

1.	EINLEITUNG	1
2.	LITERATURÜBERSICHT	4
2.1.	Allgemeines zur Milchdrüse	4
2.2.	Anatomie	5
2.3.	Histologie	6
2.4.	Pre- und postnatale Entwicklung und zyklusbedingte Veränderungen der Milchdrüse des weiblichen Hundes	7
2.5.	Canine Mammatumoren	11
2.5.1.	Epidemiologie	11
2.5.1.1.	Prävalenz-Dignität	11
2.5.1.2.	Alter	12
2.5.1.3.	Geschlecht	13
2.5.1.4.	Rassedisposition	13
2.5.1.5.	Ätiologie	14
2.5.1.	Klinisches Bild	17
2.5.2.	Diagnostik und Prognose	19
2.5.3.	Klassifikation der caninen Mammatumoren	23
2.6.	Maligne Tumoren der caninen Mamma	26
2.6.1.	Nicht infiltrierendes (in situ) Karzinom	26
2.6.2.	Komplexes Karzinom	27
2.6.3.	Einfaches Karzinom	27
2.6.3.1.	Tubulopapilläres Karzinom	28
2.6.3.1.	Solides Karzinom	28
2.6.3.2.	Anaplastisches Karzinom	28
2.6.4.	Spezielle Karzinomtypen	28
2.6.4.1.	Spindelzellkarzinom	29
2.6.4.2.	Platteneithelkarzinom	29
2.6.5.	Sarkome	29
2.6.6.	Karzinom oder Sarkom im benignen Tumor	30
2.6.7.	Karzinom oder Sarkom im benignen Tumor	30
2.7.	Adenome der caninen Mamma	30
2.7.1.	Einfaches Adenom	30
2.7.2.	Komplexes Adenom	31
2.7.3.	Basaloides Adenom	31
2.8.	Duktale und lobuläre Hyperplasien der caninen Mamma	35
2.8.1.	Duktale Hyperplasien	36
2.8.2.	Lobuläre Hyperplasien	36
2.8.2.1.	Epitheliale Hyperplasie	36
2.8.2.2.	Adenosis	36
2.9.	Histologische Grundlagen für die Immunhistochemie der Antikörper LP34, AE1, CK14 und HHF 35	37
2.9.1.	Intermediärfilamente	38
2.9.1.1.	Zytokeratine	39
2.9.1.2.	Zytokeratine beim Hund	40
2.9.1.2.	Mikrofilamente	40

2.10.	Molekularbiologische Grundlagen für die Immunhistochemie des Antikörpers	
	Anti-Human p63 Protein	41
2.11.	Zytokeratine der Mamma	42
2.12.	Die Myoepithelzelle der Mamma und ihre Nachweismöglichkeiten	43
2.12.1.	Die Myoepithelzelle	44
2.12.2.	Myoepitheliale Marker in der Immunhistochemie	45
2.13.	Stamm- bzw. Vorläuferzellen des Mammaparenchyms	48
2.14.	Basalzelltumoren, Basalzellkarzinome, basosquamöse	
	Karzinome und Trichoblastome des Hundes	50
2.14.1.	Auszug aus der WHO-Klassifikation der epithelialen und melanotischen Tumoren der Haut	52
2.14.2.	Erläuterungen zur Klassifikation	53
2.14.2.1 .	Epitheliale Tumoren ohne squamöse oder adnexale Differenzierung	53
2.14.2.1.1.	Basalzelltumor	54
2.14.2.1.2.	Basalzellkarzinom	54
2.14.2.2.	Tumoren der Epidermis	54
2.14.2.2.1.	Basosquamöses Karzinom	54
2.14.2.3.	Trichoblastome	55
2.14.2.3.1.	Bandartiger Typ	55
2.14.2.3.2.	Trabekulärer Typ	55
2.14.2.3.3.	Granularzelltyp	56
2.14.2.3.4.	Spindelzelltyp	56
2.15.	Antigenmaskierung infolge der Gewebefixierung und ihrer Paraffineinbettung	56
2.16.	Antigendemaskierung durch Vorbehandlung	57
2.17.	Immunhistochemische Färbemethoden	58
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	60
3.1.	MATERIAL	60
3.1.1.	Patientengut	60
3.1.1.1.	Übersicht der E- und S- Fälle	60
3.1.2.	Testgewebe	61
3.1.3.	Reagenzien, Geräte und Materialien	62
3.1.3.1.	Antikörper	62
3.1.3.1.1.	Zytokeratinantikörper	62
3.1.3.1.2.	Mikrofilamentmarker	62
3.1.3.1.3.	Zellkernmarker	63
3.1.3.2.	Technische Geräte und Reagenzien	63
3.2.	METHODIK	64
3.2.1.	Herstellungsverfahren der benötigten Reagenzien	64
3.2.2.	Schnittanfertigung	67
3.2.2.1.	Gewebeaufbereitung	67
3.2.2.2.	Herstellung der Paraffinschnitte	68
3.2.3.	Die routinemäßige HE – Färbung	68
3.2.4.	PAS-Färbung	69
3.2.5.	Immunhistochemische Aufbereitung	70
3.2.5.1.	Vorversuche	70

3.2.5.2.	Hauptversuche.....	71
3.2.5.3.	Überblick der Antigendemaskierungsverfahren.....	72
