vorsorge und moderner Therapie.

Ein dritter Punkt, der die Anwendung des Ultraschalls bei der Untersuchung kaniner Mammatumoren sinnvoll erscheinen lässt, ist die wissenschaftliche Nutzung. Die

Erarbeitung des heutzutage vorhandenen, umfangreichen Wissens auf den naturwissenschaftlichen und medizinischen Gebieten basiert zu einem wesentlichen Teil auf der Nutzung von Tiermodellen (STEIBL 2001). Dabei muss das Tiermodell in der zu untersuchenden Fragestellung möglichst große Ähnlichkeit mit der Situation beim Menschen besitzen, um übertragbare Ergebnisse zu liefern (HELD *et al.* 1983, GRÜNBERGER *et al.* 1992). Das Tumorgeschehen des Mammaparenchyms weist bei Hund und Mensch vergleichbare Charakteristika hinsichtlich der Inzidenz, betroffener Altersgruppe, rezidivfreier Intervalle und mittlerer Überlebenszeit auf. Aus diesen Gründen wird der Hund seit langer Zeit als Tiermodell für den Brustkrebs des Menschen diskutiert (COTCHIN 1959, SCHNEIDER 1970, STRANDBERG *et al.* 1974, OWEN 1979, PEREZ ALENZA *et al.* 2000). Das kanine Modellsystem ist neben der Maus, die der Untersuchung bestimmter molekular- und infektionsbiologischer Fragestellungen dient, als wissenschaftlich relevant zu bezeichnen, da es das beste Tiermodell für den Brustkrebs der Frau darstellt. Um dieses Modell weitergehend zu definieren beziehungsweise an die derzeitigen diagnostischen Gegebenheiten in der Humanmedizin anzupassen, ist es notwendig, die Neoplasien des kaninen Gesäuges auf eventuelle Unterschiede und Gemeinsamkeiten mit dem Brustkrebs des Menschen in der sonographischen Erscheinung zu untersuchen. H. STEWART, früherer Leiter des Departments für pathologische Anatomie der US-amerikanischen National Institutes of Health, bemerkte bereits 1975: "To enrich our knowledge about mammary cancer in the dog is no longer a simple exercise in academia... It is an urgent problem of the utmost practical importance since the bitch, with her mammary tumors has now emerged as an animal model in a number of comparative studies of human breast cancer." (nach OWEN 1979).

Ein solches Tiermodell könnte beispielsweise vergleichende Untersuchungen hinsichtlich regional erhöhter Mammatumorzinidenzen erlauben, da der statistische Beweis über das Vorliegen solcher „Cluster“ nur äußerst schwer geführt werden kann. Die Untersuchung solcher geographischer Unterschiede ist humanmedizinisch jedoch von einigem Interesse hinsichtlich der Identifizierung von tumorpromovierenden oder –initiierenden Faktoren. BOSTEDT *et al.* (1995) konnten beispielsweise für die Hündin zumindest tendenziell ein gehäuftes Auftreten maligner Prozesse bei in der Stadt lebenden Tieren ausmachen.

Die aktuellen Forschungsergebnisse über die molekularbiologischen Mechanismen der kaninen Mammatumoren unterstreichen die Übereinstimmungen der beiden Spezies. Dies gilt zum einen hinsichtlich der Rolle von Geschlechtshormonen in der Pathogenese.

Durch hohe Östrogen- und Progesteronrezeptordichten im Gesäuge- beziehungsweise Brustdrüsenepithel kommt es auf Grund hoher Hormonspiegel zu proliferativen Veränderungen des Drüsenparenchyms. Eine Promotion der neoplastischen Vorgänge durch aktivierende Hormonwirkungen kann im Sinne einer chronischen Tumorentstehung bei beiden Spezies gesehen werden (SARTIN *et al.* 1992). Eine Tumorinduktion im Sinne eines endogenen Kanzerogens wird für diese Hormone nicht angenommen (BAST 2000). Zum anderen wurde von SFACTERIA *et al.* (2001) auf die Ähnlichkeiten der beiden Spezies in der Ebene der zellulären Signaltransduktion und die daraus erwachsenden Möglichkeiten hinsichtlich der Entwicklung und Anwendung von Tumortheraeutika wie etwa Kinase-Inhibitoren hingewiesen. Die von DORE *et al.* (2003) erstmalig beschriebene lokale Aktivität der Cyclooxygenase-2 im kaninen Mammagewebe stellt ebenfalls eine wichtige Annäherung des Modelltieres Hund an die humanmedizinische Brustkrebsproblematik dar.

Zwischen Mensch und Hund bestehen neben den vielen Gemeinsamkeiten bestimmte anatomische, physiologische und pathohistologische Unterschiede (OWEN 1979). Demzufolge war statt einer nicht zu empfehlenden direkten unkritischen Anwendung des humanmedizinisch etablierten Verfahrens zunächst die Anpassung der diagnostischen Methode an die Anforderungen kaniner Mammadiagnostik beim Hund geboten.

Diese präoperative Untersuchung von kaninen Mammatumoren per Ultraschall ist aus den oben genannten Gründen als begrüßenswerte Erweiterung der bestehenden Diagnostik zu sehen. Validierungen, die mit statistisch relevanten Kollektiven, festgelegten Untersuchungsabläufen und standardisierten sonographischen, für die Anwendung bei der Hündin geeigneten Kriterien den Wert der Sonographie als Prognostikum für kanine Mammatumoren prüfen sollten, lagen bis dato nicht vor, waren aber aus diagnostischer und prognostischer Sicht dringend gefordert. Ein Schritt in diese Richtung ist durch die vorliegende Untersuchung erstmalig in diesem Umfang getan und lässt eine weitere Evaluation der Methode wünschenswert erscheinen.

Die Mammasonographie könnte zukünftig also vielfältige Anwendung als aussagekräftiges diagnostisches Verfahren finden. Sie erlaubt es dem behandelnden Tierarzt schon bei der ersten Vorstellung der Tumorpantin viel genauere Aussagen über die Gut- oder Bösartigkeit eines Prozesses zu machen, als ihm das anhand der klassischen klinischen

Verfahren bisher möglich war. Es muss betont werden, dass die klinische Untersuchung gewisse Schwächen in der Dignitätserfassung aufweist, wenn sie als einzige diagnostische Handlung zum Einsatz gelangt. Diese können durch sonographische Befunde ergänzt und präzisiert werden. Das bedeutet für die praktische Mammadiagnostik einen Zugewinn an prognostischen Informationen, der immer wieder gefordert wurde (STEWART 1975, HELLMEN *et al.* 1993, BOSTEDT *et al.* 1995). Für die Entscheidungsfindung hinsichtlich der bevorstehenden chirurgischen Maßnahmen kann der sonographische Befund ebenfalls von entscheidender Bedeutung sein, da die gewählte chirurgische Methode offenbar weniger Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung hat als bisher angenommen (NOLTE 2000). Es stehen dem Operateur also von der wenig invasiven Nodulektomie über die Mastektomie bis zur totalen Mammektomie als massivem Eingriff mit hohem Narkoseaufwand und beträchtlicher Kreislaufbelastung mehrere chirurgische Verfahren zur Wahl. Aus diesen gilt es im Einzelfall die geeignetste Methode auszuwählen. Hierbei ist die benötigte tumorchirurgische Sicherheit gegen die Belastung der zum Teil geriatrischen Risikopatienten auf Grund oftmals eingeschränkter Herz-Kreislauf-Funktion oder häufig vorliegendem metastatischen Lungenstatus individuell abzuwägen. Anhand der sonographischen Befunde könnte hier vielfach die Wahl der geeigneten Methode ermöglicht oder erleichtert werden. Es ist darauf hinzuweisen, dass im Zweifelsfall dem operativen Eingriff mit der höheren tumorchirurgischen Sicherheit, also der vollständigen Entfernung des entarteten Gewebes zur Minimierung einer Rezidivgefahr, der Vorzug zu geben ist.

Die Empfehlung der hier vorgestellten präoperativen kaninen Mammasonographie wird mit dem dringenden Hinweis verbunden, dass trotz der einfachen Identifizierbarkeit einzelner Kriterien, die Bewertung sonographischer Bilder erlernt und geübt werden muss. Dies gilt besonders für Überprüfungen von Invasionen durch den Tumor, also die Beurteilung von Formen, Gewebebeziehungen und Randphänomenen, deren vielfältige anatomisch-histologische Ursachen zudem bekannt sein müssen. An diesen gewichtigen Kriterien lässt sich oft direkt eine vorliegende Malignität identifizieren oder bei Nichtbeachtung übersehen. Vor Anwendung der Methode ist also eine theoretische und praktische Einarbeitung in die Ultraschallanwendung allgemein und die Mammasonographie im Speziellen notwendig.

Neben der Bedeutung für die Diagnostik des Primärtumors sind weitere Anwendungen, beispielsweise hinsichtlich der besseren Erfassung von Lymphknotenmetastasen und Beeinträchtigung der Lymphgefäße denkbar. Die dadurch verbesserte Beschreibung des klinischen Status erbrächte wichtige Hinweise bezüglich des operativen Vorgehens sowie eine Verbesserung der Überlebenszeitprognose. Auch die Abgrenzung neoplastischer Geschehen von entzündlich-proliferativen Prozessen ist offenbar möglich. Mastitiden, welche die wichtigste Differentialdiagnose zu neoplastischen Prozessen des kaninen Gesäuges darstellen, sind klinisch oft nicht oder nur ungenügend von echten Tumoren zu unterscheiden. Exakte Beschreibungen der sonographischen Mastitiszeichen müssen gefordert werden.

Die Mammasonographie ist ebenfalls als follow-up Diagnostikum in der postoperativen Phase geeignet. Da Mammatumoren mit einem hohen Prozentsatz zum Teil sogar innerhalb weniger Tage und Wochen lokal rezidivieren können, ist ein Einsatz der Gesäugesonographie zur Kontrolle des Operationsbereiches durchaus gerechtfertigt. Sollten sich die genetischen Faktoren der Hündin, welche zu familiär gehäuften Mammatumorrisiko führen, identifizieren lassen, so könnte bei Anlageträgerinnen ein zeitlich engmaschiges klinisch-sonographisches Screening entsprechend den humanmedizinischen Untersuchungen bei BRCA-Trägerinnen durchgeführt werden, um entstehende Primärherde möglichst schnell zu identifizieren.

Die Grenzen der sonographischen Untersuchung kaniner Mammatumoren wurden schon dargelegt. So stellt vor allem Tumoren mit geringem Durchmesser den sonographisch untersuchenden Tierarzt vor Probleme, da diese, wie hier gezeigt werden konnte, auch im Ultraschall nur schwache Malignitätsanzeichen ausbilden. Das ist im Hinblick auf die Relevanz der kleinen Zubildungen hinsichtlich der unklaren Behandlungsvorschläge bedauerlich. Die oft erschreckende Größe vieler Neoplasien führt im sonographischen Befund zu einer Überrepräsentation der malignen Charakteristiken, so dass hier die Abgrenzung der gutartigen Befunde schwierig ist.

Unter Umständen kann die schnell fortschreitende Verfeinerung der bildgebenden Verfahren, eventuell durch Einsatz von Hochfrequenzschallköpfen im Bereich über 10 MHz hier schon deutliche Verbesserungen bringen. Auch die Anwendung der

dreidimensionalen Sonographie verspricht eine deutliche Verfeinerungen der Aussagemöglichkeiten hinsichtlich der Bewertung von Herdbefunden. Besonders die Invasivität von Tumoren könnte hierdurch exakter erfasst und charakterisiert werden. Der Einsatz der Blutflussmessung per Dopplersonographie ist ebenfalls als sehr aussagefähiges Verfahren beschrieben und als solches sicherlich auf die kaninen Mammatumoren zu adaptieren. Diese genannten Methoden sind jedoch hinsichtlich ihres Verbreitungsgrades und im Hinblick auf eine Kosten-Nutzen-Rechnung der hier beschriebenen klassischen Real-Time-Sonographie noch deutlich unterlegen.

Es wäre wünschenswert, die Überprüfung der sonographischen Charakteristika an noch repräsentativeren Patientenzahlen durchzuführen. Diese Forderung bezieht sich aber nicht nur auf die sonographischen Charakteristika, sondern muss im Zusammenhang mit allen Parametern einer Gesäugeneoplasie und anderer Tumoren erhoben werden. Um relevante Daten zu erhalten, wären multizentrische Studien oder sogar die zentrale Registrierung der Neoplasien von Haustieren angebracht. Einige Ansätze hierzu gehen in die richtige Richtung, doch sollten diese Anstrengungen zur Erhebung der Populationsgrößen sowie zur Erfassung der Tumordaten noch verstärkt werden. Durch die unter der Schirmherrschaft der Weltgesundheitsorganisation entstandenen Klassifizierungen der Tumoren von Hund und Katze sind die Voraussetzungen für die essentielle einheitliche histologische Klassifizierung, nicht zuletzt der so bedeutsamen kaninen Mammatumoren geschaffen. Ein genormtes Grading der histologischen Tumorbefunde ist für jeden möglich, eine entsprechend vereinheitlichte Darstellung der klinischen Befunde sollte durch die konsequente Beschreibung der klinischen Befunde und Einbettung der Daten in Staging-Schemata erfolgen. Die Schwächen, welche die klinische Erfassung kaniner Mammatumoren aufweist, sollten durch verbesserte Diagnostik ausgeglichen werden. Vielleicht kann die präoperative sonographische Untersuchung kaniner Mammatumoren in Zukunft einen Beitrag zur besseren und einheitlicheren Bewertung von Tumoren des Hundegesäuges leisten.

6. Zusammenfassung

Tumoren des Gesäuges sind neben den Hauttumoren als die häufigste neoplastische Erkrankung der Hündin beschrieben. Sie sind durch einen hohen Anteil maligner Entartungen gekennzeichnet und werden von hoher Rezidivierungsneigung und schlechter postoperativer Überlebenszeit begleitet, was ihre Relevanz für die tierärztliche Praxis belegt. Auf Grund der unzureichenden Möglichkeiten hinsichtlich der klinischen Einschätzung der Tumorentitäten, bestand die Forderung nach präzisierten diagnostischen Methoden, um die präoperative Bewertung und damit die Prognostik mit nachfolgender Auswahl geeigneter chirurgischer Vorgehensweisen und flankierender Therapiemaßnahmen zu verbessern.

Ziel dieser Untersuchung war es erstens, die Sonographie als präoperatives Diagnostikum zur Erfassung und Dignitätseinschätzung von kaninen Mammatumoren zu etablieren, Kriterien zur Evaluation der sonographischen Herdbefunde des kaninen Gesäuges zu identifizieren sowie ihre Spezifität für die Entität eines Tumors zu überprüfen. Zweitens sollte festgestellt werden, ob die unzureichende Aussagekraft, die per Stanznadelbiopsie entnommene Tumorgewebeproben besitzen, durch eine Punktierung unter sonographischer Kontrolle verbessert werden kann.

Bei 47 Hündinnen wurden 90 Mammatumoren klinisch und anhand ihres sonographischen Herdbefundes beurteilt, woraus eine präoperative Dignitätseinschätzung resultierte. Bei 32 dieser Tumoren konnten zusätzlich Biopsien entnommen werden, deren Ergebnisse ebenfalls mit den klinischen, sonographischen und pathohistologischen Befunden des Gesamttumors verglichen wurden.

Von den 90 untersuchten Tumoren wurden präoperativ 31 histologisch als benigne und 22 als Tumoren mit niedrigem Malignitätsgrad eingestuft, in 37 Fällen wurde ein bösartiger Prozess identifiziert. Die Ultraschalluntersuchung klassifizierte 44 Tumoren auf Grund der sonographischen Charakteristika vorläufig als maligne. Durch den nachträglichen Vergleich der präoperativen Resultate mit den pathohistologischen Differenzierungen konnten sieben sonographische Parameter identifiziert werden, deren verschiedene Ausprägungen sich signifikant auf die Tumorentitäten verteilten. So sprachen eine regelmäßige Form, deutliche Gewebebeziehung, schmaler und vollständiger hyperechogener Randsaum, schwacher interner Echogehalt, homogenes Echomuster sowie eine distale Schallverstärkung und ein beidseitiger Randschatten für das Vorliegen eines gutartigen

Prozesses. In der Umkehrung konnten hingegen eine unregelmäßige Form, undeutliche Gewebebeziehung, nicht nachweisbarer oder unruhig verbreiteter hyperechogener Randsaum, ein starker interner Echogehalt, zumeist begleitet von einem inhomogenen internen Schallmuster, distaler Schallschatten und unilateraler beziehungsweise nicht nachweisbarer Randschatten als Malignitätshinweise benannt werden. Die als prognostisch nutzbar identifizierten Parameter konnten folgendermaßen charakterisiert werden.

