

2. Literaturübersicht

2.1. Sonographie

2.1.1. Historische Entwicklung der Mammasonographie

Die erste Theorie über den Ultraschallorientierungssinn von Fledermäusen wurde von Spallanzani 1794 veröffentlicht (SWOBODNIK et al. 1988). Mit der Entdeckung des piezoelektrischen Effekts durch I. und P. Curie 1880 wurde die physikalische Basis zur heutigen Sonographie gelegt (CURIE und CURIE 1880). Mehr als dreißig Jahre blieb diese Entdeckung ungenutzt. Die Erfindung des Echolots, 1912 angeregt durch den Zusammenstoß der Titanic mit einem Eisberg, wurde während der zwei Weltkriege zur Ortung von Unterseebooten genutzt (POULSEN NAUTRUP und TOBIAS 1999).

In den 40er Jahren wurde Ultraschall für die zerstörungsfreie Materialprüfung in der Industrie entdeckt, es war damit möglich, Materialfehler in Metallen aufzudecken (FIRESTONE 1946).

FRENCH et al. (1950) beschrieben, wie sie mit dem „Ultrasonascope“ Hirntumoren als Amplituden sonographisch abbilden konnten. WILD und REID (1952) gelang es als einigen der ersten in der Humanmedizin, mit Hilfe der Sonographie gesundes und tumorös entartetes Gewebe darzustellen, Weichteilstrukturen wurden von HOWRY und BLISS (1952) sonographisch untersucht.

HERTZ und EDLER (1956) beschrieben, daß das Ultraschall-Impulsverfahren bisher mit wechselndem Erfolg nur zur Diagnose von Krebsgeschwüren, Gallensteinen und Blutergüssen im Schädel des Menschen verwendet worden sei und wandten es erstmalig zur Registrierung von Herzwandbewegungen an. Bereits kurze Zeit später wurden Karzinome der Brust von HOWRY et al. (1954) sonographisch dargestellt.

In den 70er Jahren versuchten KOBAYASHI et al. (1974), KOBAYASHI (1977) und JELLINS et al. (1977), Mammatumoren mit Hilfe des Ultraschallverfahrens in gutartige und bösartige zu unterteilen. Es folgten viele weitere Untersuchungen, um Kriterien für die Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Tumoren zu finden und damit eine genauere Differenzierung der Mammatumoren zu erreichen (KASUMI et al. 1982, HARPER et al. 1983, JACKSON et al. 1986) .

Weitere Anstrengungen galten der sonographischen Differenzierung von Mammatumoren unter Ausnutzung des Dopplerprinzips. BLOHMER et al. (1995) und DELORME (1998) beschrieben den Einsatz der Farbdopplersonographie zur Messung des Blutflusses in Tumoren.

Unter Verwendung des neu entwickelten 3D-Ultraschallverfahrens konnten definierte Volumina gezielt aufgenommen und gespeichert werden (MERZ 1995). Mit Hilfe der doppelt-echografischen Projektion bei 3-D-Ultraschalluntersuchungen wurden von HERNANDEZ et al. (1998) eine Verbesserung der Darstellung von Tiefe und Umriß der Mammatumoren erzielt.

2.1.2. Physikalische Grundlagen der Ultraschalldiagnostik

Schallwellen sind schnelle periodische Druck- und Dichteschwankungen, deren Ausbreitungsgeschwindigkeit von dem Medium abhängen, das sie durchdringen. Ultraschallsignale sind Schallwellen mit Frequenzen oberhalb des Hörbereiches des Menschen, also oberhalb von 20 kHz (20.000 Schallschwingungen pro Sekunde). Manche Tiere, zum Beispiel Hunde, Katzen und insbesondere Fledermäuse, können Frequenzen bis etwa 100 kHz wahrnehmen (HELLENTHAL 1988). Die Frequenzen des bildgebenden Ultraschallverfahrens liegen weit darüber, im Bereich von 1-10 MHz, in Sonderfällen bis zu 20 MHz (POULSEN NAUTRUP und TOBIAS 1999).

Die Abbildung von Strukturen wird bei der Sonographie durch die Reflexion der Schallwellen an Gewebegrenzflächen bedingt. Der Widerstand, den ein Gewebe den Schallwellen entgegensetzt, wird als Impedanz bezeichnet. Die Impedanz ist direkt proportional der Materialdichte und der Schallausbreitungsgeschwindigkeit dieses Mediums. Bei kleinen Impedanzunterschieden transmittiert der größte Anteil der Schallenergie und es wird nur ein kleiner Teil reflektiert, bei einem großen Impedanzunterschied wird fast die gesamte Schallenergie reflektiert. Die Eigenschaft der Gewebegrenzflächen, Ultraschallwellen zu reflektieren, wird als Echogenität bezeichnet.