3.2.5.4.	Färbeprotokolle der Immunhistochemie.....	73
3.2.5.4.1.	Färbeprotokoll für die Antikörper LP34, AE1, CK14 und HHF35.....	73
3.2.5.4.2.	Färbeprotokoll für den Kernproteinmarker p63.....	74
3.2.5.5.	Kontrollen.....	75
3.2.5.5.1.	Positivkontrolle.....	76
3.2.5.5.2.	Negativkontrolle.....	76
3.2.6.	Auswertungskriterien und - methodik.....	76
3.2.6.1.	Auswertung der Untersuchungen bezüglich der Immunreaktivität des Anti-Human p63-Proteins im caninen dermalen und mammären Gewebe.....	76
3.2.6.2.	Auswertung der Untersuchungen an den mammären basaloiden Gewebeveränderungen.....	76
3.2.6.2.1.	Beurteilung der HE-Färbung.....	76
3.2.6.2.2.	Beurteilung der PAS - (= Periodic Acid-Schiff) Färbung.....	77
3.2.6.2.3.	Beurteilung der immunhistochemischen Färbereaktionen.....	77
3.2.6.2.4.	Vergleichende Darstellung der Myoepithel-/Basalzellmarker und erzielte Resultate bzw. erweiterte diagnostische Möglichkeiten durch den Einsatz dieser Marker.....	79
3.2.6.2.5.	Gegenüberstellung der Diagnostik mittels HE- und immunhistochemischen Färbungen.....	79
3.2.6.2.6.	Bedeutung der immunhistochemischen Befunde für die Klassifizierung der basaloiden mammären Gewebeveränderungen und Empfehlungen zur Erweiterung der WHO-Klassifikation.....	79
3.2.6.3.	Auswertung der Untersuchungen an den zugehörigen Lymphknoten.....	79
3.2.6.4.	Auswertung der Untersuchungen an den ursprünglich nach WEISS und FRESE (1974) als Basalzelltumoren klassifizierten Neoplasien.....	80
3.2.6.5.	Auswertung der immunhistochemischen Färbungen caniner Haut mittels des Antikörpers AE1.....	80
3.3.	ERGEBNISSE	
3.3.1.	Ergebnisse der Vorversuche der immunhistochemischen Färbungen und die Beurteilung der verwendeten Positiv- und Negativkontrollen.....	81
3.3.1.1.	Ergebnisse der Vorversuche der immunhistochemischen Färbungen.....	81
3.3.1.2.	Beurteilung der verwendeten Positiv- und Negativkontrollen.....	81
Abschnitt I		
3.3.2.	Untersuchungsergebnisse des Testes mit dem Anti-Human p63 Proteins im Hinblick auf seine Eignung im caninem Gewebe.....	82
3.3.2.1.	HE-Färbung.....	82
3.3.2.2.	Immunhistologische Ergebnisse.....	82
3.3.2.2.1.	Immunhistochemische Befunde der p63 Färbungen an caniner Haut.....	82
3.3.2.2.2.	Immunhistochemische Befunde der p63 Färbungen an caninem pathologisch unveränderten Mammagewebe.....	82
3.3.2.2.3.	Zusammenfassende Beurteilung der immunhistochemischen Färberegebnisse des humanen Antikörpers p63 im untersuchten caninem Gewebe.....	83
Abschnitt II		
3.3.3.	Ergebnisse der Untersuchungen an den basaloiden Neoplasien und Proliferationen im Mammaparenchym der Hündin.....	83
3.3.3.1.	Nationale.....	83
3.3.3.1.1.	Altersverteilung.....	83
3.3.3.1.2.	Geschlechtsverteilung.....	83

3.3.3.1.3.	Rasseverteilung.....	83
3.3.3.2.	HE-Diagnostik.....	84
3.3.3.2.1.	HE-Diagnostik der basaloiden Gewebeveränderungen.....	84
3.3.3.2.1.1.	Ermittlung der histomorphologischen Erscheinungsbilder.....	84
3.3.3.2.1.2.	Klassifizierung der basaloiden mammären Gewebeveränderungen.....	94
3.3.3.2.2.	HE-Diagnostik der gesamten Gewebeprobe.....	95
3.3.3.3.	Beurteilung der PAS-Färbung.....	97
3.3.3.4.	Beurteilung der immunhistochemisch gefärbten Gewebeprobe.....	98
3.3.3.4.1.	Befunde der mit dem Antikörper AE1 gefärbten Gewebeprobe.....	98
3.3.3.4.2.	Befunde der mit dem Antikörper LP34 gefärbten Gewebeprobe.....	99
3.3.3.4.3.	Befunde der mit dem Antikörper CK14 gefärbten Gewebeprobe.....	100