Form ($p < 0,001$): Sonographische Regelmäßigkeit wurde bei 72% der gutartigen Tumoren gefunden, nur 18% der malignen Tumoren zeigten runde oder ovale Form. Die Spezifität lag bei 0,81 mit einer Sensitivität von 0,72. Befunde mit regelmäßiger Form waren mit 81%iger Wahrscheinlichkeit benigne. Maligne Tumoren zeigten zu 81% eine unregelmäßige Form.

Gewebebeziehung ($p < 0,0001$): Eine deutliche beziehungsweise undeutliche Abgrenzung des Tumors von seiner Umgebung war bei 64% der gutartigen und 11% der bösartigen Tumoren zu finden. Die Sensitivität für gutartiges Verhalten war 0,64, die Spezifität lag bei 0,84. 89% der bösartigen Befunde konnten sonographisch nicht deutlich vom umliegenden Gewebe unterschieden werden. Die Sensitivität für eine undeutliche Gewebebeziehung bei malignen Tumoren betrug 0,89, die Spezifität lag bei 0,64.

Hyperreflexive Randzone ($p < 0,0457$): Die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für einen schmalen, echoreichen Tumorrand lagen bei 0,39 und 0,94 für das Anzeigen eines gutartigen Befundes.

Echogehalt ($p < 0,0001$): Die benignen Tumoren waren in 89% der Fälle hyporeflexiv. Maligne Tumoren zeigten zu 68% eine mittelgradige bis starke Echogenität im Verhältnis zum physiologischen Gesäugeparenchym, mit einer Spezifität von 0,89 für das Vorliegen eines bösartigen Prozesses bei hyperreflexivem Befund.

Echomuster ($p < 0,0001$): Bei 57% der gutartigen Zubildungen konnte ein homogenes internes Reflexverhalten festgestellt werden. Der Anteil der malignen Prozesse mit inhomogener Echoverteilung lag bei knapp 95% mit einer Spezifität von 0,57. Retrotumoröses Schallverhalten: 72% der benignen Zubildungen zeigten eine distale Hyperreflexie ($p < 0,0001$), die Sensitivität lag bei 0,72 und die Spezifität bei 0,78.

Etwa 27% der malignen Tumoren riefen einen distalen Schallschatten ($p < 0,0015$) hervor. Benigne Läsionen zeigten den Artefakt in 2% der untersuchten Fälle mit einer Spezifität für

bösartige Prozesse von 0,98 und einer Sensitivität von 0,27. Die Wahrscheinlichkeit für einen malignen Tumor lag bei Schallschatten 91%.

Randschatten ($p < 0,0013$): Bei 42% der benignen und 38% der malignen Tumoren lag eine laterale Hyporeflexie vor. Trotz schwach signifikanter Verteilung, lagen Spezifität, Sensitivität und die prädiktiven Werte nahe an 50%.

Mit Hilfe der sonographischen Untersuchung konnten präoperativ 34 der 37 malignen Tumoren korrekt als solche angesprochen werden. Von den histologisch benignen Tumoren wurden drei im Vorfeld fälschlich als bösartiger Prozess eingestuft und vier erschienen verdächtig. Diejenigen Tumoren, die in der pathohistologischen Differenzierung einen niedrigen Malignitätsgrad zeigten, waren in fünf Fällen mit sonographisch maligner, beziehungsweise siebenmal benigner Prädiktion belegt worden. Für die präoperative Sonographie kaniner Mammatumoren ergab sich damit eine Sensitivität von 0,85 bei einer Spezifität von 0,97 für das Vorliegen eines bösartigen Prozesses bei sonographisch überwiegender maligner Charakteristik.

In 19 von 32 Fällen repräsentierten die Biopate die histologische Situation des Gesamttumors, 13 Biopsien gaben die Entität falsch wieder. Es resultierte eine Sensitivität von nur 0,50 bei einer Spezifität von 0,67 für das Vorliegen eines bösartigen Prozesses bei Zellen malignen Charakters in der Biopsie. Die Biopertierung wurde in 17 Fällen bei einem sonographisch malignen, in 15 Fällen bei einem benignen Herdbefund durchgeführt. Weder die Kontrolle der Biopsieentnahme per Ultraschall noch die Erhöhung der Probenzahl pro Tumor erreichten eine zusätzliche Verbesserung der Vorhersage der Tumordignität.

Die Zusammenführung aller Ergebnisse der drei durchgeführten Untersuchungs-techniken ließ eine korrekte Identifizierung eines bösartigen Tumors in 35 von 37 Fällen (94%) zu. Die Spezifität der kombinierten Aussagen war 0,92 mit einer Sensitivität von 0,85. Ein als benigne eingeschätzter Tumor war mit 81%iger Wahrscheinlichkeit ein gutartiger Tumor. Die gewonnenen Erkenntnisse lassen den Schluss zu, dass die Mammasonographie zur aussagefähigen, präoperativen Beurteilung kaniner Mammatumoren eingesetzt werden kann, was hinsichtlich der Anforderungen an den behandelnden Tierarzt nicht zuletzt im Hinblick auf chirurgische und medikamentelle Therapiewahl eine deutliche Verbesserung des Status quo bedeuten könnte.

7. Summary

Tumours of the mammary gland are considered to be the most common neoplastic disease in the bitch. They are characterised by a high frequency of malignancies and carry a poor prognosis due to recidivation and short post-surgical survival time. Because of the inadequate options for clinical evaluation of tumour entities, precise diagnostic tools for pre-operative tumour examination are needed. These would improve prognostic predictions and as a consequence facilitate the choice for surgical technique and supportive therapies.

The first aim of this study was the establishment of sonography as a pre-operative diagnostic tool for canine mammary tumour survey, identification of sonographic criterias for the evaluation of mammary lesions and determination of their specificity for tumour entities. Secondly, it was examined if the poor predictive value of core needle biopsy of mammary tumours could be improved through ultrasound image guidance.

Ninety mammary tumours of 47 bitches were clinically and sonographically evaluated. On the basis of these findings the tumour dignity was predicted. Thirty-two tumours were additionally characterized through core needle biopsy taking.

Pathohistological differentiation of 90 neoplasms classified 31 as benign processes, 22 tumours showed a low degree of malignancy and 37 tumours were identified as malignant.

After comparison of the preoperative results and pathohistological findings, seven sonographic parameters with significant distribution of dignity indicating characteristics were identified. Regular shape, defined tissue relation, thin echogenic pseudocapsule, weak internal echogenicity, homogeneous internal echographic pattern, posterior acoustic enhancement and bilateral edge shadow are indicating a benign process. In contrast, an irregular shape, undefined relation between suspect and unaltered tissue, echogenic halo, increased internal echogenicity, disturbed echo pattern, posterior sound attenuation and absent or unilateral edge shadow are apparent signs of malignancy.

The sonographic parameters were statistically characterised by the following results:

An oval or round sonographic form was found in 72% of the benign tumours ($P < 0.001$), the specificity was 0.81 and sensitivity 0.72. An oval sonographic finding was benign with an 81% probability. The positive predictive value for irregular form accompanied by a malignant process was 0.67 the negative predictive value was 0.84.

The tissue relation ($P < 0.0001$) was specified as a defined or undefined separation of tumour and mammary tissue in the border area. 64% of the benign processes showed a clearly separated margin whereas 89% of the malignancies were at least partially undefined in their tissue relation. Sensitivity and specificity of irregular margin for malignancies was 0.89 and 0.64, respectively. The negative predictive value was 0.89.

A thin echogenic pseudocapsule ($P < 0.0457$) in benign tumours had a sensitivity and specificity of 0.39 and 0.94, respectively. The positive predictive value was 0.90.

Internal echogenicity ($P < 0.0001$) of benign tumours was hyporeflexive in 89% of the cases. An increased reflexivity compared to the unaffected mammary tissue was found in 68% of all malignancies. The specificity was 0.89 for hyperreflexivity in malignant tumours.

The internal echogenic pattern ($P < 0.0001$) reflects the tissue-architecture of an examined mammary nodule. 57% of benign neoplasms showed a consistent internal echogenic pattern. 95% of the malignancies appeared sonographically inhomogeneous with a specificity of 0.57.

The retrotumorous echo pattern can be divided into sonic enhancement ($P < 0,0001$), sonic attenuation ($P < 0,0015$) and unmodified echogenicity. 72% of benign neoplasms caused a retrotumorous sonic enhancement (sensitivity: 0.72, specificity: 0.78, odds ratio: 9.18), whereas 25% of malignant processes provoked a sonic attenuation due to high density of the neoplastic tissue (sensitivity: 0.27, specificity: 0.98).

Edge shadowing ($P < 0.0013$) was found in 42% of the benign and in 38% of the malignant neoplasms. Therefore, sensitivity, specificity and the predictive values were near the equal probabilities (0.50).

The presurgical sonographic evaluation of tumours identified 34 out of 37 malignancies correctly. Three benign processes and five tumours with a low degree of malignancy were incorrectly classified as malignant neoplasms. For the correct identification of a malignant tumour sensitivity and specificity were 0.85 and 0.97, respectively.

Nineteen out of thirty-two biopsy results represented the entity of the entire neoplasm correctly. In sixteen cases the biopsy findings indicated an incorrect histological state. Therefore, the sensitivity and specificity of biopsy were only 0,50 and 0,67, respectively. Depending on the tumour size, one, two or three needle-biopsies were taken out of a tumour. In this study, even double- and triple-biopsies were not able to increase the predictive value of core-needle-bopsy.

The sonographic examination of the breast is an established diagnostic tool for breast cancer in women. Due to anatomical and histopathological differences of the canine mammary gland a direct application of the consolidated findings from human medicine for the bitch is not advisable. For this reason, ultrasound criteria significantly indicating the dignity of sonographic lesions were identified and the reliability of canine mammary tumour ultrasound imaging was tested. Furthermore, the detected ultrasound characteristics were combined into an assisting scheme for the pre-operative evaluation of tumour dignity.

The obtained results give reason to the conclusion that sonography of the mammary gland can represent a useful method for the preoperative evaluation of canine mammary tumours.

Advanced techniques like Doppler ultrasound or 3-D-sonography may lead to more exact preoperative data. However, due to the relative low costs and commonness of the standard two-dimensional real-time sonography in small animal veterinary medicine the presented method may be valuable for a more exact malignancy prognosis in canine mammary tumours and promises improved veterinary diagnostics.

8. Literaturverzeichnis

1. AHERN, T.E., C. BIRD, A.E CHURCH BIRD (1996)
Expression of the oncogene c-erbB-2 in canine mammary cancers
and tumor-derived cell lines.
Am J Vet Res 57, 693 - 696
2. A.I.U.M. Bioeffects Report (1988)
Bioeffects considerations for the safety of diagnostic ultrasound.
J Ultrasound Med 7, Suppl., 1 - 38
3. ALLEN, S.W., E.A. MAHAFFEY (1989)
Canine mammary neoplasia: prognostic indicators and
response to surgical therapy.
J Am Anim Hosp Ass 25, 540 - 546
4. ALLEN, S.W., K.W. PRASSE, E.A. MAHAFFEY (1986)
Cytologic differentiation of benign from malignant
canine mammary tumors.
Vet Pathol 23, 649 - 655
5. ANDERSON, L.J., W.F.H. JARRET (1966)
Mammary Neoplasia in the dog and cat II.
J Small Anim Pract 7, 697 - 701
6. ARNOLD, S. (1994)
Tumoren des weiblichen Geschlechtstraktes.
Mammatumoren: Frühkastration der Hündin als Prophylaxe?
Vereinigung für Tiermedizin, 25. Jahresvers., Interlaken, 129 - 134

7. BAHLMANN, J., P. OTTO (1972)
Percutaneous renal biopsy with ultrasonic localization.
Dtsch Med Wochenschr 26, 840 - 842
8. BALU-MAESTRO, C., J.-N. BRUNETON, A. GEOFFRAY, C. CHAUVEL, A. ROGOPOULOS, O. BITTMAN (1991)
Ultrasoundographic posttreatment follow-up of breast cancer patients.
J Ultrasound Med 10, 1 - 7
9. BECK, A.M., N. M. MEYERS (1996)
Health enhancement and companion animal ownership.
Annu Rev Public Health 17, 247 - 257
10. BEHN, C., H. BOSTEDT (2000)
Technik der Abdominalsonographie beim neugeborenen
Fohlen und Darstellung von Normalbefunden.
Berl Münch Tierärztl Wschr 113, 335 - 343
11. BLEUL, U., C. SEEH, J. P. TEIFKE, R. HOSPES, H. BOSTEDT (2000)
Resultate endoskopischer, sonographischer und histologischer
Untersuchungen an der Zitzenzysternenschleimhaut des Rindes nach
Behandlung mit Wollzitzenstiften.
Prakt Tierarzt 81, 590 – 601
12. BLOHMER, J.U., R. BOLLMANN, R. CHAORUI, H.U. LAU (1993)
Die Beurteilung der Dignität von Mammatumoren mit dem Ultraschall.
Ultraschall Klin Prax 8, 150 - 158

13. BLOHMER, J.U., R.CHAUORI, G. SCHMALISCH, R. BOLLMANN, H.U. LAU (1995)
Die Differentialdiagnose von Mammatumoren durch den Vergleich der Durchblutung des Tumors mit der kontralateralen Brust mittels farbkodierter gepulster Dopplersonographie.
Geburtshilfe Frauenheilkd 55, 1 – 6
14. BOGNER, J.R. (1994)
Artefakte.
In: ZOLLER, W.G., U. GRUNER, N. ZÖLLNER
Einführung in die Ultraschalldiagnostik.
Karger / Freiberg, 2. Auflage, 14 - 21
15. BÖHME, G. (1992)
Nerven des Gesäuges.
In: NICKEL, SCHUMMER, SEIFERLE (Hrsg.): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere (Band IV).
Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, 2. Auflage, 485 - 488
16. BONATH, K. (1991)
Kleintierkrankheiten Band 2 - Chirurgie der Weichteile
Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, 321 – 322
17. BOSTEDT, H. (1993)
Anwendungsbeispiele für die Sonographie in der Gynäkologie, Geburtshilfe, Neonatologie und Andrologie.
Tierärztl Prax Sonderheft, 47 – 52

18. BOSTEDT, H., I. TAMMER (1995)
Kasuistischer Beitrag zur Prognose bei Mammtumoren des Hundes.
Prakt Tierarzt 76, 921 - 924

19. BOSTEDT, H. (1994)
Gesäugekrankheiten bei Hund und Katze.
In: WENDT, K., H. BOSTEDT, H. MIELKE, H.W. FUCHS
Euter- und Gesäugekrankheiten.
Gustav Fischer Verlag, Jena, 492 - 509

20. BOSTEDT, H., C. OLSCHESKI, P. KLATT (1990)
Hormonanalytische Befunde von Hündinnen mit Lactatio sine graviditate
unter Berücksichtigung der Therapiekontrolle nach Einsatz von
Antiprolactin.
Heidelberg XIX. Colloquium Endocrinologicum.

21. BOSTOCK, D.E., L.N. OWEN (1976)
Kapitel 2: Milchdrüsen
In: Geschwülste bei Katzen, Hund und Pferd.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York

22. BREITKOPF, M., B. HOFFMANN, H. BOSTEDT (1997)
Treatment of pyometra (cystic endometrial hyperplasia) in bitches with an
antiprogestin.
J Reprod Fertil Suppl, 51, 327 - 331.