Erfolgt die Schallreflexion an bewegten Objekten, so unterliegen die reflektierten Schallwellen einer Frequenzverschiebung. Dieses Phänomen wird als Dopplereffekt bezeichnet. In der medizinischen Ultraschalldiagnostik wird der Dopplereffekt genutzt, um die relative Flußrichtung und die Geschwindigkeit des Blutes, oder genauer der roten Blutkörperchen, zu bestimmen. Die roten Blutkörperchen sind

hierbei die Reflektoren. Bewegen sie sich auf den Sender zu, wird die Frequenz der von ihnen reflektierten Wellen höher als die der gesendeten Wellen, bewegen sie sich von dem Sender weg, wird die Frequenz der von ihnen reflektierten Wellen niedriger als die der gesendeten Wellen (HELLENTHAL 1988, KOCH 1993, PALMER 1995).

2.1.3. Technische Umsetzung der Ultraschalldiagnostik

Für die Erzeugung und den Empfang der Ultraschallwellen wird die piezoelektrische Eigenschaft bestimmter Kristalle ausgenutzt. Bei diesen Kristallen (Quarz, Turmalin, Zirkonate, Tetranate und bestimmte Keramikarten) tritt unter Einwirkung von Druck oder Zug an der Oberfläche eine bestimmte Spannung auf. Durch hochfrequente elektrische Wechselspannungen werden diese Kristalle zu Schwingungen angeregt, die als Ultraschallwellen abgegeben werden. Der umgekehrte piezoelektrische Effekt liegt vor, wenn die reflektierten Schallwellen in demselben Kristall eine meßbare Wechselspannung erzeugen. Auf diese Weise ist der Kristall im Schallkopf gleichzeitig Sender und Empfänger (KOCH 1993, POULSEN NAUTRUP und TOBIAS 1999).

Die verschiedenen Echointensitäten werden im A-Bild amplitudenmoduliert und im B-Bild helligkeitsmoduliert auf dem Bildschirm wiedergegeben. Heute wird zunehmend die B-Bilddarstellung verwendet (SWOBODNIK et al. 1988). Bei der B-Bild Darstellung wird jedes Echo entlang der Schalllinie (Schallstrahlrichtung) als Bildpunkt wiedergegeben, dabei entsteht ein zweidimensionales Bild.

Für den Aufbau des zweidimensionalen B-Bildes steht heute das Real-Time Verfahren zur Verfügung, welches das langsame Compound Verfahren verdrängt hat (PALMER 1995). Beim Real-Time Verfahren können durch Verkürzung der Bildlaufzeit 20 bis 50 und mehr zweidimensionale Bilder pro Sekunde auf dem Bildschirm entstehen. Dadurch wird die Beurteilung von anatomischen und pathologischen Strukturen einschließlich ihrer Bewegungen möglich (POULSEN NAUTRUP und TOBIAS 1999).

2.1.4. Artefakte

Artefakte sind Kunstprodukte am Ultraschallmonitor ohne anatomisches Korrelat (GOLDSTEIN und MADRAZO 1981). Zahlreiche physikalisch und technisch bedingte Artefakte können die Beurteilung von Ultraschallbildern erheblich erschweren oder verhindern. Eine wichtige Grundregel zur Erkennung von Artefakten ist, alle pathologischen Strukturen in zwei Ebenen darzustellen (BOGNER 1994). Manche Phänomene wie das Auftreten von Schallschatten oder Schallverstärkungen (Abb. 1) erleichtern und verbessern jedoch die Befunderhebung (GLADISCH 1993).

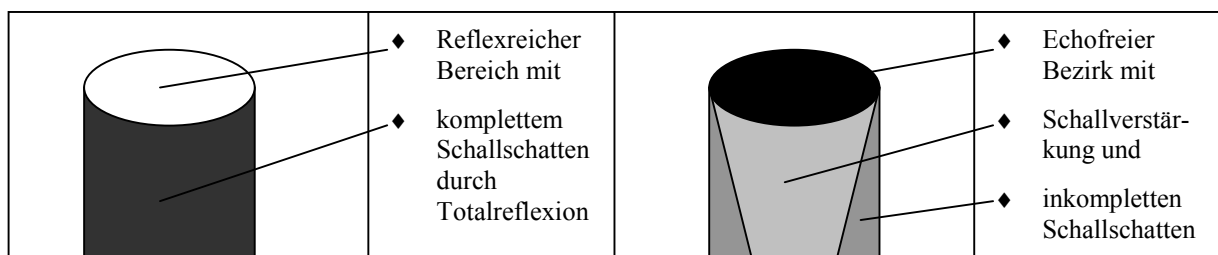


Abbildung 1: Schematische Darstellung sonographischer Phänomene

Zusammenstellungen der Prinzipien der sonographischen Artefakte geben POULSEN NAUTRUP und TOBIAS (1999) und KIEFER et al. (1998).

2.1.5. Nebenwirkungen der Mammasonographie

Eine Strahlenbelastung von Patient und Untersucher durch Ultraschallwellen, die im diagnostischen Bereich liegen, gibt es nicht. Das Ultraschallverfahren bietet gegenüber anderen bildgebenden Diagnoseverfahren den Vorteil, daß es unschädlich und auch beliebig oft einsetzbar ist (HARLAND und SATTLER 1991). Es ist eine nicht invasive Methode mit durchaus differentialdiagnostischer Aussagekraft (PIRSCHHEL 1985)

Hierzu gab es 1988 eine Stellungnahme des American Institute for Ultrasound in Medicine (A.I.U.M.):

Statement zu den biologischen Effekten des Ultraschalls auf lebende Säugetiere:

Bis zum heutigen Tage 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 1 und 500 Sekunden** ausgesetzt wurden, auch nicht bei höheren Intensitäten, deren Produkt von Intensität* und Belastungszeit** weniger als 50 Joules/cm^2 beträgt.