3.3.3.4.4.	Befunde der mit dem Kernproteinmarker p63 gefärbten Gewebeprobe.....	102
3.3.3.4.5.	Befunde der mit dem Antikörper HHF35 gefärbten Gewebeprobe.....	105
3.3.3.5.	Vergleichende Darstellung der immunhistologischen Befunde der Basal-/ Myoepithelzell-Marker: CK14, p63 und HHF35.....	106
3.3.3.6.	Durch den Einsatz der Basal-/Myoepithelzell-Marker erzielte Ergebnisse.....	107
3.3.3.6.1.	Morphologische Darstellung der Basal-/Myoepithelzellen.....	107
3.3.3.6.2.	Befundung einer Hyper- bzw. Neoplasie der basalen/myoepithelialen- Zellen mit basaloider Zellmorphologie.....	107
3.3.3.6.3.	Beurteilung von Myoepithelschichten an mammären Gewebeveränderungen.....	108
3.3.3.6.4.	Beurteilung des Phänomens der Neoexpression in mammären Veränderungen.....	108
3.3.3.7.	Befundung aller immunhistochemisch gefärbten Gewebeprobe im Vergleich zur HE-Färbung.....	108
3.3.3.8.	Bedeutung der Resultate für die WHO-Klassifizierung.....	112
3.3.4.	Ergebnisse der untersuchten zugehörigen Lymphknoten.....	114
3.3.4.1.	Befundung der Lymphknoten in der HE-Färbung.....	114
3.3.4.2.	Immunhistologische Befunde der Lymphknoten.....	114
3.3.4.3.	Vergleich der Befundung in der HE- und der immunhistologischen Färbung.....	114
Abschnitt III		
3.3.5.	Ergebnisse der Untersuchungen an den nach WEISS und FRESE (1974) als Basalzelltumoren befundeten Neoplasien.....	115
3.3.5.1.	Befundung in der HE-Färbung.....	115
3.3.5.2.	Immunhistochemische Befunde der p63 Färbung.....	116
3.3.5.3.	Bedeutung der immunhistochemischen Befunde.....	116
3.3.6.	Ergebnisse der Anfärbungen der caninen Haut mittels des Antikörpers AE1.....	117
3.3.7.	Bildteil.....	118
4.	DISKUSSION.....	131
4.1.	Antigendarstellung.....	131
4.2.	Das Anti- Human p63 Protein und seine Immunreaktivität im caninen Gewebe.....	132
4.2.1.	Beurteilung der immunhistochemisch gefärbten Gewebeprobe des caninen pathologisch nicht veränderten Mammaparenchyms.....	132
4.2.2.	Beurteilung der immunhistochemisch gefärbten Gewebeprobe der caninen Haut.....	132
4.2.3.	Abschließende Bewertung und Ausblick.....	132

4.3.	Diskussion der Untersuchungen an den mammären basaloiden Gewebeveränderungen	134
4.3.1.	Rasse-, Alters- und Geschlechtsverteilung.....	134
4.3.2.	Bewertung der in den immunhistochemischen Untersuchungen der basaloiden mammären Gewebeveränderungen eingesetzten Antikörper.....	135
4.3.2.1.	Die Zytokeratinmarker AE1 und LP34.....	135
4.3.2.2.	Die Basal-/Myoepithelzellmarker: CK 14, HHF35 und p63.....	136
4.3.2.3.	Grenzen der Immunhistochemie.....	139
4.3.3.	Bewertung der PAS-Färbung und Einschränkungen in ihrer diagnostischen Aussagekraft.....	140
4.3.4.	Fallbesprechung unter Berücksichtigung der in der HE-Färbung, PAS und den Immunfärbungen erhobenen Befunde.....	141
4.3.4.1.	Benigne Tumoren basaloider Morphologie.....	141
4.3.4.1.1.	Basaloide Adenome.....	141
4.3.4.1.2.	Einfaches Adenom.....	144
4.3.4.2.	Maligne Tumoren basaloider Morphologie.....	146
4.3.4.2.1.	Nicht infiltrierendes (in situ) Karzinom.....	146
4.3.4.2.2.	Tubulopapilläre Karzinome.....	147
4.3.4.2.3.	Solides Karzinom.....	148
4.3.4.2.4.	Squamöse Karzinome (Plattenepithelkarzinome).....	149
4.3.4.3.	Mammäre Hyperplasien basaloider Morphologie.....	150
4.3.4.4.	Grenzfälle.....	151
4.3.4.5.	Abschließende Bewertung und Ausblicke.....	153
4.4.	Diskussion zur Bedeutung der immunhistochemischen Ergebnisse an den als Trichoblastome reklassifizierten Basalzelltumoren	158