23. BREUER, H. (1996)
dtv-Atlas Physik, Band 2.
Deutscher Taschenbuchverlag, München, 95 - 101

24. BRODEY, R.S., M.H. GOLDSCHMIDT, J.R. ROSZEL (1983)
Canine mammary gland neoplasms.
J Am Anim Hosp Ass 19, 61 - 90

25. BUDRAS, K.D., W. FRICKE (2000)
Atlas der Anatomie des Hundes.
Schlütersche, Hannover, 3. Aufl., 231 – 238

26. BURKHARDT, E. (2001)
Fehler bei Biopatientnahme und -versand.
Tierärztliche Praxis, Ausgabe K, 29, 14 - 17

27. CHU, L.L., M.C. KONG, M. GAHREMANI (1998)
Genomic organization of the canine p53 gene and its mutational status in
canine mammary neoplasia.
Breast Cancer Res Treat 50, 11 - 25

28. CONCANNON, P.W. (1986)
Canine pregnancy and parturition.
Vet Clin North Am Small Anim Pract, May 16, 453 - 475

29. COTCHIN, E. (1958)
Mammary neoplasms of the bitch.
J Comp Pathol 68, 1 - 22
30. COTCHIN, E. (1959)
Some tumours of dogs and cats of comparative veterinary and human interest.
Vet Rec 71, 1040 - 1050
31. CURIE, I., P. CURIE (1880)
Développement par pression de l'électricité polaire dans les cristaux hémihédres à faces inclinées.
Con Rend 91, 294
32. DAHME, E., E. WEISS (1958)
Zur Systematik der Mammtumoren des Hundes.
Deutsch Tierärztl Wschr 65, 458 - 461
33. DELORME, S. (1998)
Beurteilung der Tumolvaskularisation mit der Dopplersonographie.
Radiologie 38, 335 - 343
34. DEMARIA, S., M.D. VOLM, R.L. SHAPIRO, H.T. YEE, R. ORATZ, S.C:
FORMENTI, F. MUGGI, W.F. SYMMANS (2001)
Development of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer after neoadjuvant paclitaxel chemotherapy.
Clin Cancer Res 7, 3025 - 3030

35. DOBSON, J.M., S. SAMUEL, H. MILSTEIN, K. ROGERS (2002)
Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs.
J Small Anim Pract 43, 240 - 246
36. DONNAY, I., J. RAUIS, N. DEVLEESCHOUWER (1995)
Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs.
Am J Vet Res 56, 1188 - 1194.
37. DORE, M., I. LUTHIER, J. SIROIS (2003)
Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors.
Vet Pathol 40, 207 - 212
38. DORN, C.R., D.O.N. TAYLOR, F.L. FRYE, H.H. HIBBART (1968a)
Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California: I. Methodology and description of cases.
J Natl Cancer Inst 40, 295 - 305
39. DORN, C.R., D.O.N. TAYLOR, F.L. FRYE, H.H. HIBBART (1968b)
Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California: II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County.
J Natl Cancer Inst 40, 307 - 318
40. ELSE, R.W., D. HANNANT (1979)
Some epidemiological aspects of mammary neoplasms in the bitch.
Vet Rec 104, 296 - 305

41. ETTINGER, S.J. (1993)
Tumors of the genital system and the mammary glands.
In: Textbook of veterinary internal medicine.
W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, third edition, 604 - 613
42. FANTON, J.W., S.J. WITHROW (1981)
Canine mammary neoplasia: an overview.
California Veterinarian 7, 12 - 16
43. FEDI, P. (2000)
Growth Factor Signal Transduction
In: BAST, R.C. , KUFEL, D., POLLOCK, R., WEICHSELBAUM, R.,
HOLLAND, J.,
Cancer medicine, 5th edition
Decker, Hamilton, Canada
44. FERGUSON, H.R. (1985)
Canine mammary gland tumors.
Vet Clin North Am Small Anim Pract 15, 501 - 511
45. FIDLER, I.J., R.S. BRODEY (1967a)
A necropsy study of canine malignant mammary neoplasms.
J Am Vet Med Ass 151, 710 - 715
46. FIDLER, I.J., R.S. BRODEY (1967b)
The biological behavior of canine mammary neoplasms.
J Am Vet Med Ass 151, 1311 - 1318

47. FOURNIER, D. von, H.-W. ANTON, H. JUNKERMANN, G. BASTERT, G. van KAICK (1993)
Brustkrebsscreening.
Radiologie 33, 227 - 235
48. FREESE, K., B. DURCHFELD, U. ESKENS (1989)
Klassifikation und biologisches Verhalten der Haut- und Mammatumoren von Hund und Katze.
Prakt Tierarzt 70, 69 - 84
49. FRENCH, L.A., J.J. WILD, D. NEAL (1950)
Detection of cerebral tumors by ultrasonic pulses.
Cancer 3, 705 - 708
50. FRIEDRICH, M. (1999)
Lehratlas der Mammasonographie
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
51. GAWNE-CAIN, M.L., E. SMITH, M. DARBY, R. GIVEN-WILSON (1995)
The use of ultrasound for monitoring breast tumour response to pro-adjuvant therapy.
Clin Radiol 50, 681 - 686
52. GILBERTSON, S.R., I.D. KURZMAN, R.E. ZACHRAU. A.I. HURVITZ, M.M. BLACK (1983)
Canine mammary epithelial neoplasms: Biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs.
Vet Path 20, 127 - 142

53. GILES, R.C., R.P. KWAPIEN, R.G. GEIL, H.W. CASEY (1978)
Mammary nodules in beagle dogs administered investigational oral contraceptive steroids.
J Natl Cancer Inst 60, 1351 - 1364

54. GLADISCH, R. (1993)
Einführung in die sonographische Diagnostik.
Tierärztl Prax, Sonderheft Ultraschall, 3 – 19

55. GONZALEZ DE BULNES, A.G., P.G. FERNANDEZ, A.M.M. AGUIRRE, M.S. MUELA (1998)
Ultrasonographic imaging of canine mammary tumours.
Vet Rec 143, 687 – 689

56. GOTTWALD, D. (1998)
Ein Beitrag zur Häufigkeit von Mammatumoren beim Hund. Statistische Auswertung der Einsendungen einer Praxis für Tierpathologie aus den Jahren 1990-1995.
Vet Med Diss München

57. GRÜNBERG, W: (1992)
Der Tierversuch als Modell der biomedizinischen Forschung.
IN: KRONBERGER, L. (Hrsg.): Experimentelle Chirurgie.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 18 – 24

58. GUTBERLET, K., (1996)
Angiosis carcinomatosa bei Mammatumoren der Hündin – Häufigkeit der Verbindung mit prognostisch wichtigen Faktoren.
Kleintierpraxis 41, 469 - 536
59. HABERMEHL, K.H. (1984)
Haut und Hautorgane: Milchdrüse, Mamma.
In: NICKEL, SCHUMMER, SEIFERLE (Hrsg.): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere (Band III).
Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, 2. Auflage, 485 - 492
60. HAMPE, J.F., W. MISDORP (1974)
IX. Tumours and dysplasias of the mammary gland.
Bull WHO 50, 111 - 33
61. HARLAND, U., H. SATTLER (1991)
Ultraschallfibel.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1 - 10
62. HARPER, P.E., KELLY-FRY (1989)
Ultrasound visualisation of the breast in symptomatic patients.
Radiology 137, 465 - 469
63. HAUSER, B., H. BOSTEDT (2003)
Ultrasonographic observations of the uterine regression in the ewe under different obstetrical conditions.
J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 49, 511 -516.

64. HECKER, B.R., A. WEHREND, R. HOSPES (2000):
Untersuchungen zur Frühkastration bei der Hündin.
Aktuelle Probleme in der Fortpflanzung bei Hund und Katze der
Fachgruppe: 'Fortpflanzung und ihre Störungen' der Deutschen
Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.V., 06.10.2000, Gießen
65. HELD, J.R. (1983)
Appropriate animal models.
In: SECHZER, J.A. (Hrsg.): The role of Animals in Biomedical Research.
66. HELLENTHAL, W. (1988)
Physik und ihre Anwendung in der Praxis für Pharmazeuten, Mediziner und
Biologen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 4. Auflage
67. HELLMEN, E. (1992)
Characterization of four in vitro established canine mammary carcinoma
and one atypical benign mixed tumor cell lines.
In Vitro Cell Dev Biol 28, 309 - 319
68. HERNANDEZ, A., O. BASSET, A. BREMOND, I.E. MAGNIN (1998)
Stereoscopic visualization of three-dimensional ultrasonic data applied to
breast tumors.
Eur J Ultrasound 8, 51 - 65

69. HITZER, U. (2000)
Untersuchungen zur sonographischen Darstellung der primären Multiplizität von kaninen Mammatumoren.
Vet Med Diss Berlin
70. HÖRAUF, A., C. REUSCH (1999)
Effects of mitotane therapy in dogs with pituitary dependent Cushing syndrome on the adrenal gland size - an ultrasonographic study
Schweiz Arch Tierheilkd 141, 239 - 245
71. HOWRY, D.H., W.R. BLISS (1952)
Ultrasonic visualization of soft tissue structures of the body.
J Cab Clin Med 40, 579 - 592
72. HOWRY, D.H., D.A. SCOTT, W.R. BLISS (1954)
The ultrasonic visualization of carcinoma of the braest and other soft-tissue structures.
Cancer 7, 354 - 358
73. HUGGINS, C., P.V. MOULDER (1944)
Studies on the mammary tumors of dogs.
J Exp Med 80, 441 - 454
74. JABARA, A.G. (1960)
Canine mixed tumours.
Austr Vet J 36, 212 - 221

75. JACKSON, V.P., P.A. ROTHSCHILD, D.L. KREIPKE, J.T. MAIL, R.W. HOLDEN (1986)
The spectrum of sonographic findings of fibroadenoma of the breast.
Invest Radiol 21, 34 - 40
76. JANEWAY, C.A., P. TRAVERS, M. WALPORT, M. SHLOMCHIK (2002)
Immunologie.
Spektrum akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin 5. Aufl., 607 – 618
77. JELLINS, J., G. KOSSOF, T.S. REEVE (1977)
Detection and classification of liquid-filled masses in the breast by gray scale echography.
Radiology 125, 205 – 212
78. JUNG, C., A. WEHREND, A. KÖNIG, H. BOSTEDT (2002)
Untersuchungen zum Vorkommen, Differenzierung und Erregerspektrum caniner Mastitiden.
Praktischer Tierarzt 83, 508 - 511
79. JUNG, C., (2002)
Sonographie der Lunge und des Abdomens beim bovinen Neonaten unter besonderer Berücksichtigung pathologischer Veränderungen.
Vet Med Diss Gießen
80. KAADEN, O. R. (2002)
Viruskrankheiten der Tiere
In: ROLLE, M., MAYR, A.
Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre.
7. Aufl. Enke Verlag, Stuttgart, 338 - 339

81. KÄLIN, S., M. SUTER, G. LOTT-STOLZ (1985)
Mammatumoren beim Hund: Beurteilung, Prognose und biologisches Verhalten.
Schweiz Arch Tierheilkd 127, 205 - 212
82. KARAYANNOPOULOU, M., E. KALDRYMIDOU, T.C. CONSTANTINIDIS, A. DESSIRIS (2001)
Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer.
J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 48, 85 - 96
83. KASUMI, F., A. FUKAMI, K. KUNO, T. KAJITANI (1982)
Characteristic echographic features of circumscribed cancer.
Ultrasound Med Biol 8, 369 – 357
84. KASUMI, F., H. SAKUMA (1994)
Ultrasonic image of Non-invasive Carcinomas.
In: MADJAR, H., J. TEUBNER, B.J. HACKELOER (Hrsg.):
Brest Ultrasound Update.
Karger, Basel, 283 – 291
85. KLINE, T.S., H.S. NEAL (1978)
Needle aspiration biopsy: a critical appraisal. Eight years and 3,267 specimens later.
J Am Med Ass 239, 36 – 39
86. KOBAYASHI, T. (1977)
Gray-scale echography for breast cancer.
Radiology 122, 207 - 214

87. KOBAYASHI, T., O. TAKATANI, N. HATTORI, K. KIMURA (1974)
Differential diagnosis of breast tumors.
Cancer 33, 940 - 951

88. KOCH, R. (1993)
Physikalische Grundlagen des diagnostischen Ultraschallverfahrens –
Sonographie.
In Bildgebende Techniken in der Tiermedizin.
Waltham FOCUS Dossier, Deutschland, 64 - 66

89. KURZMAN, I.D., S.R. GILBERTSON (1986)
Prognostic factors in canine mammary tumors.
Semin Vet Med Surg 1, 25 - 32

90. LORENZ, R. J. (1996)
Grundbegriffe der Biometrie
Spektrum Akademischer Verlag

91. LYONS, M.J., D.H. MOORE (1965)
Isolation of the mouse mammary tumor virus: chemical and morphological
studies.
J Natl Cancer Inst 35, 549 - 565

92. MAC EWEN, E.G., I.D. KURZMAN (1996)
Canine osteosarcoma: amputation and chemoimmunotherapy.
Vet Clin North Am Small Anim Pract 26, 123 - 33.

93. MAC EWEN, E.G., S.J. WITHROW (1989)
Tumors of the mammary gland.
In: WITHROW, MAC EVEN (Hrsg.): Clinical veterinary oncology.
J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1. Auflage, 292 - 304

94. MAC EWEN, E.G., H.J. HARVEY, A.K. PATNAIK, S. MOONEY, A. HAYES,
I.D. KURZMAN, W.D. HARDY (1985)
Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer.
J Biol Response Mod 4, 418 - 426.

95. MAC EWEN, A.K. PATNAIK, E.G., H.J. HARVEY, W.B. PANKO (1982)
Estrogen receptors in canine mammary tumors.
Cancer Res 42, 2255 - 2259.

96. MADJAR, H. (1998)
Kursbuch Mammasonographie.
Thieme Verlag, Stuttgart – New York

97. MALBERGER, E., O. TOLEDANO (1992)
Fine-needle aspiration and Cytologic Findings of surgical Scar Lesions in
Women With Breast Cancer.
Cancer 69, 148 –152

98. MANN, F.A. (1984)
Canine mammary gland neoplasia.
Can Prac 11, 22 - 26

99. MARROGI, A.J., A. MUNSH, A.J. MEROGI, Y. OHADIK, A. EL-HABASH, O.L. MARROGI, S.M. FREEMAN (1997)
Study of tumor infiltrating lymphocytes and transforming growth factor-beta as prognostic factors in breast carcinoma.
Int J Cancer 74, 492 – 501
100. MERZ, E (1995)
Einsatz der 3D-Ultraschalltechnik in der pränatalen Diagnostik.
Ultraschall Med 16, 154 - 161
101. MICHEL, G. (1994)
Anatomie der Milchdrüse.
In: WENDT, K., H. BOSTEDT, H. MIELKE, H.W. FUCHS
Euter- und Gesäugekrankheiten.
Gustav Fischer Verlag, Jena, 492 - 509
102. MILZ, P., M. KESSLER, A. KÖSTER, M. REISER (1997)
Moderne Ultraschalltechnik der weiblichen Brust.
Radiologie 37, 636 - 642
103. MISDORP, W., A.A: HART (1979)
Canine mammary cancer. I. Prognosis.
J Small Anim Pract 20, 385 - 394
104. MISDORP, W. (1999)
Histological classification of Mammary Tumors of the Dog and Cat, Second series, Vol. VII,
Washington D.C., World Health Organization, Armed Forces Institute of Pathology.

105. MITCHELL, L., F.A. de la IGLESIA, M.S. WENKOFF, A.A.v. DREUMEL, G. LUMB (1974)
Mammary tumors in dogs: survey of clinical and pathological characteristics.
Can Vet J 15, 131 - 138

106. MOE, L. (2001)
Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds.
J Reprod Fertil Suppl 57, 439 – 443

107. MONSON, K.R., J.O. MALBICA, HUBBEN (1977)
Determination of estrogen receptors in canine mammary tumors.
Am J Vet Res 38, 1937 - 1939.