* Zeilicher Durchschnitt, der im freien Feld im Wasser gemessen wird.

** Totale Zeit, dabei werden bei sich wiederholenden Pulsen die Belastungszeit und die belastungsfreie Zeit gemessen.

2.1.6. Sonographie in der Humanmedizin

2.1.6.1. Sonographie der Mamma

Brustkrebs ist die Haupttodesursache für Frauen im Alter zwischen 38 und 50 Jahren. Derzeit erkrankt in Deutschland eine von 14 Frauen an einem Mammakarzinom (FOURNIER et al. 1993), nach OELLINGER und BLOHMER (1998) entwickelt sogar jede 8. Frau im Laufe ihres Lebens ein Mammakarzinom. Von den erkrankten Frauen versterben 70% an ihrem Mammakarzinom und seinen Folgen (BADER et al. 1994).

Die Prognose eines Mammakarzinoms hängt von verschiedenen Faktoren zum Zeitpunkt der Diagnose ab, wie zum Beispiel Karzinomtyp, Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Mitosehäufigkeit. Aus verschiedenen Studien geht hervor, daß allein durch Früherkennung die Überlebensrate um 20-50% verbessert werden kann (FOURNIER et al. 1993).

Als alleinige Screening Untersuchung ist die Ultraschalluntersuchung der Brust ungeeignet. Limitiert wird die Mammasonographie durch ihre geringe Sensivität im Nachweis von Mikrokalk (BALU-MAESTRO et al. 1991, MILZ et al. 1997). Nach LEUCHT et al. (1987) basiert diese Argumentation hauptsächlich auf der Annahme, daß Mikrokalkpartikel mit einer Größe kleiner als 0,5 mm unterhalb des Auflösungsvermögens auch derzeit technisch hochwertigster Ultraschallgeräte

liegen. Gerade in-situ- und frühinvasive Karzinome werden aber oft nur aufgrund von Mikrokalzifikationen erkannt, die in diesen frühen Tumorstadien bei etwa 60-70% der Herde anzutreffen sind (MILZ et al. 1997, PIRSCHHEL 1985). Zum anderen werden sonographisch die prognostisch günstigen kleinen Karzinome weniger häufig erkannt (PIRSCHHEL 1985).

Über den diagnostischen Wert der Mammasonographie gibt es verschiedene Meinungen. Nach FORNAGE et al. (1987), FOURNIER et al. (1993) und OTTO (1993) ist die Ultraschalluntersuchung die wichtigste Zusatzuntersuchung als Ergänzung für die klinische Untersuchung und die Mammographie.

Bei Tast- oder Röntgenbefunden von Umfangsvermehrungen in der Mamma läßt die Ultraschalluntersuchung eine sichere Differenzierung in solide und zystische Raumforderungen zu (TEUBNER et al. 1985b, BASSETT und KIMME-SMITH 1991, FOURNIER 1993), nach PIRSCHHEL (1985) ist dieses sogar mit 100 %iger Sicherheit möglich.

Nach BASSETT und KIMME-SMITH (1991) ist es nicht möglich, gutartige von bösartigen Veränderungen zu unterscheiden. Andere Autoren wie BADER et al. (1994) meinen hingegen, daß die Differenzierung zwischen gut- und bösartig durch Ultraschall weiter verbessert wird.

Ein weiterer diagnostischer Vorteil der Mammasonographie ist darin zu sehen, daß bei Patientinnen mit röntgenologisch dichten Brüsten, zum Beispiel aufgrund einer fibrozystischen Mastopathie, eine bessere diagnostische Beurteilung möglich ist (HARPER und KELLY-FRY 1980). Thoraxwandnahe Prozesse, welche sich der mammographischen Diagnostik entziehen, sind im Ultraschallbild besser erfaßbar.

Weitere Indikationen für eine sonographische Untersuchung sind Schwangerschaft und Laktation, onkologische Nachsorge, postoperative Kontrolle (Hämatome, Serome, Prothesen), ultraschallgeführte Punktionen und unklare Befunde der axillären Lymphknoten (LEUCHT und RABE 1989).

2.1.6.2. Sonographische Herdbefunde der Mamma

Das Ziel der sonographischen Untersuchung ist die Abklärung unklarer Befunde der Mammographie oder der klinischen Untersuchung. Es sollen hierbei sonographische Kriterien der Malignität oder Benignität gefunden werden (LEUCHT und RABE 1989).

Bei den gutartigen Herdbefunden werden Zysten und gutartige Tumoren, wie zum Beispiel Fibrome, Fibroadenome und Lipome unterschieden, zu den bösartigen Läsionen zählen vor allem alle Arten der Mammakarzinome.