4.4.1.	Diagnostik in der HE-Färbung.....	159
4.4.2.	Bewertung der immunhistochemischen Ergebnisse.....	159
4.4.3.	Abschließende Bewertung und Ausblick.....	163
5.	Zusammenfassung	165
6.	Summary	170
7.	Literaturverzeichnis	175
8.	Anhang	211
8.1.	Einzelfallauswertung der AE1 Färbungen an den basaloiden mammären Gewebeveränderungen	211
8.1.1.	Darstellung der Befunde der AE1-Färbung an den <i>solitär</i> vorkommenden basaloiden Proliferationen und Neoplasien.....	211
8.1.2.	Darstellung der Befunde der AE1 Färbung an den <i>multipel</i> vorkommenden basaloiden Proliferationen und Neoplasien.....	211
8.2.	Einzelfallauswertung der LP34 -Färbungen an den basaloiden mammären Gewebeveränderungen	212
8.2.1.	Darstellung der Befunde der LP34-Färbung an den <i>solitär</i> vorkommenden basaloiden Proliferationen und Neoplasien.....	212
8.2.2.	Darstellung der Befunde der LP34-Färbung an den <i>multipel</i> vorkommenden basaloiden Proliferationen und Neoplasien.....	213
8.2.3.	Zusammenfassende Darstellung der vorkommenden Intensitäten in der Anfärbung durch den Antikörper LP34.....	214

8.3.	Einzelfallauswertung der CK14-Färbungen an den basaloiden mammären Gewebeeränderungen	215
8.3.1.	Darstellung der Befunde der CK14 Färbung an den <i>solitär</i> vorkommenden basaloiden Proliferationen und Neoplasien.....	215
8.3.2.	Darstellung der Befunde der CK 14- Färbung an den <i>multipel</i> vorkommenden basaloiden Proliferationen und Neoplasien.....	217
8.3.3.	Zusammenfassende Darstellung der vorkommenden Intensitäten in der Anfärbung durch den Antikörper CK14.....	218
8.4.	Einzelfallauswertung der p63-Färbungen an den basaloiden mammären Gewebeeränderungen	219
8.4.1.	Darstellung der Befunde der p63-Färbung an den <i>solitär</i> vorkommenden basaloiden Proliferationen und Neoplasien	219
8.4.2.	Darstellung der Befunde der p 63-Färbungen an den <i>multipel</i> vorkommenden basaloiden Proliferationen und Neoplasien	221
8.4.3.	Zusammenfassende Darstellung der vorkommenden Intensitäten in der Anfärbung durch den Antikörper p63.....	223
8.5.	Einzelfallauswertung der HHF35-Färbungen an den basaloiden mammären Gewebeeränderungen	223
8.5.1.	Übersicht der Immunreaktivität der Myoepithel- / Basalzellen, keratinisierten Zellen und Myofibroblasten mit dem Antikörper HHF35.....	223
8.5.1.1.	Befunde an den <i>solitär</i> Vorkommenden basaloiden Proliferationen und Neoplasien	223
8.5.1.2.	Befunde an den <i>multiple</i> vorkommenden basaloiden Proliferationen und Neoplasien.....	224
8.5.2.	Einzelbefunde der mit HHF35 positive Reaktion zeigenden Gewebeprobe.....	224
8.5.2.1.	Befunde an den <i>solitär</i> Vorkommenden basaloiden Proliferationen und Neoplasien	224
8.5.2.2.	Befunde an den <i>multiple</i> vorkommenden basaloiden Proliferationen und Neoplasien	224
8.6.	Immunhistochemische Befunde der p63-Färbungen an den nach WEISS und FRESE (1974) befundeten Basalzelltumoren	225
8.6.1.	Zusammenfassende Darstellung der vorkommenden Intensitäten in der Anfärbung durch den Antikörper p63.....	225
8.7.	Ergebnisse der Anfärbungen der caninen Haut mittels des Antikörpers AE1	226
8.7.1.	Einzelbefunde der Auswertung der Anfärbbarkeit caniner Haut mit ihren Hautorganen mit dem Antikörper AE1.....	226
8.7.2.	Zusammenfassende Darstellung der vorkommenden Intensitäten in der Anfärbung der Epidermis durch den Antikörper AE1	227