108. MORITZ, A., N. BAUER (2001)
Biopsietechnik in der Tumordiagnostik.
Tierärztl Prax 29 (K), 5 – 13

109. MORRIS, J.S., J.M. DOBSON, D.E, BOSTOCK, E.O. FARREL (1998)
Effect of ovariectomy in bitches with mammary neoplasms.
Vet Rec 142, 656 - 658

110. MORRIS, J.S., J.M. DOBSON, D.E, BOSTOCK, (1993)
Use of Tamoxifen in the control of mammary neoplasia.
Vet Rec 133, 539 - 542

111. MOULTON, J.E. (1990)
Tumors of the mammary gland,
In: Tumors of domestic animals.
University of California Press, Los Angeles, USA, 3. Edition, 518 – 525

112. MOULTON, J.E., L.S. ROSENBLATT, M. GOLDMANN (1986)
Mammary tumors in a colony of beagle dogs.
Vet Pathol 23, 741 – 749

113. MULLIGAN, R.M. (1975)
Mammary cancer in the dog: a study of 120 cases.
Am J Vet Res 36, 1391 - 1396

114. NEIGER, R. (2000)
Tumorimmunologie.
In: Kessler, M. (Hrsg.) Kleintieronkologie.
Parey Verlag, Berlin, 318 – 330

115. NERURKAR, V.R., A.R. CHITALE, B.V. JAHNAPURKAR (1989)
Comparative pathology of canine mammary tumours.
J Comp Pathol 101, 389 - 397

116. NOLTE, I., M. NOLTE (2000)
Praxis der Onkologie bei Hund und Katze.
Verlag Hippokrates, Stuttgart

117. NYLAND, T.G., D.A. HAGER (1985)
Sonography of the liver, gallbladder, and spleen.
Vet Clin North Am Small Anim Pract 15, 1123 – 1148
118. OCHIAI, K., M. MORIMATS, N. TOMIZAWA, B. SYUTO (2001)
Cloning and sequencing full length of canine Brca2 and Rad51 cDNA.
J Vet Med Sci 63, 1103 - 1108
119. OELLINGER, H., J.U. BLOHMER (1998)
Herausforderung Mammakarzinom.
Kursblatt der Humboldt Universität, Virchow Klinikum, Strahlenklinik und
Poliklinik, Berlin
120. OWEN, L.N. (1979)
A comparative study of canine and human breast cancer.
Invest Cell Pathol 2, 257 - 275
121. PALMER, P.E.S. (1995)
Manual of diagnostic ultrasound.
World Health Organisation, USA, Frankreich
122. PEREZ ALENZA, M.D., L. PENA, N. DEL CASTILLO, A. I. NIETO (2000)
Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary
tumours.
J Small Anim Pract 41, 287 – 291
123. PEREZ ALENZA, M.D., G.R. RUTTEMAN (1998)
DNA flow cytometry of canine mammary tumors: the relationship between
DNA ploidy and S-phase fraction to clinical and histological features.
Res Vet Sci 58, 238 - 243

124. PIRSCHHEL, J. (1985)
Wertigkeit der Sonographie der weiblichen Brust.
In: FROMMHOLD, W.: Die klinische Wertigkeit neuer bildgebender
Verfahren.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
125. POULSEN NAUTRUP, C., R. TOBIAS (1999)
Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze.
Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover
126. PRIESTER, W.A. (1979)
Occurrence of mammary neoplasms in bitches in relation to breed, age,
tumor type and geographical region from which reported.
J Small Anim Pract 20, 1 – 11
127. REINACHER, M. (2001)
Zur Tumorklassifikation.
Tierärztl Prax 29 (K), 1 – 4
128. RIDOLFI, L., R. RIDOLFI, A. RICCOBON, F. DE PAOLA, M. PETRINI, M.
STEFANELLI, E. FLAMINI, A. RAVAIOLI, G.M. VERDECCHIA, G.
TREVISAN, D. AMADORI (2003)
Adjuvant Immunotherapy With Tumor Infiltrating Lymphocytes and
Interleukin-2 in Patients With Resected Stage III and IV Melanoma.
J Immunother 26, 156 – 162
129. REINACHER, M. (2002)
Neues zu Onkogenese und Metastasierung.
Tierärztl Prax 30 (K), 404 – 416

130. RUTTEMAN, G.R., N. WILLEKES-KOOLSCHIJN, M.M. BEVERS, A.A:
VAN DER GUGTEN, W. MISDORP (1986)
Prolactin binding in benign and malignant mammary tissue of female dogs.
Anticancer Res 6, 829 - 835
131. RUTTEMAN, G.R. W. MISDORP, M.A. BLANKENSTEIN, W.E. VAN DEN
BROWN (1988)
Oestrogen (ER) and progesterin receptors (PR) in mammary tissue of the
female dog: different receptor profile in non-malignant and malignant states.
Br J Cancer 58, 594 - 599.
132. RUTTEMAN, G.R. (1990)
Hormones and mammary tumour disease in the female dog: an update.
In Vivo 4, 33 – 40
133. RUTTEMAN, G.R. (2000)
Mammatumoren des Hundes.
In: Kessler, M. (Hrsg.) Kleintieronkologie.
Parey Verlag, Berlin, 318 – 330
134. SANDERSLEBEN, J.v. (1959)
Beitrag zur Frage der Malignität der Mammtumoren des Hundes.
Monatsheft f Tierheilkunde 11, 191 – 198
135. SARTIN, E.A., S. BARNES, R.R. KWAPIEN, I.G. WOLFE (1992)
Estrogen and progesterone status of mammary carcinomas and correlation
with clinical outcome in dogs.
Am J Vet Res 53, 2196 – 2200

136. SAVISHINSKY, J. S. (1992)
Intimacy, domesticity and pet therapy with the elderly: expectation and experience among nursing home volunteers.
Soc Sci Med 34, 1325 - 1334
137. SCHNEIDER, C., C.R. DORN, D.O. TAYLOR (1969)
Factors influencing canine mammary cancer development and post surgical survival.
J Natl Cancer Inst 43, 1249 - 1261
138. SCHNEIDER, R. (1970)
Comparison of age, sex, and incidence rates in human and canine breast cancer.
Cancer 26, 419 - 426
139. SFACTERIA, A., B. CERVASI, C. BERTANI, M. PAIARDINI, G. COSTANTINO, A. PIEDIMONTE, G. DE VICO (2001)
Update on animal models for testing innovative antineoplastic strategies: the mammary tumor in dogs.
Chir Ital 53, 857 – 868
140. SIMON, D., P. GORONZKY, J. STEPHAN, A. MEYER-LINDENBERG, M. AUFDERHEIDE, I. NOLTE (1996)
Mammatumoren beim Hund: Untersuchung zu Vorkommen und Verlauf der Erkrankung.
Prakt Tierarzt 77, 771 - 782
141. SIMON, D., D. SCHÖNRÖCK, S. UEBERSCHÄR, J. SIEBERT, I. NOLTE (2001)
Mammtumoren des Hundes: Diagnostik und Therapie.
Tierarzt Prax 29 (K), 47 - 50

142. SMITH, S. (1985)
Ultrasound-guided biopsy.
Vet Clin North Am Small Anim Pract 15, 1249 - 1262.
143. SOHN, C., A. BAUDENDISTEL (1995)
Differential diagnosis of mammary tumors with vocal fremitus in
sonography: preliminary report.
Ultrasound Obstet Gynecol 6, 205 - 207.
144. SONNENSCHNEIN, E.G., L.T. GLICKMAN, M.H. GOLDSCHMIDT, L.J.
McKEE (1991)
Body Conformation, Diet, and Risk of Breast Cancer in Pet Dogs: A Case-
Control Study.
Am J Epidemiol 133, 694 – 702
145. STAVROS, A.T., D. THICKMANN, C.L. RAPP, M.A. DENNIS, S.H.
PARKER, G.A. SISNEY (1995)
Solid breast nodules: Use of sonography to distinguish between benign and
malignant lesions.
Radiology 196, 123 - 134
146. STEIBL, J.I. (2001)
Der Hund als Tiermodell in der Parodontologie am Beispiel der
rekonstruktiven Parodontitistherapie.
Vet Med Diss, Hannover

147. STOCKER, H., P. RÜSCH (1997)
Euter und Zitzen. In: Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik beim Rind. Hrsg. Braun U.
Verlag Paul Parey, Berlin, 163 - 175
148. STOLLA, R. (2002)
Kastration vor oder nach der ersten Läufigkeit. Argumente dafür und dagegen.
Tierärztl Prax 30 (K), 333 – 338
149. STRANDBERG, J.D., D.G. GOODMAN (1974)
Animal model of human disease breast cancer. Animal model: canine mammary neoplasia.
Am J Pathol 75, 225 – 228
150. STRYER, L. (1996)
Biochemie.
Heidelberg : Spektrum Akad. Verlag, 4. Aufl.
151. STÜTZEL, K. (1990)
Abdominelle Sonographie bei Hund und Katze.
Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
152. TASSANI-PRELL , M. (2000)
Bildgebende Verfahren in der Onkologie.
In: Kleintieronkologie. KESSLER, M. (Hrsg.)
Parey Verlag, Berlin, 79 - 91

153. TOLGAY OCAL, I., M. DOLLED-FILHART, T.G. D'AQUILA, R.L. CAMP, D.L. RIMM (2003)

Tissue microarray-based studies of patients with lymph node negative breast carcinoma show that met expression is associated with worse outcome but is not correlated with epidermal growth factor family receptors.

Cancer 97,1841 - 1848

154. TYLER, R.D., R.L. COWELL, C.J. BALDWIN (1999)

Introduction. In: Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat, 2nd ed. Cowell RL, Tyler RD, Meinkoth JH, eds.

St. Louis: Mosby, 1 - 16

155. ÜBERREITER, O. (1968)

Mammary tumors in the dog and the cat. Clinical experiences in 2574 mammary tumor operations.

Wien Tierarztl Monatsschr 55, 415 – 420

156. VAINIO, C. (2001)

Is COX-2 inhibition a panacea for cancer prevention?

Int J Cancer 94, 613 – 614

157. VAN GARDEREN, E., J.F. SWENNENHUIS, E. HELLMEN, J.A. SCHALKEN (2001)

Growth hormone induces tyrosyl phosphorylation of the transcription factors Stat5a and Stat5b in CMT-U335 canine mammary tumor cells.

Domest Anim Endocrinol 20, 123-135

158. VAN GARDEREN, E., J.A: SCHALKEN (2002)
Morphogenic and tumorigenic potentials of the mammary growth hormone/growth hormone receptor system.
Mol Cell Endocrinol 197, 153 – 165
159. WALTER, J.H., K. SCHWEGLER (1992)
Untersuchungen zur Häufigkeit von Neoplasien bei seziierten Hunden in Berlin (West).
J Vet Med A 39, 328 - 341
160. WALTER, J.H., K. GUTBERLET, K. SCHWEGLER, R. RUDOLPH (1997)
Vorkommen und Häufigkeiten caniner Neoplasien im Sektionsgut.
Kleintierpraxis 42, 273 - 284
161. WARNER, M.R. (1976)
Age incidence and site distribution of mammary dysplasias in young beagle bitches.
J Natl Cancer Inst 57, 57 - 61
162. WEHREND, A., B.R. HECKER, R. HOSPES, K. FAILING,
H. BOSTEDT (2001)
Untersuchungen zum Einsatz der Hochfrequenzchirurgie in bipolarer Technik zur Mammektomie bei der Hündin.
Tierärztl Prax 29 (K), 220 - 223
163. WEHREND, A., H. BOSTEDT, E. BURKHARDT (2002)
The use of trans-abdominal B mode ultrasonography to diagnose intrapartum uterine torsion in the ewe.
Vet J 164, 69 - 70

164. WEISS, E., E. KARBE (1990)
In: STÜNZI, H., E. WEISS
Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Veterinärmedizin.
8 Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg,
165. WEY, N. (1998)
Mammatumore bei der Hündin: klinische Verlaufsstudie (1995-1997) und
hormonelle Abhängigkeit unter besonderer Berücksichtigung von 17 β -
Östradiol und Progesteron.
Vet Med Diss Berlin
166. WHITESIDE, T.L., S. MIESCHE, J. HURLIMAN, L. MORETTA, V. VON
FLIEDNER (1986)
Clonal analysis and in situ characterization of lymphocytes infiltrating
human breast carcinomas.
Cancer Immunol Immunother 23, 169 – 178
167. WILD, J.J., J.M. REID (1952)
Further pilot echographic studies on the histologic structure of tumors of the
living intact human breast.
Am J Pathol 28, 839 - 854
168. WURM, S., S. UEBERSCÄR, I. NOLTE (1993)
Aussagekraft der Zytologie bei Haut- und Mammatumoren des Hundes.
Mh Vet Med 48, 473 – 478

169. YAKIREVICH, E., O. IZHAK BEN, G. RENNER, Z.G. KOVACS, M.B. RESNICK (1999)

Cytotoxic phenotype of tumor infiltrating lymphocytes in medullary carcinoma of the breast.

Mod Pathol 12, 1050 – 1056

170. YAMAGAMI, T., T. KOBAYASHI, K. TAKAHASHI, M. SUGIJAMA (1996)

Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumours.

J Small Anim Pract 37, 462 – 464

171. ZANINOVIC, P., V. SIMCIC (1994)

Epidemiology of mammary tumours in dogs.

Eur J Companion Anim Pract 4, 67 – 76

172. ZIMMER, C., A. HÖRAUF, C. REUSCH (2000)

Ultrasonographic examination of the adrenal gland and evaluation of the hypophyseal-adrenal axis in 20 cats.

J Small Anim Pract 41, 156 - 160

9. Anhänge

Anhang 1: Tabellarischer Überblick zum Signalement der untersuchten Patientinnen sowie zur Verteilung und Entität der Tumoren.

Patient-Nr.:	Klinik-Nr.:	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Tumor-Nr.:	Entität
1	1041-97-99	Mischling	9	kastriert	m1	maligner Misch tumor
2	1041-150-99	Cocker Spaniel	9	unkastriert	m2	einfaches Karzinom
3	1041-129-99	Husky	12	unkastriert	m3	einfaches Karzinom
“	“	“	“	“	b1	tubuläres Adenom
4	1041-200-99	Mischling	8	unkastriert	m4	einfaches Karzinom
5	1041-213-99	Pudel	9	unkastriert	b2	benigner Misch tumor
6	1041-221-99	Mischling	10	unkastriert	m5	einfaches Karzinom
7	1041-227-99	Yorkshire Terrier	10	unkastriert	nm1	komplexes Adenom
8	1041-249-99	Cocker Spaniel	9	unkastriert	m6	anaplastisches Karzinom
9	1041-252-99	DSH	10	unkastriert	b3	einfaches Zystadenom
10	1041-259-99	Boxer	7	unkastriert	nm2	komplexes Adenom
11	1041-262-99	Mischling	11	unkastriert	b4	einfaches Adenom
12	1041-278-99	KHT	10	unkastriert	m7	anaplastisches Karzinom
13	1041-313-99	Bullterrier	9	unkastriert	m8	komplexes Karzinom
14	1041-314-99	Mischling	13	unkastriert	nm3	komplex-zystisches Adenom
15	1041-344-99	DSH	5	unkastriert	b5	komplexes Adenom
“	“	“	“	“	m9	komplexes Karzinom
16	1041-351-99	Irish Setter	8	unkastriert	b6	multiple Gangpapillom
17	1041-355-99	DSH	9	unkastriert	nm4	Misch tumor
“	“	“	“	“	nm5	Misch tumor

Patient-Nr.:	Klinik-Nr.:	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Tumor-Nr.:	Entität
17	“	“	“	“	nm6	Mischtumor
18	1041-369-99	DSH	11	kastriert	b7	tubuläres Adenom
“	“	“	“	“	b8	benigner Mischtumor
19	1041-376-99	Pudel	12	unkastriert	nm7	Mischtumor
20	1041-380-99	Rottweiler	9	unkastriert	nm8	einfaches Adenom
“	“	“	“	“	b9	komplexes Adenom
21	1041-386-99	Cocker Spaniel	10	kastriert	nm9	komplexes Adenom
					m10	anaplastisches Karzinom
22	1041-390-99	RHT	10	kastriert	nm10	lobuläre Hyperplasie
“	“	“	“	“	m11	anaplastisches Karzinom
23	1041-3-00	RHT	11	unkastriert	b10	komplexes Adenom
“	“	“	“	“	m12	komplexes Karzinom
“	“	“	“	“	b11	benigner Mischtumor
“	“	“	“	“	b12	komplexes Adenom
“	“	“	“	“	m13	komplexes Karzinom
24	1041-18-00	DSH	12	unkastriert	nm11	komplexes Adenom
25	1041-23-00	Pudel	16	unkastriert	m14	maligner Mischtumor
26	1041-47-00	LHT	11	unkastriert	m15	maligner Mischtumor
“	“	“	“	“	m16	maligner Mischtumor
“	“	“	“	“	m17	maligner Mischtumor