Die wichtigsten Kriterien zur Differenzierung sonographischer Herdbefunde in der Humanmedizin sind:

- ◆ Flüssigkeitsgefüllte Zysten: Sie besitzen scharfe, gut abgrenzbare Ränder, sind im Inneren echofrei und haben einen gut abgrenzbaren distalen Rand (BASSETT und KIMME-SMITH 1991). Laut OTTO (1993) weisen Zysten eine dorsale Schallverstärkung auf.
- ◆ Gutartige Tumoren: Diese zeigen nach COLE-BEUGLET et al. (1983) eine glatte Randkontur, eine homogene, meist echoarme Binnenstruktur mit gleichmäßiger Verteilung der Echos und eine nur mäßige Schallabschwächung distal des Tumors. OTTO (1993) erwähnt zusätzlich eine echodichte ventrale und dorsale bandförmige Zone im Randbereich des Herdbefundes.
- ◆ Bösartige Tumoren: Diese zeigen ein sehr polymorphes Bild (FRIEDRICH, 1980). Sie weisen im klassischen Fall uneinheitlich verteilte Binnenechos, eine unscharfe Berandung nach allen Seiten (Besenreiserausläufer, Tannenbaumphänomen) und einen distalen akustischen Schatten auf (COLE-BEUGLET et al. 1983, KOBAYASHI et al. 1974).

Manche bösartigen Tumore zeigen nach BASSETT und KIMME-SMITH (1991) allerdings auch eine distale Schallverstärkung oder keine distalen Echos. Von 33 untersuchten Mammakarzinomen zeigten 19 (57,6%) keine distalen Echos, 8 (24,2%) eine distale Verstärkung und 6 (18,2%) einen distalen Schatten.

FIELDS (1980) erklärt, daß die akustische Abschwächung distal von Mammatumoren qualitativ proportional zur Menge des Kollagens im Inneren des Tumors ist. Er stellte akustische Schatten bei Tumoren mit viel Kollagen, akustische Verstärkung bei Tumoren mit wenig oder keinem Kollagen und keine Veränderung bei Tumoren mit mittelmäßigem Kollagen fest.

Ein weiteres differentialdiagnostisches Problem ist, daß medulläre Karzinome im Ultraschallbild eher gutartige Merkmale aufweisen und daher schlecht von großen Fibroadenomen abgegrenzt werden können (COLE-BEUGLET und BEIQUÉ 1975, COLE-BEUGLET et al. 1983, BASSETT und KIMME-SMITH 1991).

Das szirrhöse Mammakarzinom ist im Ultraschallbild eine Sternfigur mit Tumorschatten und zahlreichen fibrotischen Ausläufern. In ca 10% der Fälle handelt es sich bei einem solchen sonographischen Bild allerdings um hyalinisierte strahlige Narben (FRIEDRICH 1980).

COLE-BEUGLET et al. (1983) ziehen daher das Fazit, daß alle im Ultraschall sichtbaren soliden Massen als möglicherweise bösartig angesehen werden sollten.

2.1.7. Sonographie in der Veterinärmedizin

2.1.7.1. Sonographie der Mammaleiste

Die Echographie der Mammaleiste kleiner Tiere ist von großer theoretischer wissenschaftlicher Bedeutung. Diese wird momentan höher geschätzt als die praktische Bedeutung, da der Tierarzt Mammatumoren ab einer gewissen Größe mittels Palpation erkennen kann, wobei die klinische Diagnose sehr unpräzise ist (FEDRIGO und CAPITANI 1985). Nach SCHMIDT et al. (1986) kann die Ultraschalluntersuchung der Mamma jedoch zusätzliche Aussagen über die Binnenstruktur liefern.

Als Indikation für die Mammasonographie werden von POULSEN NAUTRUP und TOBIAS (1999) in erster Linie die Verlaufsuntersuchung und die Therapiekontrolle gesehen, wenn eine direkte chirurgische Intervention nicht erforderlich ist oder nicht erfolgen kann.

Ultraschalluntersuchungen der Mamma und von Mammatumoren von Hund und Katze gibt es bisher nur vereinzelt. FEDRIGO und CAPITANI (1985) untersuchten einzelne Mammatumoren von Hund und Katze und versuchten, Kriterien für deren sonographische Klassifizierung zu erstellen. In einer Veröffentlichung von RABONI et al. (1985) wurden die verschiedenen Veränderungen und Tumoren der Mamma des Hundes dargestellt. Er hatte zuvor 7000 Ultraschallaufnahmen von Frauen mit Veränderungen der Mamma ausgewertet und diese mit sonographischen Bildern caniner Mammaveränderungen verglichen.

SCHMIDT et al. (1986) untersuchten die Mammaleisten von drei Hunden und einer Katze sonographisch, um zusätzliche Aussagen über die Binnenstruktur von vorliegenden Veränderungen des Mammagewebes zu gewinnen. Das gleiche Ziel verfolgte PYCZAK (1990), er unterzog die Mammaleisten von sieben weiblichen Hunden der Mammasonographie.

HAHN et al. (1990) untersuchten subcutane Neoplasien des Hundes sonographisch und mit Computertomographie, darunter fielen auch zwei Adenokarzinome der Mamma. MÄHLER et al. (1994) stellten die Mamma einer Katze mit fibroepithelialer Hyperplasie sonographisch dar.