Patient-Nr.:	Klinik-Nr.:	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Tumor-Nr.:	Entität
27	1041-55-00	RHT	12	unkastriert	m18	maligner Misch tumor
“	“	“	“	“	nm12	komplexes Adenom
28	1041-57-00	Mischling	12	unkastriert	b13	komplexes Adenom
“	“	“	“	“	m19	komplexes Karzinom
“	“	“	“	“	nm13	komplexes Adenom
29	1041-65-00	Staffordshire-T.	7	kastriert	m20	komplexes Karzinom
30	1041-67-00	WHWT	11	unkastriert	b14	komplexes Adenom
“	“	“	“	“	nm14	komplex-zystisches Adenom
“	“	“	“	“	b15	komplex-zystisches Adenom
“	“	“	“	“	nm15	komplexes Adenom
31	1041-82-00	Pudel	10	unkastriert	b16	komplex-zystisches Adenom
32	1041-180-00	Golden Retriever	8	unkastriert	m21	komplexes Karzinom
33	1041-181-00	Mischling	10	unkastriert	m22	einfaches Karzinom
“	“	“	“	“	nm16	Misch tumor
“	“	“	“	“	nm17	komplexes Adenom
34	1041-188-00	Mischling	7	unkastriert	b17	benigner Misch tumor
“	“	“	“	“	m23	komplexes Karzinom
“	“	“	“	“	m24	komplexes Karzinom
35	1041-190-00	DSH	8	unkastriert	b18	benigner Misch tumor
36	1041-193-00	Mischling	10	unkastriert	m25	Plattenepithelkarzinom

Patient-Nr.:	Klinik-Nr.:	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Tumor-Nr.:	Entität
36	“	“	“	“	m26	einfaches Karzinom
37	1041-201-00	Irish Setter	7	unkastriert	m27	einfaches Karzinom
38	1041-221-00	DSH	6	unkastriert	m28	komplexes Karzinom
“	“	“	“	“	b19	einfaches Adenom
39	1041-226-00	Mischling	11	unkastriert	b20	tubuläres Adenom
40	1041-233-00	Irish Setter	7	unkastriert	nm18	komplexes Adenom
“	“	“	“	“	m29	maligner Mischtumor
“	“	“	“	“	nm19	komplexes Adenom
“	“	“	“	“	nm20	komplexes Adenom
“	“	“	“	“	m30	maligner Mischtumor
41	1041-243-00	Mischling	11	unkastriert	b21	komplexes Adenom
“	“	“	“	“	b22	einfaches Adenom
“	“	“	“	“	b23	komplexes Adenom
“	“	“	“	“	b24	komplexes Adenom
“	“	“	“	“	b25	benigner Mischtumor
“	“	“	“	“	b26	komplexes Adenom
42	1041-251-00	Cocker Spaniel	11	unkastriert	nm21	komplexes Adenom
43	1041-279-00	Beagle	9	unkastriert	m31	tubuläres Karzinom
44	1041-305-00	DSH	6	unkastriert	m32	einfaches Karzinom
“	“	“	“	“	m33	einfaches Karzinom

Patient-Nr.:	Klinik-Nr.:	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Tumor-Nr.:	Entität
44	“	“	“	“	b27	komplexes Adenom
45	1041-314-00	Mischling	14	kastriert	b28	Fibroblastom
46	1041-314-01	Boxer	7	unkastriert	b29	komplexes Adenom
“	“	“	“	“	b30	komplexes Adenom
“	“	“	“	“	nm22	komplexes Adenom
47	1041-332-01	WHWT	7	unkastriert	b31	komplexes Adenom
“	“	“	“	“	m34	maligner Misch tumor
“	“	“	“	“	m35	maligner Misch tumor
“	“	“	“	“	m36	komplexes Karzinom
“	“	“	“	“	m37	komplexes Karzinom

DSH Deutscher Schäferhund

KHT Kurzhaardackel

LHT Langhaardackel

RHT Rauhaardackel

WHWT West Highland White Terrier

Anhang 2: Sonographisches Erscheinungsbild und daraus abgeleitete präoperative Dignitätseinschätzung

TNr.	Entität	Biopsie- ergebnis	Größe	Form	Gewebe- beziehung	Rand- saum	Anechog. Areale	Echo- gehalt	Echo- muster	Retrotum. Schallverh.	Rand- schatten	TNM	Prädiktion
b1	einf. Adenom		1x0x5	oval	undeutl.	negativ	negativ	arm	homog.	neutral	negativ	T1N0M0	benigne
b2	ben. Misch tumor		6x3x2	unreg.	undeutl.	negativ	positiv	reich	inhom.	neutral	negativ	T3N0M0	maligne
b3	einf. Zystadenom		8x7x5	unreg.	undeutl.	positiv	negativ	arm	homog.	Verstärk.	positiv	T3N0M0	benigne
b4	einf. Adenom		3x2x2	unreg.	deutlich	positiv	negativ	arm	homog.	Verstärk.	positiv	T2N0M0	benigne
b5	kompl. Adenom		8x6x4	oval	deutlich	positiv	positiv	arm	homog.	Verstärk.	positiv	T3N0M0	benigne
b6	Gangpapillom		11x6x3	unreg.	undeutl.	negativ	negativ	arm	homog.	Verstärk.	positiv	T3N0M0	benigne
b7	tub. Adenom		1x1x0,5	oval	deutlich	positiv	negativ	gleich	homog.	neutral	positiv	T1N0M0	benigne
b8	ben. Misch tumor		2x2x1,5	unreg.	undeutl.	negativ	negativ	arm	homog.	Verstärk.	positiv	T1N0M0	benigne
b9	kompl. Adenom	2xnegativ	4x3x2	unreg.	deutlich	positiv	positiv	arm	inhom.	Verstärk.	positiv	T2N0M0	mal.verd.
b10	kompl. Adenom	1xpositiv	3x3x2	oval	deutlich	negativ	positiv	reich	homog.	Verstärk.	negativ	T2N0M0	benigne
b11	ben. Misch tumor	2xnegativ	4x4x3	oval	deutlich	positiv	negativ	arm	homog.	Verstärk.	positiv	T2N0M0	benigne
b12	kompl. Adenom	2xpositiv	2x2x1	oval	undeutl.	positiv	negativ	arm	homog.	Verstärk.	positiv	T2N0M0	benigne
b13	kompl. Adenom		5x3x3	unreg.	deutlich	positiv	negativ	m	inhom.	neutral	negativ	T3N0M0	maligne
b14	kompl. Adenom		1x1x0,5	oval	deutlich	negativ	negativ	arm	homog.	Verstärk.	positiv	T1N0M0	benigne
b15	kom.-zy. Adenom		2x2x1	oval	undeutl.	negativ	positiv	arm	inhom.	Verstärk.	negativ	T1N0M0	mal.verd.
b16	kom.-zy. Adenom		1x1x0,5	oval	deutlich	negativ	negativ	arm	homog.	neutral	negativ	T1N0M0	benigne

TNr.	Entität	Biopsie- ergebnis	Größe	Form	Gewebe- beziehung	Rand- saum	Anechog. Areale	Echo- gehalt	Echo- muster	Retrotum. Schallverh.	Rand- schatten	TNM	Prädiktion
b17	ben. Misch tumor		2x1x1	oval	undeutl.	negativ	negativ	arm	homog.	neutral	negativ	T1N0M0	benigne
b18	ben. Misch tumor		3x3x3	rund	undeutl.	negativ	negativ	m	inhom.	Schwächg	positiv	T2N0M0	maligne
b19	einf. Adenom	1xpositiv	1x1x0,5	oval	deutlich	negativ	negativ	arm	homog.	Verstärk.	positiv	T1N0M0	benigne
b20	tub. Adenom	1xpositiv	2x2x2	oval	undeutl.	negativ	negativ	arm	inhom.	Verstärk.	negativ	T1N0M0	mal.verd.
b21	kompl. Adenom	1xpositiv	2x1x1	oval	deutlich	positiv	negativ	arm	homog.	Verstärk.	positiv	T1N0M0	benigne
b22	ben. Misch tumor		1,5x1x1	rund	deutlich	negativ	negativ	arm	homog.	Verstärk.	positiv	T1N0M0	benigne
b23	kompl. Adenom	1xpositiv	1x1x0,5	oval	deutlich	negativ	negativ	arm	homog.	Verstärk.	negativ	T1N0M0	benigne
b24	kompl. Adenom	1xpositiv	1x1x0,5	oval	deutlich	positiv	negativ	arm	homog.	Verstärk.	negativ	T1N0M0	benigne
b25	kompl. Adenom		2x1x1	oval	undeutl.	positiv	negativ	arm	inhom.	Verstärk.	negativ	T1N0M0	mal.verd.
b26	kompl. Adenom		2x1x1	oval	deutlich	positiv	negativ	arm	homog.	Verstärk.	negativ	T1N0M0	benigne
b27	kompl. Adenom		1x1x1	oval	deutlich	negativ	positiv	arm	homog.	Verstärk.	negativ	T1N0M1	benigne
b28	Fibroblastom	3xpositiv	12x10x8	oval	deutlich	negativ	positiv	arm	homog.	Verstärk.	positiv	T1N0M0	benigne
b29	kompl. Adenom		4x3x3	oval	deutlich	positiv	negativ	arm	homog.	neutral	negativ	T1N0M0	benigne
b30	kompl. Adenom		3x2x2	oval	deutlich	positiv	negativ	arm	homog.	Verstärk.	negativ	T1N0M0	benigne
b31	kompl. Adenom		2,5x2x1	oval	deutlich	positiv	negativ	arm	homog.	Verstärk.	negativ	T1N0M0	benigne

TNr.	Entität	Biopsie- ergebnis	Größe	Form	Gewebe- -beziehung	Rand- saum	Anechog. Areale	Echo- gehalt	Echo- muster	Retrotum. Schallverh.	Rand- schatten	TNM	Prädiktion
nm1	kompl. Adenom		3x2x1	oval	deutlich	positiv	negativ	arm	inhom.	Verstärk.	positiv	T2N0M0	mal.verd.
nm2	kompl. Adenom		1x1x1	rund	deutlich	negativ	negativ	arm	homog.	neutral	positiv	T1N0M0	benigne
nm3	ko.-zy. Adenom		15x8x6	unreg.	undeutl.	positiv	positiv	arm	inhom.	neutral	negativ	T3N0M0	maligne
nm6	Mischtumor		1x1x1	rund	deutlich	positiv	positiv	arm	inhom.	neutral	negativ	T2N0M0	mal.verd.
nm7	Mischtumor	2xpositiv	15x5x5	unreg.	undeutl.	negativ	positiv	arm	inhom.	neutral	negativ	T3N0M0	maligne
nm8	einf. Adenom		4x3x2	rund	deutlich	positiv	positiv	gleich	inhom.	Verstärk.	negativ	T2N0M0	benigne
nm9	kompl. Adenom	2xpositiv	1x1x0,5	oval	deutlich	positiv	negativ	arm	homog.	Verstärk.	positiv	T1N0M0	benigne
nm10	lob. Hyperplasie	1xnegativ	6x4x4	unreg.	undeutl.	positiv	positiv	arm	inhom.	Verstärk.	positiv	T3N0M0	mal.verd.
nm11	kompl. Adenom	2xpositiv	10x8x7	unreg.	deutlich	positiv	positiv	arm	inhom.	Verstärk.	negativ	T3N0M0	mal.verd.
nm12	kompl. Adenom		10x8x7	unreg.	deutlich	negativ	negativ	arm	homog.	Verstärk.	negativ	T3N0M0	benigne
nm13	kompl. Adenom		3x2x2	oval	undeutl.	positiv	negativ	arm	inhom.	Verstärk.	positiv	T2N0M0	mal.verd.
nm14	ko.-zy. Adenom		6x4x3	unreg.	undeutl.	negativ	positiv	arm	inhom.	Verstärk.	negativ	T3N0M0	maligne
nm15	kompl. Adenom		2x2x2	rund	undeutl.	negativ	negativ	arm	inhom.	Verstärk.	positiv	T3N0M0	mal.verd.
nm16	Mischtumor		5x4x3	oval	deutlich	negativ	negativ	arm	inhom.	Verstärk.	positiv	T3N0M0	mal.verd.
nm17	kompl. Adenom		4x3x2	unreg.	undeutl.	negativ	negativ	arm	inhom.	neutral	negativ	T3N0M0	maligne
nm18	kompl. Adenom		2x1x1	oval	deutlich	negativ	negativ	arm	homog.	Verstärk.	negativ	T1N0M0	benigne
nm19	kompl. Adenom		1x1x0,5	oval	undeutl.	negativ	negativ	arm	inhom.	neutral	negativ	T1N0M0	maligne
nm20	kompl. Adenom		1x1x0,5	oval	deutlich	negativ	negativ	arm	homog.	Verstärk.	negativ	T1N0M0	benigne
nm21	kompl. Adenom		2x1x1	oval	deutlich	negativ	negativ	arm	homog.	neutral	negativ	T1N0M0	benigne
nm22	kompl. Adenom		2x2x2	unreg.	deutlich	negativ	negativ	arm	inhom.	Verstärk.	negativ	T1N0M0	mal.verd.

TNr.	Entität	Biopsie- ergebnis	Größe	Form	Gewebe- beziehung	Rand- saum	Anechog. Areale	Echo- gehalt	Echo- muster	Retrotum. Schallverh.	Rand- schatten	TNM	Prädiktion
m1	Mischtumor		6x5x4	unreg.	undeutl.	negativ	positiv	arm	inhom.	Verstärk.	positiv	T3N0M0	maligne
m2	einf. Karzinom		6x6x5	unreg.	undeutl.	positiv	negativ	gleich	inhom.	Verstärk.	negativ	T3N0M0	maligne
m3	kompl. Karzinom		15x10x10	unreg.	undeutl.	negativ	positiv	reich	inhom.	neutral	negativ	T3N0M0	maligne
m4	einf. Karzinom		2x1x1	rund	undeutl.	negativ	negativ	gleich	inhom.	Schwächg	positiv	T1N0M0	maligne
m5	einf. Karzinom		20x20x15	unreg.	undeutl.	negativ	negativ	reich	inhom.	Schwächg	negativ	T3N0M0	maligne
m6	anapl. Karzinom		1x1x0,5	unreg.	undeutl.	positiv	negativ	gleich	inhom.	neutral	negativ	T1N0M0	maligne
m7	anapl. Karzinom		3x2x2	unreg.	undeutl.	positiv	negativ	reich	inhom.	neutral	positiv	T2N0M0	maligne
m8	kompl. Karzinom		2x1x1	oval	undeutl.	positiv	negativ	gleich	inhom.	neutral	negativ	T1N0M0	maligne
m9	kompl. Karzinom		1x0,5	unreg.	undeutl.	positiv	negativ	arm	inhom.	neutral	positiv	T1N0M0	mal.verd.
m10	anapl. Karzinom	3xpositiv	5x4x3	unreg.	deutlich	positiv	positiv	reich	inhom.	Schwächg	negativ	T3N0M0	maligne
m11	anapl. Karzinom		4x3x3	rund	undeutl.	negativ	negativ	gleich	inhom.	Verstärk.	positiv	T2N0M0	maligne
m12	kompl. Karzinom	2xnegativ	2x2x1,5	unreg.	deutlich	negativ	positiv	reich	inhom.	Verstärk.	positiv	T1N0M0	maligne
m13	kompl. Karzinom	2xnegativ	2x2x2	oval	undeutl.	negativ	positiv	gleich	inhom.	Verstärk.	positiv	T1N0M0	maligne
m14	mal. Mischttumor		5x3x2	unreg.	undeutl.	negativ	positiv	gleich	inhom.	neutral	negativ	T3N0M0	maligne
m15	mal. Mischttumor		2x1x1	Hoch.	undeutl.	negativ	negativ	reich	inhom.	Schwächg	positiv	T2N0M0	maligne
m16	mal. Mischttumor		4x3x3	unreg.	undeutl.	negativ	positiv	reich	inhom.	Schwächg	negativ	T2N0M0	maligne
m17	mal. Mischttumor		3x2x2	unreg.	deutlich	positiv	positiv	gleich	inhom.	Schwächg	negativ	T2N0M0	maligne
m18	mal. Mischttumor		8x8x5	unreg.	undeutl.	negativ	positiv	gleich	inhom.	Schwächg	negativ	T3N0M0	maligne