Die Effizienz und die Möglichkeiten der Ultraschalltechnik, Neoplasien der Mamma zu bewerten, wurde von BULNES et al. (1998) an 19 Hündinnen mit palpierbaren Tumoren untersucht.

Zur Verlaufskontrolle einer Lasertherapie an Mammatumoren nahm SCHMITT (1998) an sieben Hündinnen eine Ultraschallmammographie vor und nach der Behandlung vor.

Bei POULSEN NAUTRUP und TOBIAS (1999) wurden die Mamma und Veränderungen des Mammagewebes von Hund und Katze sonographisch an Einzelbeispielen dargestellt.

2.1.7.2. Sonographische Herdbefunde der Mamma

Sonographie macht es möglich, Lage, Gestalt und Ausdehnung von Mammatumoren und ihr Verhältnis zum Umgebungsgewebe zu bestimmen. Eine Umfangsvermehrung kann ausgemessen werden, das Muster der Binnenechos und das Vorhandensein von Artefakten sind erkennbar (SCHMIDT et al. 1986, FEDRIGO und CAPITANI 1985, BULNES et al. 1998).

Mammatumoren lassen sich nach den sonographischen Charakteristika von Umfangsvermehrungen differenzieren. Eine Aussage über die Dignität kann nur bedingt gemacht werden (SCHMIDT et al. 1986), nach PYCZAK (1990) ist bislang keine Aussage über die Dignität möglich.

Die wichtigsten Kriterien zur Differenzierung sonographischer Herdbefunde sind hier zusammengestellt:

- ◆ Zysten stellen sich nach POULSEN NAUTRUP und TOBIAS (1999) rund, echofrei und gut abgegrenzt dar und zeigen laut RABONI et al. (1985) eine distale Schallverstärkung.
- ◆ Abszesse und Hämatome stellen sich ebenfalls gut abgegrenzt vom übrigen Gewebe dar, im Unterschied zu Zysten weisen sie allerdings kleine zarte Echos auf, die im flüssigen Inhalt verteilt sind (RABONI et al. 1985, BULNES et al. 1998).
- ◆ Gutartige Tumoren sind im Ultraschallbild rund oder oval, haben gleichmäßige Ränder und sind isoliert vom umgebenden Gewebe, sie zeigen homogene Binnenechos mit Randverstärkung. BULNES et al. (1998) stellten bei ihren

Untersuchungen fest, daß ein dorsaler Schallschatten zu 100 % fehlt, eine Schallverstärkung aber zu 100 % vorhanden ist. Demgegenüber stellten RABONI et al. (1985) fest, daß ein dorsaler Schallschatten auftreten kann, eine Schallverstärkung aber nie auftritt.

- ◆ Bösartige Tumoren sind von polymorpher Gestalt, besitzen ungleichmäßige Ränder und infiltrieren in das umgebende Gewebe. Sie zeigen heterogene Binnenechos und haben keine Randverstärkung. Es können sowohl Schallschatten als auch Schallverstärkungen auftreten (BULNES et al. 1998). Echoreiche herdförmige Verkalkungen mit anschließender Schallauslöschung sowie echofreie Räume durch Sekretansammlungen oder nekrotisches Gewebe kommen ebenfalls vor (POULSEN NAUTRUP und TOBIAS 1999).

2.2. Kanine Mammatumoren

2.2.1. Anatomie und Histologie der Milchdrüse des Hundes

Die beiden Gesäugeleisten des Hundes befinden sich beidseitig an der ventralen Bauchwand, sie werden in der Medianen durch den Sulcus intermammarius getrennt. Im allgemeinen sind beim Hund fünf Drüsenpaare vorhanden, jedoch können auch vier oder sogar sechs Paare vorkommen. Von kranial nach kaudal werden die Mammakomplexe in zwei thorakale, zwei abdominale und einen inguinalen Komplex eingeteilt. Sind nur vier Mammakomplexe vorhanden, wird der kraniale abdominale Mammakomplex als fehlend angenommen (WARNER 1976). Die Mammakomplexe des Rüden sind an ihrer unscheinbaren Papilla mammae erkennbar (HABERMEHL 1984, BUDRAS und FRICKE 1987).

Ein Mammakomplex besteht aus dem Corpus mammae (Drüsenkörper) und der Papilla mammae (Zitze). Die Milchdrüse besteht aus Epithelzellen, die sich zu Alveolen zusammenschließen, welche netzartig von Myoepithelzellen umgeben werden, daran schließt sich eine Basalmembran an. Zwischen den Alveolen liegt ein wenig lockeres Bindegewebe, welches das Parenchym der Milchdrüse in Lobuli (Läppchen) unterteilt. Die interlobulären Ausführungsgänge der Milchdrüse (Ductus lactiferi, Milchgänge) vereinigen sich zu größeren Gängen, die schließlich in die Milchzysterne (Sinus lactifer) münden. Hieran schließen sich die Ducti lactiferi (Milchsammelgänge) an, die in 16 bis 20 Ducti papillari mit ihren Ostia papillaria

direkt auf der Zitzenoberfläche münden (HABERMEHL 1984, MOSIMANN und KOHLER 1990).