TNr.	Entität	Biopsie- ergebnis	Größe	Form	Gewebe- beziehung	Rand- saum	Anechog. Areale	Echo- gehalt	Echo- muster	Retrotum. Schallverh.	Rand- schatten	TNM	Prädiktion
m19	kompl. Karzinom	3xpositiv	1,5x1x1	hoch.	undeutl.	negativ	negativ	gleich	inhom.	neutral	negativ	T1N0M0	maligne
m20	kompl. Karzinom		1x1x1	rund	undeutl.	negativ	negativ	gleich	inhom.	Verstärk.	positiv	T1N0M0	maligne
m21	kompl. Karzinom	2xnegativ	5x5x4	unreg.	undeutl.	negativ	negativ	arm	inhom.	Schwächg	negativ	T3N0M0	maligne
m22	mal. Misch tumor		3x2x2	oval	undeutl.	negativ	negativ	gleich	inhom.	Verstärk.	positiv	T3N1M0	maligne
m23	kompl. Karzinom		1x1x1	oval	deutlich	positiv	negativ	arm	homog	neutral	negativ	T3N0M1	benigne
m24	kompl. Karzinom		1x1x1	rund	deutlich	negativ	negativ	arm	homog	neutral	negativ	T3N0M1	benigne
m25	Plattenepithelka.	3xpositiv	6x4x3	unreg.	undeutl.	negativ	negativ	gleich	inhom.	neutral	negativ	T3N0M1	maligne
m26	einf. Karzinom		0,5x0,5	unreg.	undeutl.	negativ	negativ	arm	homog	neutral	negativ	T3N0M1	maligne
m27	einf. Karzinom		20x8x6	unreg.	undeutl.	negativ	positiv	arm	inhom.	neutral	positiv	T3N1M1	maligne
m28	kompl. Karzinom	3xpositiv	5x3x3	unreg.	undeutl.	negativ	negativ	arm	inhom.	Schwächg	negativ	T3N0M0	maligne
m29	mal. Misch tumor		1x0,5	unreg.	undeutl.	negativ	negativ	gleich	inhom.	neutral	negativ	T1N0M0	maligne
m30	mal. Misch tumor		2x1x1	unreg.	undeutl.	negativ	negativ	gleich	inhom.	Verstärk.	positiv	T1N0M0	maligne
m31	tub. Karzinom	1xnegativ	2x1x1	unreg.	undeutl.	negativ	positiv	arm	inhom.	Verstärk.	positiv	T1N0M0	maligne
m32	einf. Karzinom		2x1x1	unreg.	deutl.	negativ	negativ	gleich	inhom.	neutral	negativ	T1N0M1	maligne
m33	einf. Karzinom		1x1x1	unreg.	undeutl.	negativ	negativ	gleich	inhom.	neutral	positiv	T1N0M1	maligne
m34	mal. Misch tumor		0,5x0,5	unreg.	undeutl.	negativ	positiv	arm	inhom.	neutral	negativ	T1N0M0	maligne
m35	mal. Misch tumor		1,5x1x1	unreg.	undeutl.	negativ	negativ	reich	inhom.	Schwächg	negativ	T1N0M0	maligne
m36	kompl. Karzinom		2x1x1	unreg.	undeutl.	negativ	positiv	arm	inhom.	neutral	negativ	T1N0M0	maligne
m37	kompl. Karzinom		2x1x1	unreg.	undeutl.	negativ	negativ	m	inhom.	neutral	negativ	T1N0M0	maligne

Anhang 3: Graphische Darstellungen zur Verteilung der sonographischen Merkmalsausprägungen.

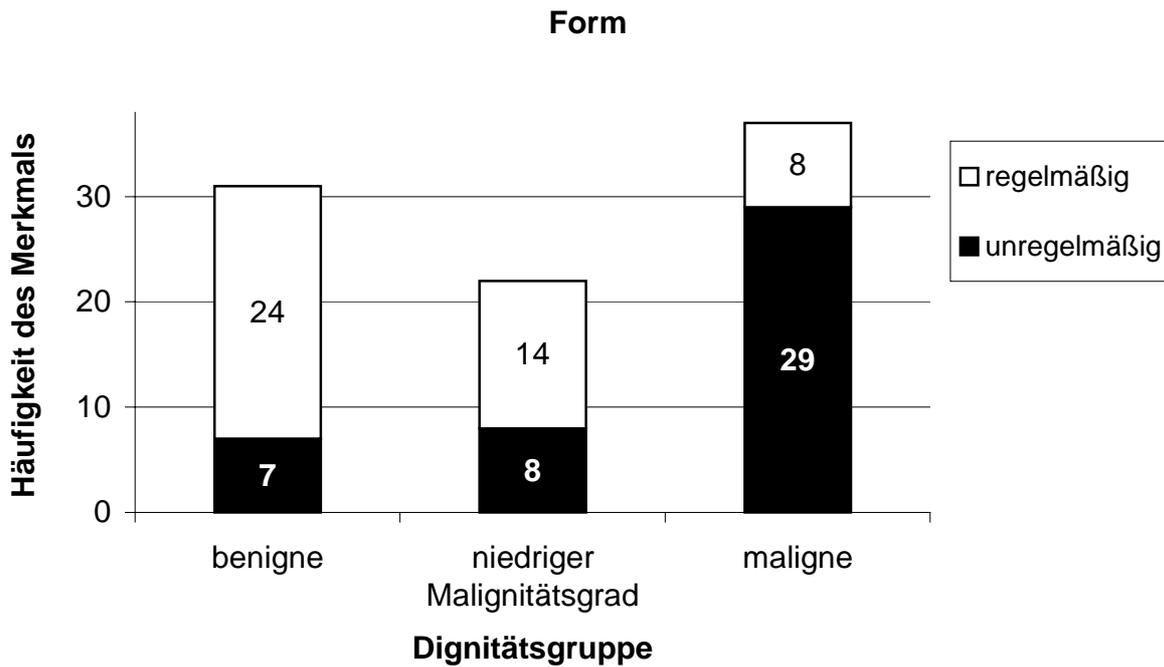


Abbildung 35: Merkmalsverteilung beim Kriterium Form.

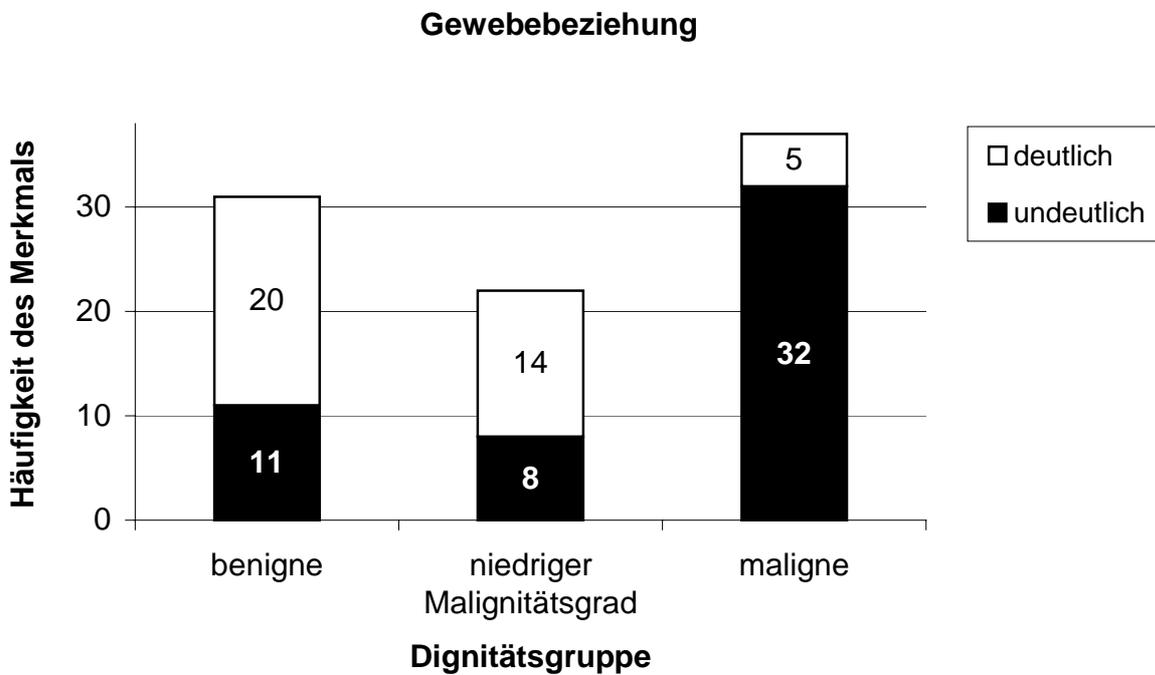


Abbildung 36: Merkmalsverteilung beim Kriterium Gewebebeziehung

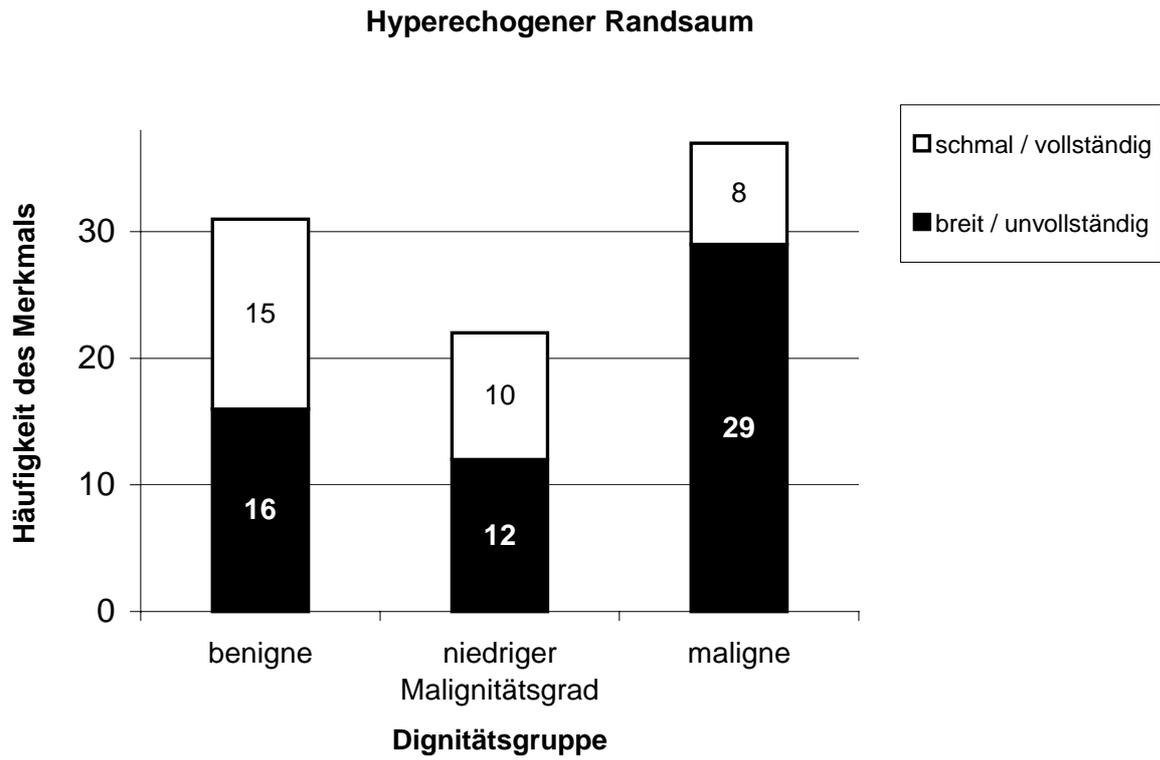


Abbildung 37: Merkmalsverteilung beim Kriterium hyperechogener Randsaum.

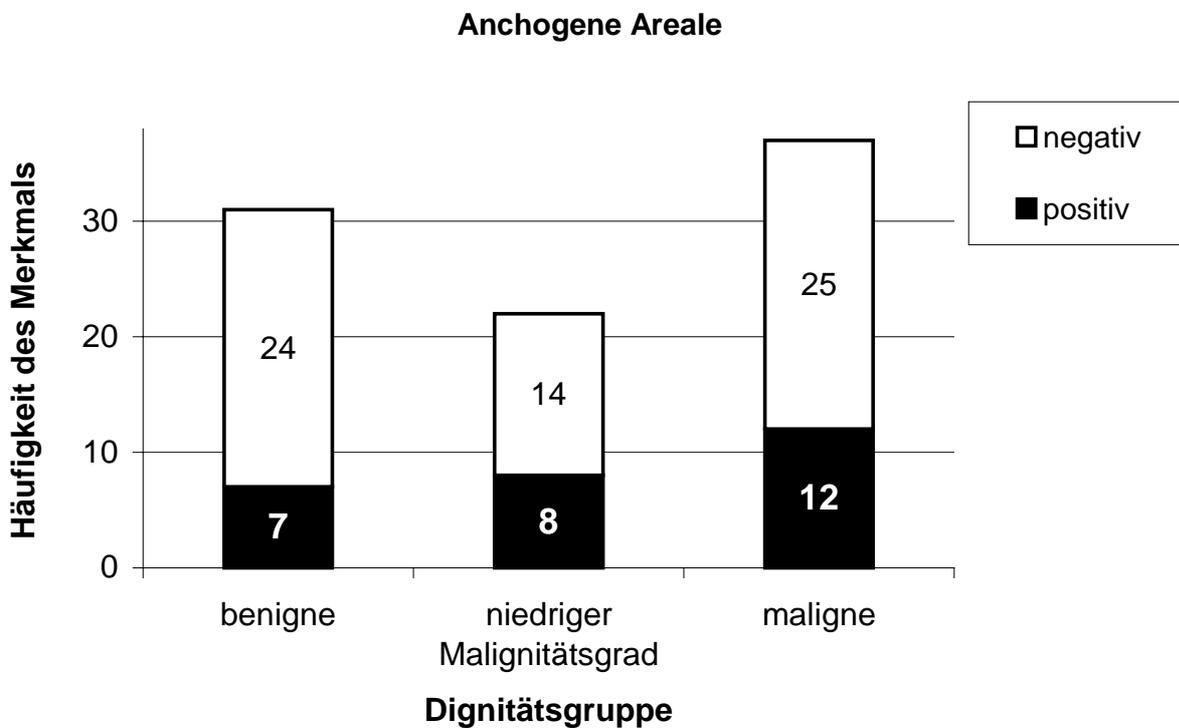


Abbildung 38: Merkmalsverteilung beim Kriterium anchogene Areale.

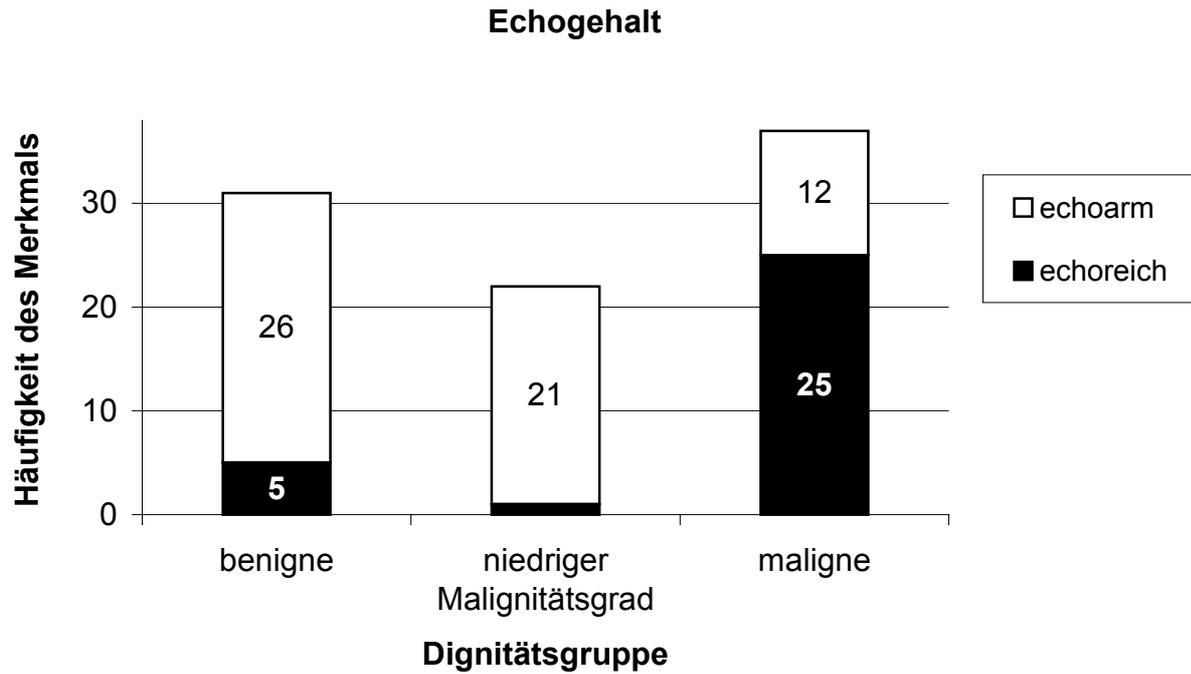


Abbildung 39: Merkmalsverteilung beim Kriterium Echogehalt.