Die Milchdrüse ist eine zusammengesetzte, modifizierte, apokrine Hautdrüse, ihr Aufbau ist tubuloalveolär. Das Drüsenepithel besteht aus einschichtigem, ungefähr kubischem Epithel, das die Alveolenwand bildet. Im Stadium der Milchspeicherung erscheint das Epithel abgeplattet und kurz nach dem Milchentzug auch leicht hochprismatisch (HABERMEHL 1984, MOSIMANN und KOHLER 1990, EVANS 1993, LIEBICH 1993, SINOWATZ 1998).

2.2.2. Mammatumoren des Hundes

Kanine Mammatumoren wurden als Modell für den Brustkrebs des Menschen genutzt (SCHNEIDER 1970, STRANDBERG und GOODMAN 1974). Dieses ist aufgrund der pathohistologischen und pathogenetischen Unterschiede inzwischen nicht mehr gebräuchlich.

Die Hündin besitzt im allgemeinen fünf Paare von Mammakomplexen, welche einzeln oder zu mehreren eine oder mehrere Veränderungen entwickeln können. In jeder Mammaleiste können Tumoren unterschiedlicher Dignität nebeneinander lokalisiert sein, die von einer Reihe proliferativer Veränderungen begleitet werden können (BRODEY et al. 1983). Bis zu 72 % der erkrankten Hündinnen haben in beiden Gesäugeleiten Tumoren (GUTBERLET et al. 1998).

Mammatumoren treten selten auch bei männlichen Hunden auf. Bezugnehmend auf die Anzahl aller Mammatumoren beim Hund, liegt die Erkrankungshäufigkeit des Rüden zwischen 0,3 % und 1,7 % (JABARA 1969, MITCHELL et al. 1974, FERGUSON 1985, SIMON et al. 1996). BRODEY et al. (1983) fanden Mammatumoren des Rüden häufig vergesellschaftet mit Hodentumoren.

2.2.3. Primäre Multiplizität

OS und OLDENKAMP (1981) stellten fest, daß sich bereits innerhalb von 12 Monaten nach der chirurgischen Entfernung verdächtiger Knoten aus der Mammaleiste bei demselben Hund neue Knoten gebildet haben.

Viele Autoren berichten, daß sich bei ein und demselben Hund häufig einzelne, verschieden große Knoten in der Mammaleiste bilden. Diese multiplen Knoten werden meistens als Tumoren identifiziert und treten häufig sogar bilateral auf

(JABARA 1960b, CARDIFF et al. 1977, GILES et al. 1978, FANTON und WITHROW 1981, WILSON 1981, MANN 1984). Nach ARNICKE (1999) tritt multiples Wachstum von Mammatumoren weitaus häufiger auf als solitäres Wachstum von Mammatumoren. Sie können gleichzeitig oder zu verschiedenen Zeiten diagnostiziert werden (FOWLER et al. 1974).

Bei Untersuchungen des Umgebungsgewebes von klinisch beobachteten Tumoren wurden häufig weitere kleinere Tumoren und frühe Tumorstadien des Mammaparenchyms festgestellt (ALLEN und MAHAFFEY 1989, GUTBERLET et al. 1998). Fast stets handelt es sich dabei um primäre Tumoren. Wiederholt wurde von NIEBERLE (1933) beobachtet, daß in der Mammaleiste des Hundes gleichzeitig mehrere Geschwülste im Sinne einer primären Multiplizität vorkommen. FRYE et al. (1967) versuchten, Kriterien für primär multiple Tumoren aufzustellen. Sie sollten histopathologisch unterschiedlich und keine Metastasen von anderen Tumoren sein.

Auch nach GUTBERLET et al. (1998) spielt beim Hund die primäre Multiplizität der Mammatumoren, insbesondere der epithelialen, eine große Rolle. Jegliches nach einer Operation verbliebenes Mammagewebe kann potentiell zu erneuter Tumorbildung in der Mamma führen, ohne daß es sich um Rezidive handelt.

2.2.4. Epidemiologie

Der Hund weist von allen Säugetieren die höchste Inzidenz für Mammatumoren auf (MANN 1984). WALTER und SCHWEGLER (1992) reihen die Neoplasien der Mamma an zweiter Position nach den Tumoren des hämatopoetischen Systems ein. Nach FIEDLER und BRODEY (1967b) machen Mammatumoren 25 % aller kaninen Tumoren aus. Sie sind die häufigste Tumorerkrankung der Hündin, die Angaben schwanken zwischen 25% (ANDERSON und JARRETT 1966), 42 % (BRODEY et al. 1983) und 52 % (BOSTOCK 1975, ALLEN und MAHAFFEY 1989, WITHROW und MAC EVEN 1996). Im Vergleich dazu machen Mammatumoren bei der Frau ca 27 % aller Neoplasien aus (BRODEY et al. 1983).

Kanine Mammatumoren treten selten vor dem 5. Lebensjahr auf, die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter (ANDERSON und JARRETT 1966, FERGUSON 1985, MOULTON 1990, ETTINGER 1993). Die Erkrankungshäufigkeit ist im Alter von 10 - 11 Jahren am höchsten (FIEDLER und BRODEY 1967b, FANTON und WITHROW 1981, BRODEY et al. 1983, FRESE et al. 1989, ELSE und HANNANT 1979).

Eine Rassedisposition für Mammatumoren ist nicht deutlich, jedoch lassen sich aus verschiedenen Studien Tendenzen ableiten. Danach sind eher die kleinen Rassen als die Riesenrassen betroffen, besonders Dackel, Pudel, Labrador, Terrier, Schäferhund und Cockerspaniel (ELSE und HANNANT 1979, KURZMANN und GILBERTSON 1986, GOTTWALD 1998). Das Erkrankungsrisiko ist nach BRODEY et al. (1983) bei reinrassigen Hunden größer als bei Mischlingen.

2.2.5. Ätiologie

Die Gründe für das Auftreten von Mammatumoren wurden noch nicht komplett aufgedeckt, doch hormonelle, virale, genetische und ernährungsbedingte Einflüsse wurden diskutiert (MANN 1984). Die Theorie für die Tumorentstehung geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus, mit diversen fördernden und genetischen Einflüssen in verschiedenen Stufen (MORRIS et al. 1998).

Es sprechen einige Indizien dafür, daß Karzinome aus Alveolarzellen entstehen, welche einer praekancerösen Änderung unterzogen wurden. Ebenso können sie aber auch de novo ohne vorherige praekanceröse Änderung entstehen (MOULTON et al. 1986)

Eine bedeutsame Rolle bei der Tumorentstehung spielen offenbar endokrine Hormone. Diese Annahme basiert auf dem beobachteten schützenden Effekt der Ovariectomie und dem verstärkenden Effekt durch wiederholte Östrogen- oder Progesterongabe (MISDORP 1991, MORRIS et al. 1998).

Hündinnen, die vor dem ersten Östrus kastriert wurden, haben ein etwa 0,5 %iges Risiko an Mammatumoren zu erkranken. Nach dem ersten Östrus steigt das Risiko auf 8% und nach dem zweiten und weiteren Östren vor dem Kastrieren steigt das Risiko auf 26 %. Bei einer Kastration im Alter von 2,5 Jahren besteht kein unterschiedliches Tumorrisiko zu nicht kastrierten Hündinnen (PRIESTER 1979, FANTON und WITHROW 1981, BRODEY et al. 1983, MAC EVEN und WITHROW 1989, MOULTON 1990, ARNOLD 1994). LIEBERMAN (1993) sieht die Vorteile von

frühzeitig kastrierten Patienten in einer längeren Lebenserwartung durch ein reduziertes Risiko für den Erwerb von Mammatumoren und Pyometren.

Nach ANDERSON und JARRETT (1966) kommt es nach Kastration oder Testosterongabe zur zeitweisen Rückbildung von Mammatumoren. JABARA (1960a) und YAMAGAMI et al. (1996) hingegen stellten fest, daß eine Rückbildung vorhandener Mammatumoren durch eine Ovariectomie nicht zu erreichen ist. Ihrer Meinung nach bildet sich nach einer Kastration nur das hyperplastische Gewebe rund um die Tumoren zurück und nicht der Tumor selbst.

2.2.6. Lokalisation der Tumoren

Von allen Drüsenkomplexen sind die inguinalen am häufigsten von Tumoren betroffen (HUGGINS und MOULDER 1944, FERGUSON 1985). Ca. 66% der Mammatumoren befinden sich in dem 4. und 5. Drüsenkomplex, wahrscheinlich infolge des höheren Volumens an Drüsengewebe in den kaudalen Drüsen (MAC EVEN und WITHROW 1989). ZANINOVIC und SIMCIC (1994) stellten fest, daß die kranial gelegenen Tumoren meist kleiner sind und eine größere Anzahl benignen und nicht neoplastischer Läsionen beinhalten.

Die prozentuale Beteiligung einzelner Mammakomplexe schwankt in der Literatur jedoch erheblich:

- | | |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1. Kranialer thorakaler Komplex: | 3,0 % - 14,0 % |
| 2. Kaudaler thorakaler Komplex: | 7,0 % - 15,6 % |
| 3. Kranialer abdominaler Komplex: | 2,0 % - 20,0 % |
| 4. Kaudaler abdominaler Komplex: | 4,0 % - 32,7 % |
| 5. Inguinaler Komplex: | 17,8 % - 41,0 % |
| • Multiple Tumoren: | 18,8 % - 37,0 % |

(Nach ESKENS 1983)

2.2.7. Klassifikation und Morphologie

Mammatumoren treten in vielen verschiedenen morphologischen und histologischen Erscheinungsformen auf (BOSTOCK und OWEN 1976). Sogar histologisch können unterschiedliche Diagnosen bei demselben Tumor gestellt werden. Ein Grund für

Vergleichsschwierigkeiten besteht darin, daß es von verschiedenen Autoren unterschiedliche Klassifizierungssysteme für Mammatumoren gibt (DAHME und WEISS 1958, JABARA 1960b, MISDORP 1964, ELSE und HANNANT 1979, GILBERTSON et al. 1983). Die verschiedenen Einteilungsvorschläge sind nicht allgemein anerkannt und aufgrund der histologischen Variabilität der Mammatumoren entstanden. Daraus resultiert die Unmöglichkeit direkter Vergleiche zwischen verschiedenen Tumorstatistiken.