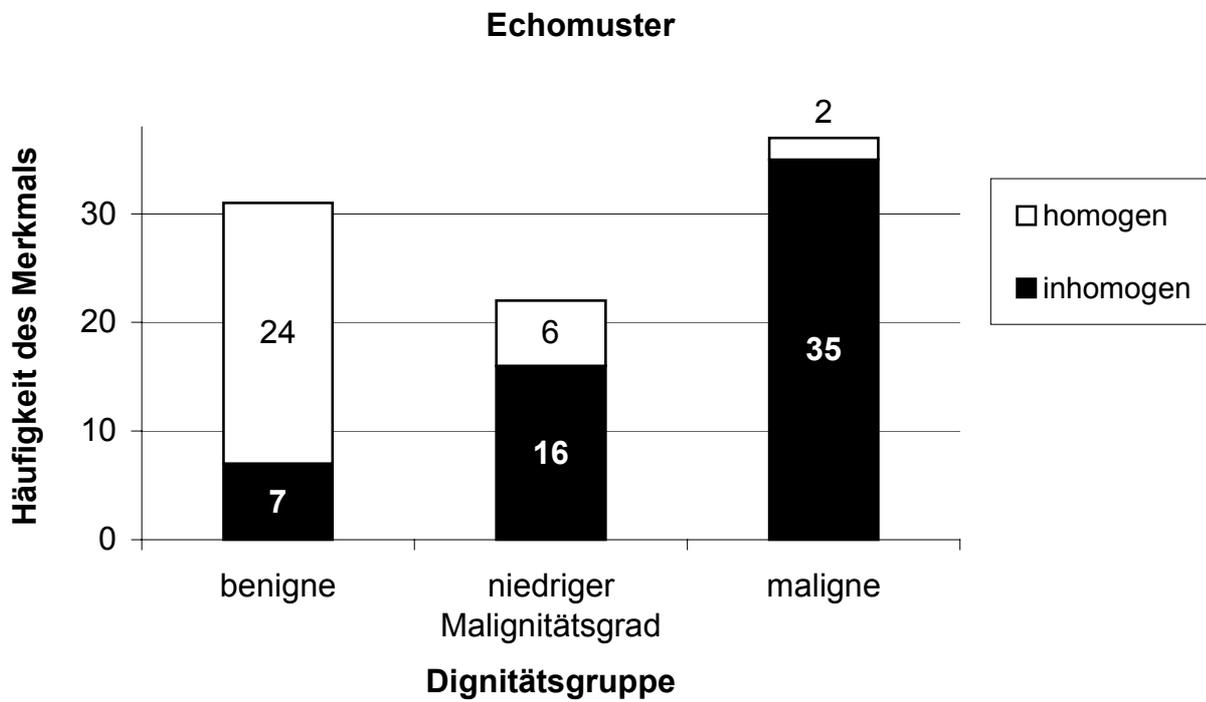


Abbildung 40: Merkmalsverteilung beim Kriterium Echomuster.

Retrotumoröses Schallverhalten

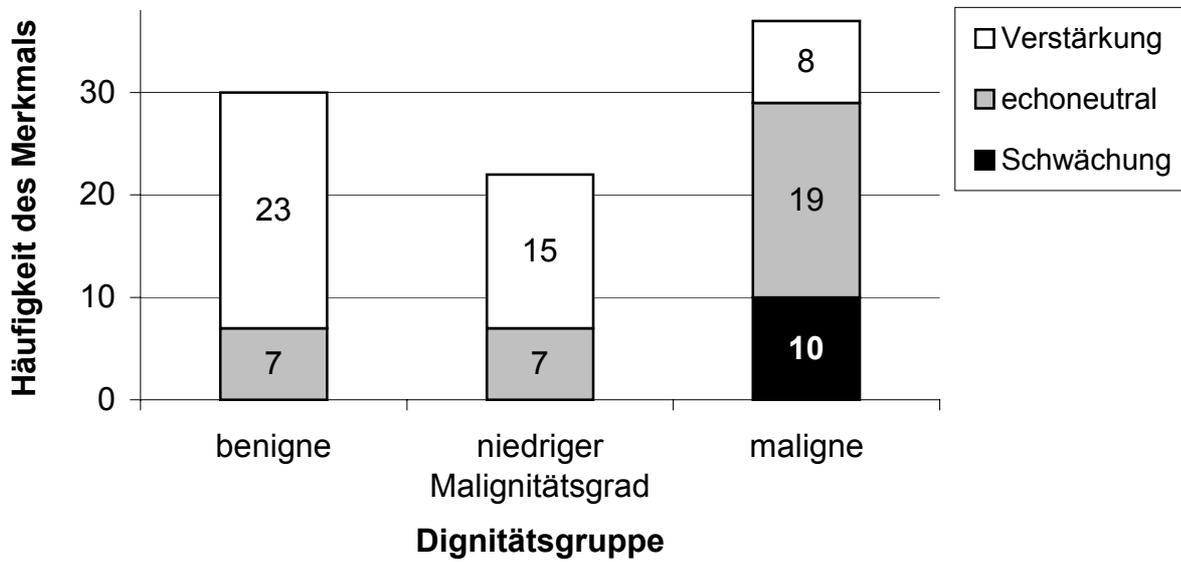


Abbildung 41: Merkmalsverteilung beim Kriterium retrotumoröses Schallverhalten.

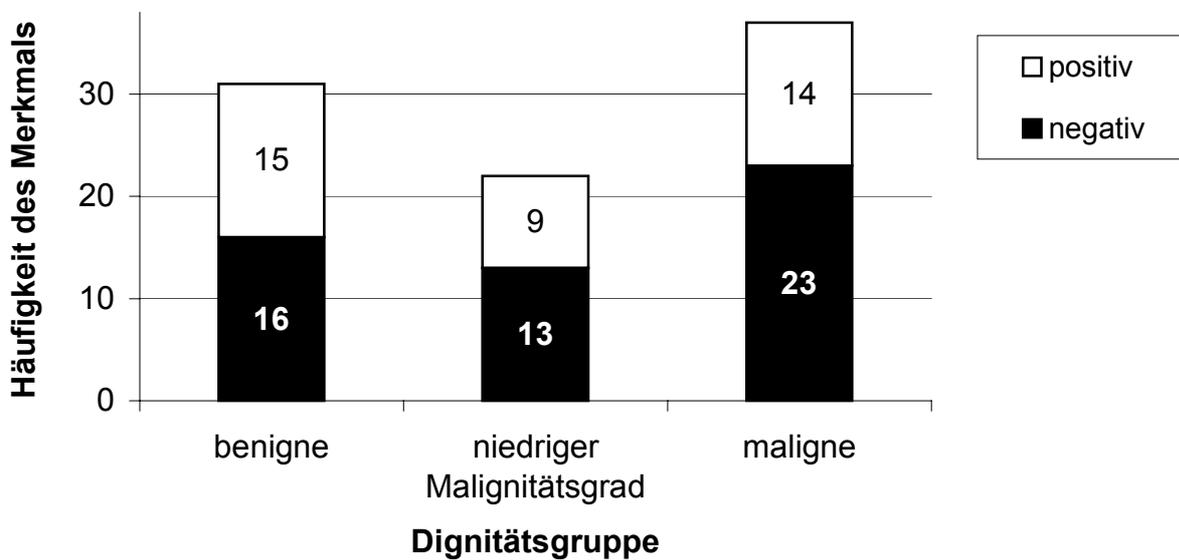
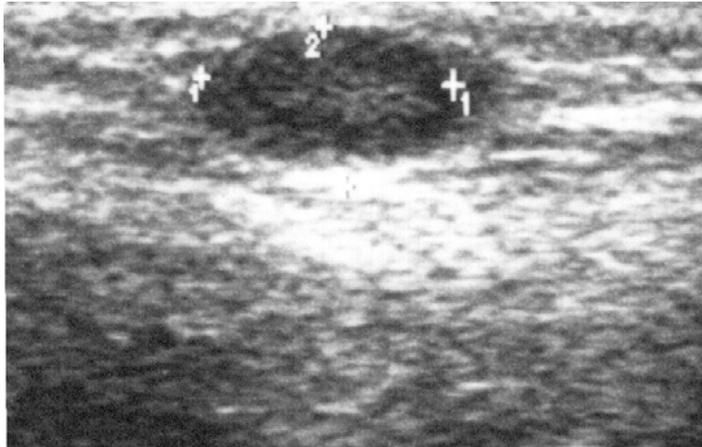


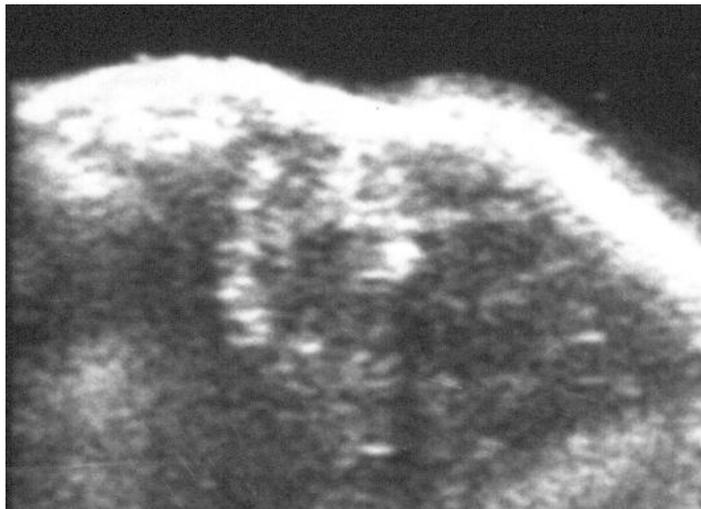
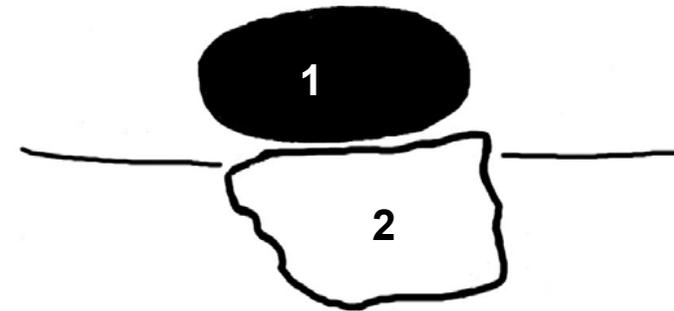
Abbildung 42: Merkmalsverteilung beim Kriterium Randschatten

Anhang 4: Schematische Darstellungen ausgewählter sonographischer Herdbefunde.



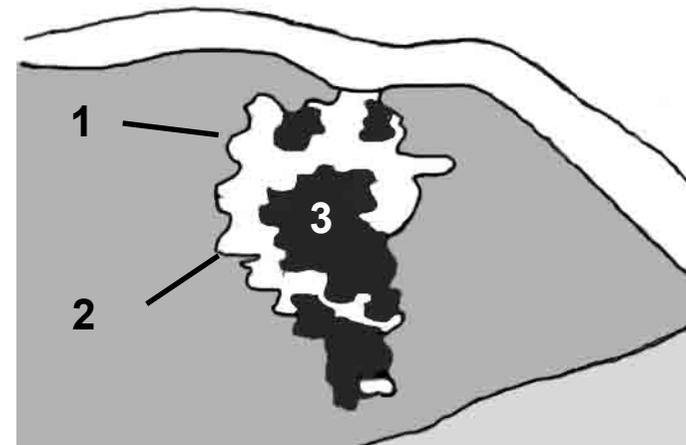
Tumor b 22: Der benigne Mischtumor zeigt auf dieser Aufnahme die typischen Benignitätsmerkmale:

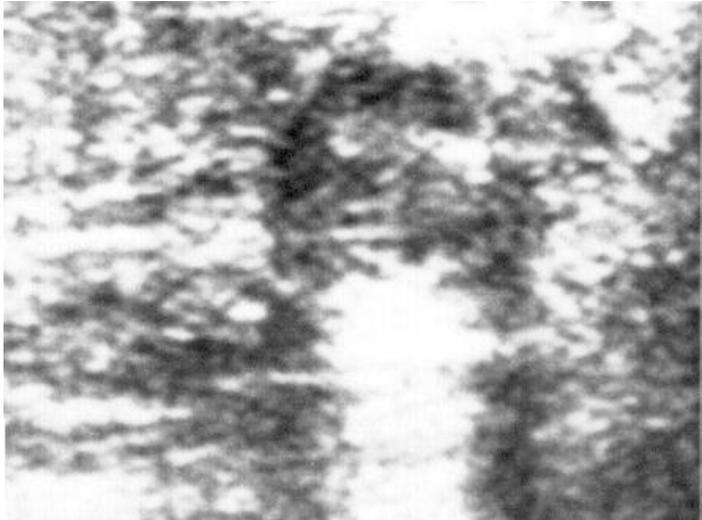
- 1 regelmäßige, ovale Form
- deutliche Gewebebeziehung
- homogenes Echomuster
- 2 Schallverstärkung



Tumor m 15: Der maligne Mischtumor zeigt auf dieser Aufnahme typische Malignitätsmerkmale:

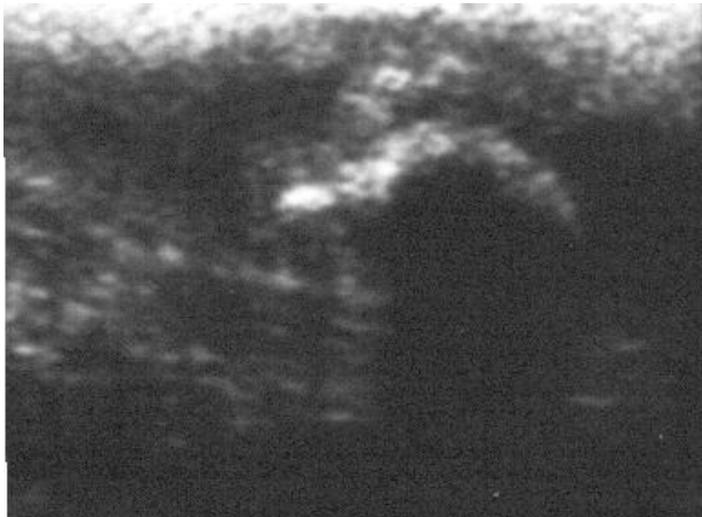
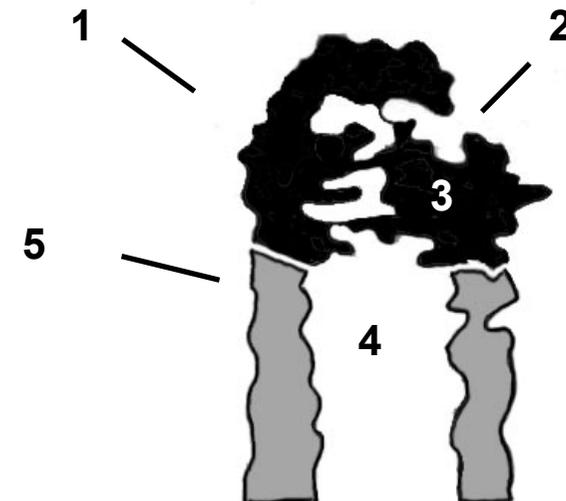
- 1 unregelmäßige bis hochovale Form
- 2 undeutliche Gewebebeziehung
- 3 inhomogenes Echomuster





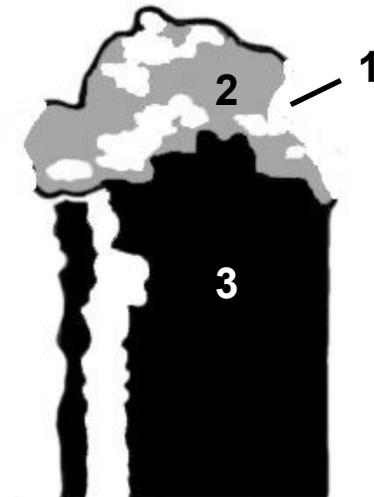
Tumor m 11:
Das anaplastische
Karzinom zeigt auf dieser
Aufnahme:

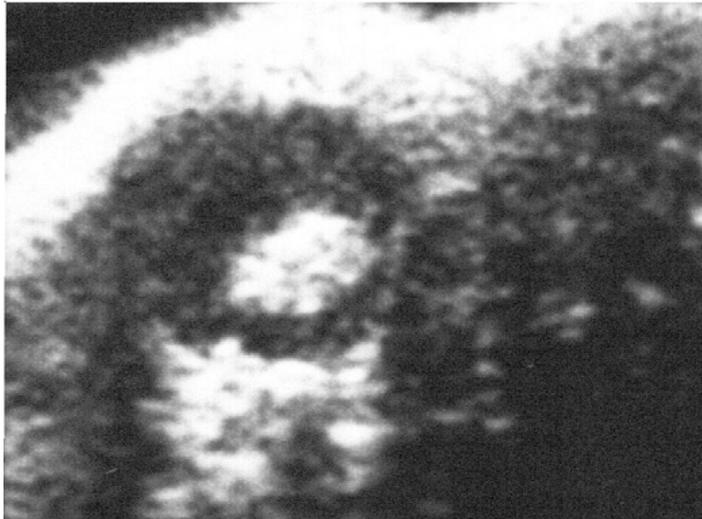
- 1 runde Form
- 2 undeutliche
Gewebebeziehung
- 3 inhomogenes
Echomuster
- 4 Schallverstärkung
- 5 Randschatten



Tumor b 18:
Der benigne Misch tumor
zeigt aufgrund seiner
osteochondralen Anteile
Malignitätshinweise:

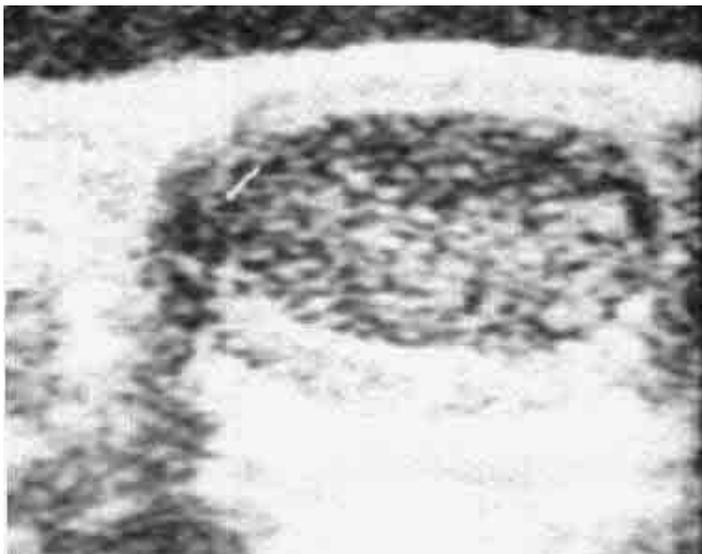
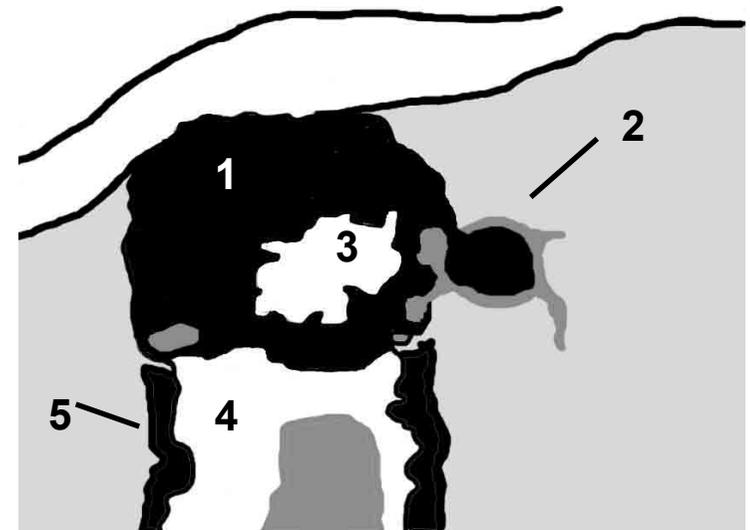
- 1 undeutliche
Gewebebeziehung
- 2 inhomogenes
Echomuster
- 3 Schallschwächung





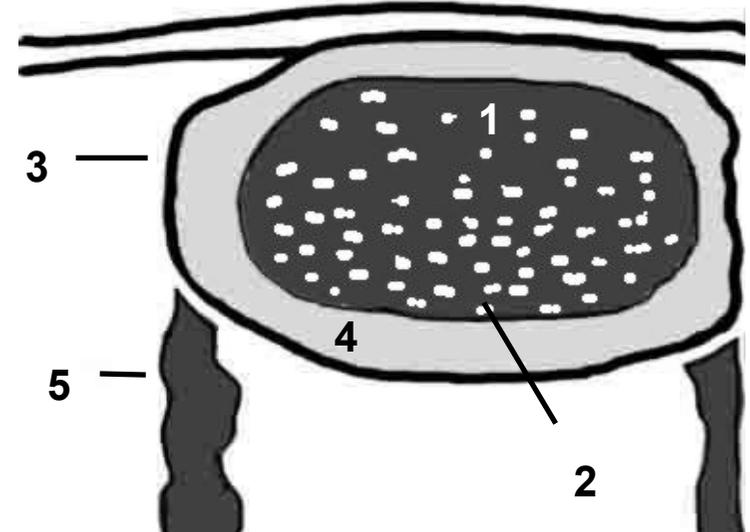
Tumor m 20:
Das komplexe Karzinom zeigt:

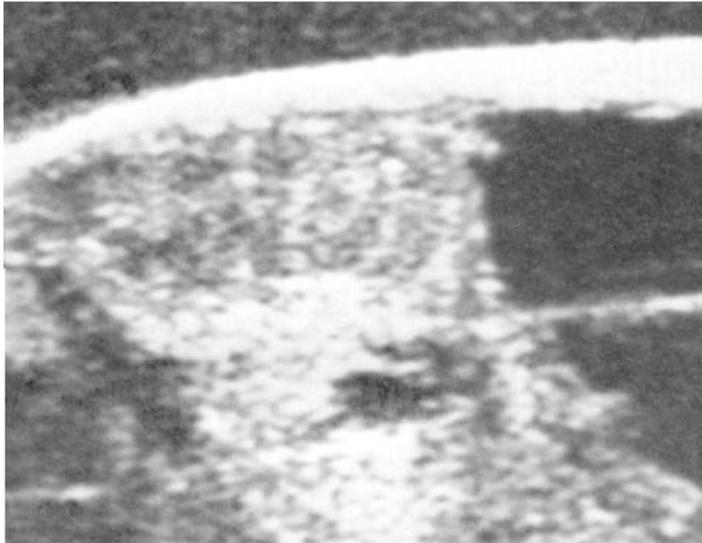
- 1 runde Form
- 2 undeutliche Gewebebeziehung
- 3 inhomogenes Echomuster
- 4 Schallsverstärkung
- 5 Randschatten



Tumor nm 1: Das komplexe Adenom zeigt folgende Merkmale:

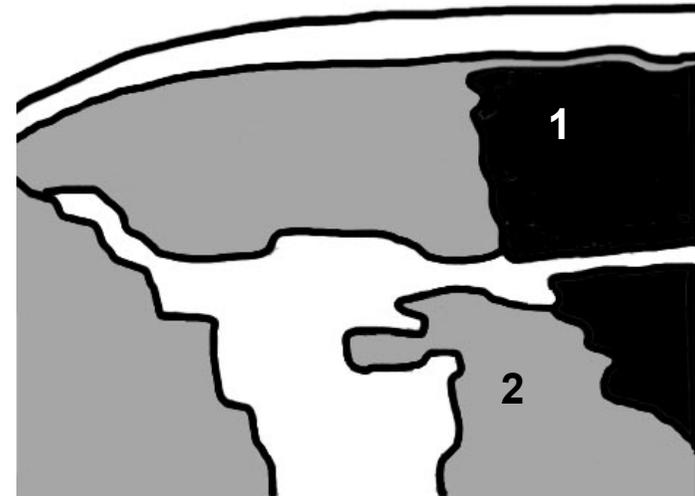
- 1 ovale Form mit deutlicher Gewebebeziehung
- 2 inhomogenes Echomuster
- 3 echoreicher Rand
- 4 Schallverstärkung
- 5 Randschatten





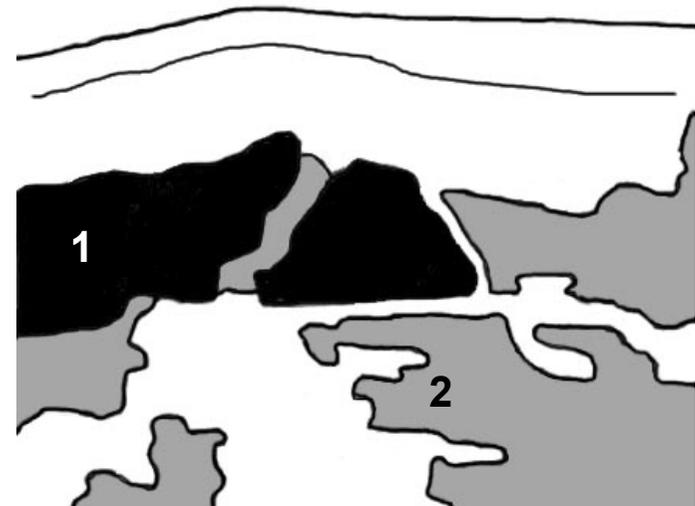
Tumor m 3:
Das komplexe
Karzinom mit einer Größe
von
15x10x10 cm zeigt:

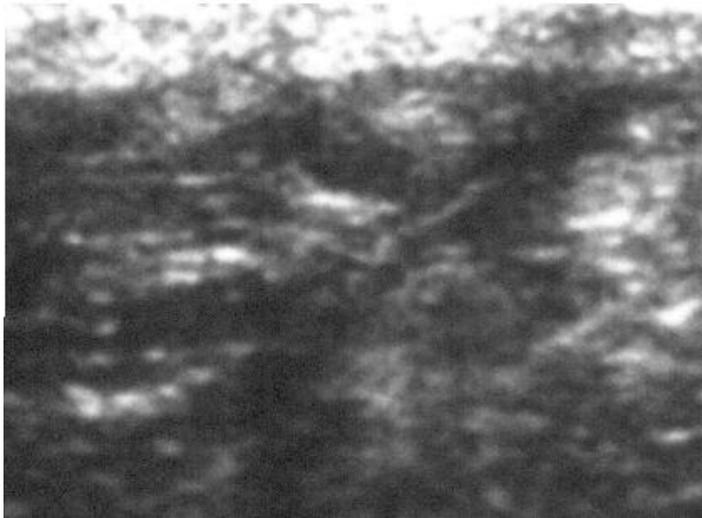
- 1 anechogene
Areale
- 2 inhomogenes
Echomuster



Tumor b 2: Der benigne
Mischtumor mit einer Größe
von 6x3x2 cm zeigt auf
dieser Aufnahme ebenfalls
folgende Merkmale:

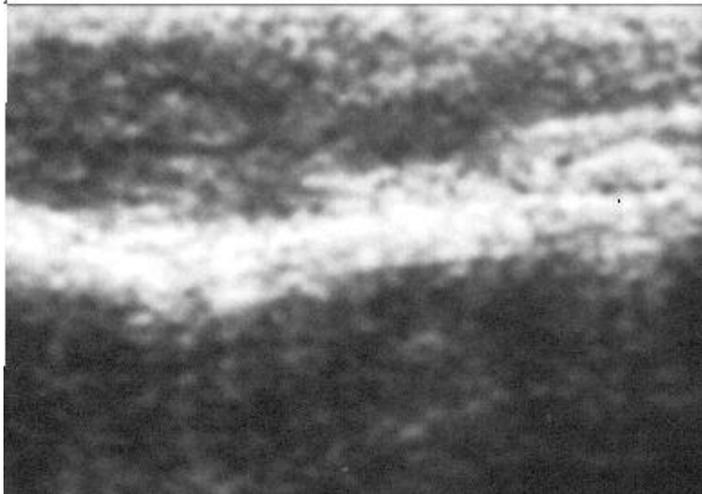
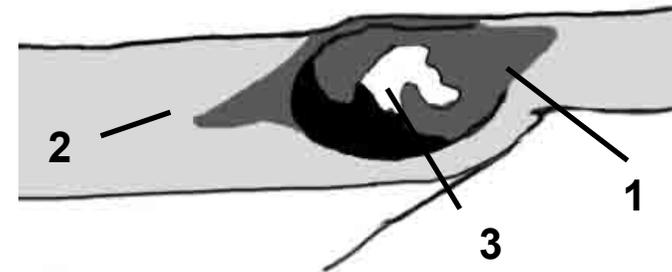
- 1 anechogene
Areale
- 2 inhomogenes
Echomuster





Tumor m 33: Das einfache Karzinom zeigt bei geringem Umfang bereits:

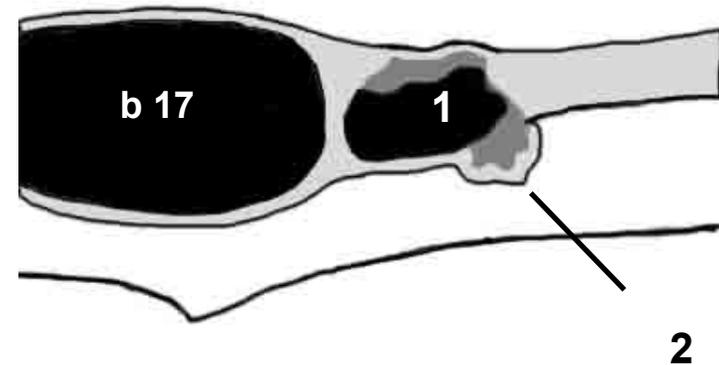
- 1 unregelmäßige Form
- 2 undeutliche Gewebebeziehung
- 3 Inhomogenität



Tumor m 23: Das komplexe Karzinom zeigt aufgrund seiner geringen Größe kaum Malignitätsanzeichen:

- 1 oval, echoarm, homogen
- 2 die Gewebebeziehung ist schwer zu bewerten

b 17 benigner Misch tumor



Danksagung

Mein Dank gilt zuerst Herrn Prof. Dr. Dr. H. c. H. Bostedt für die Ausbildung zum Tierarzt auch auf mentaler Ebene sowie für die großzügige Überlassung eines interessanten und relevanten Themas an einen Studierenden der Tiermedizin. Die vielfach gewährte hilfreiche Unterstützung im Rahmen dieses Vorhabens, oft zu früher Stunde, wird mir immer in wertvoller Erinnerung bleiben.

Herrn PD Dr. Axel Wehrend gilt mein besonderer Dank für sein mir entgegengebrachtes Vertrauen bei der Vergabe des Projektes, die Heranführung an die praktischen und wissenschaftlichen Seiten der Veterinärmedizin und die immerwährende freundschaftliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Untersuchung.

Für die Durchführung der pathohistologischen Differenzierungen bedanke ich mich bei den Tierärztinnen und Tierärzten am Institut für Veterinär-Pathologie der JLU Gießen, namentlich bei Herrn Prof. Dr. E. Burkhardt, Herrn Dr. Dr. U. Hetzel und bei Herrn Prof. Dr. M. Reinacher.

Herr Dr. K. Failing und Herr H. Heiter von der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung der JLU Gießen haben die statistischen Auswertungen dieser Arbeit durchgeführt oder hilfreich betreut. Hierfür sei ihnen gedankt.

Für die gewährten zeitlichen Freiräume, die zur Erstellung dieser Arbeit nötig waren, sei Herrn PD Dr. A. Saalmüller herzlich gedankt.

Mein Dank gilt außerdem allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz für die freundschaftliche Unterstützung und Kooperation im täglichen Klinikbetrieb. Besonders Frau B.-R. Richter und Frau Dr. C. Jung sei für ihre lehrreiche Unterstützung bei der Tumorchirurgie gedankt.

Mein herzlichster Dank gebührt meiner Frau Annette für die täglich entgegengebrachte liebevolle Unterstützung bei der Bewältigung unseres Lebens auch in schwieriger Zeit. Ein abschließender Dank geht an Familie und Freunde für oft geleisteten aufmunternden Beistand, der wesentlich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen hat.