Die Basis der histogenetischen Einteilung von Tumoren ist die Herkunft aus ihrem Keimblatt. Nach der World Health Organisation (HAMPE und MISDORP 1974) werden Mammatumoren in drei große histogenetisch unterschiedliche Gruppen eingeteilt. So kann das Tumorgewebe epithelialen oder mesenchymalen Ursprungs sein, auch Kombinationen hieraus sind möglich und werden als Mischtumoren bezeichnet. Dieser Klassifizierungsvorschlag der WHO beruht auf den Untersuchungen von MISDORP et al. (1971, 1972, 1973).

Die epithelialen Anteile des Mammagewebes werden in Drüsenepithel und Myoepithel unterteilt. In den mesenchymalen Anteilen können alle mesenchymalen Differenzierungsrichtungen (Bindegewebe, Knorpel, Knochen, Fettgewebe) einzeln oder gemeinsam vertreten sein (WALTER et al. 1997).

Von der Mehrzahl der Autoren werden Tumoren aus epithelialen und myoepithelialen Anteilen als Mischtumoren bezeichnet, wobei benigne und maligne Formen unterschieden werden (FOWLER et al. 1974).

Die WHO – Klassifikation (HAMPE und MISDORP 1974) benutzt eine andere Definition. Benigne Mischtumoren sind Neoplasien, die neben epithelialen Elementen Knorpel, Knochen und Fettgewebe enthalten, wobei die letztgenannten Anteile nicht vorherrschend sein dürfen. Maligne Mischtumoren bestehen aus malignen, epithelialen Elementen, also Drüsenepithel- und / oder Myoepithelzellen, und Zellen des Umgebungsgewebes (im breiteren Sinne).

Bei Proliferation von Myoepithel, das begleitend zu neoplastischem Drüsenepithel vorliegt und keine eigenen neoplastischen Kriterien aufweist, wird der Tumor als Adenom bzw Adenokarzinom bezeichnet. Die nichtneoplastische Beteiligung von Myoepithel oder Stroma, das begleitend zu neoplastischem Drüsenepithel vorliegt, wird nur zusätzlich erwähnt. Komplexe Tumoren liegen bei neoplastischer Proliferation von sowohl Drüsen- als auch Myoepithel vor. Sind sowohl Drüsen- als

auch Myoepithel benigne entartet, werden Tumoren als komplexe Adenome bezeichnet. Weisen sowohl Drüsen- als auch Myoepithel Malignitätskriterien wie Metastasen, infiltratives Wachstum, Kapseleinbrüche oder anderes auf, liegt ein komplexes Karzinom vor (WALTER et al. 1997, GUTBERLET et al. 1998).

Eine Besonderheit der Mammatumoren des Hundes besteht in der überaus häufigen Beteiligung myoepithelialer Zellen an den neoplastischen Proliferationen (PULLEY 1973, MISDORP et al. 1973, SANDERSLEBEN 1976, WENDT et al. 1994). Diese sind in den Mammatumoren anderer Haustiere und des Menschen nur selten anzutreffen.

2.2.8. Klassifikationsschema Mammatumoren (Einteilungsmöglichkeit)

Die Schwierigkeiten der Mammatumorstatistik sind zum großen Teil in der Vielfalt der benutzten Nomenklaturen begründet. Die prozentuale Häufigkeit maligner Mammatumoren schwankt bei verschiedenen Untersuchungen zwischen 26,6% und 71,8% (ESKENS 1983)

Es wurde daher von GUTBERLET (1994) eine Überarbeitung der WHO-Klassifikation vorgelegt, die von GUTBERLET et al. (1998) weiter modifiziert wurde (s. S. 18)

Histologische Einteilung der Mammatumoren (GUTBERLET et al. 1998)

<u>benigne Tumoren</u>	<u>maligne Tumoren</u>
<u>epithelial</u>	
Adenom (Drüsengewebe)	Adenokarzinom (Drüsengewebe)
komplexes Adenom (Drüsen- und Myoepithel benigne)	komplexes Karzinom (Drüsen- und Myoepithel maligne)
Myoepitheliom	malignes Myoepitheliom, Myoepithelkarzinom
	solides Karzinom
	Spindelzellkarzinom
	Anaplastisches Karzinom
<u>mesenchymal</u>	
Fibrom, Osteom, Chondrom	Fibro-, Osteo-, Chondrosarkom
Kombinationen	kombinierte Sarkome
Lymphom	Lymphosarkom
Lipom	Liposarkom
Mastozytom, potentiell maligne	Mastzellensarkom
<u>epithelial und mesenchymal</u>	
benigner Misch tumor (beide Anteile benigne)	Karzinom, maligner Misch tumor (beide Anteile maligne)
	Kombination von malignen und benigen Tumoren
	unklassifizierte Tumoren