

**Aus dem Institut für Tierpathologie  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin**

**Untersuchungen zur pathologisch-anatomischen und  
histopathologischen Diagnostik von Umfangsvermehrungen  
in Zervix und Uterus weiblicher Meerschweinchen (*Cavia porcellus*)  
und eines weiblichen Kaninchens (*Oryctolagus cuniculus*)**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Veterinärmedizin  
an der  
Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von  
Claudia Laik-Schandelmaier  
Tierärztin aus Triberg**

**Berlin 2018  
Journal-Nr.: 4049**







Aus dem Institut für Tierpathologie  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

**Untersuchungen zur pathologisch-anatomischen und  
histopathologischen Diagnostik von Umfangsvermehrungen  
in Zervix und Uterus weiblicher Meerschweinchen (*Cavia porcellus*)  
und eines weiblichen Kaninchens (*Oryctolagus cuniculus*)**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Veterinärmedizin  
an der  
Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Claudia Laik-Schandelmaier  
Tierärztin aus Triberg

Berlin 2018

Journal-Nr.: 4049

Gedruckt mit Genehmigung  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Robert Klopffleisch
Zweite Gutachterin:	PD Dr. Heike Aupperle-Lellbach
Dritte Gutachterin:	PD Dr. Kerstin Müller

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

guineapigs, Oryctolagus cuniculus, tumors, neoplasms, histology

Tag der Promotion: 29.05.2018

Angefertigt bei Laboklin GmbH & Co. KG, Bad Kissingen

**Für Jonathan und Werner**





# **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	1
<b>2</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT</b> .....	2
2.1	Anatomie des Uterus von kleinen Heimsäugetieren .....	2
2.2	Physiologie des weiblichen Genitale von kleinen Heimsäugetieren.....	2
2.3	Noduläre Veränderungen in Zervix und Uterus von kleinen Heimsäugetieren ..	4
2.3.1	Polypen .....	4
2.3.2	Epitheliale Umfangsvermehrungen .....	5
2.3.2.1	Nicht-tumorös .....	5
2.3.2.2	Tumorös, benigne .....	7
2.3.2.3	Tumorös, maligne .....	7
2.3.3	Mesenchymale Tumoren.....	11
2.3.3.1	Tumoren der glatten Muskulatur .....	11
2.3.4	Deziduom/fokale Dezidualisierung/Deziduosarkom .....	13
2.3.5	Epithelial-mesenchymale Mischtumoren.....	15
<b>3</b>	<b>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</b> .....	18
3.1	Ziele und Fragestellungen der durchgeführten Untersuchungen .....	18
3.2	Zusammenstellung der eigenen Publikationen.....	19
3.2.1	Studie 1: Spontaneously arising tumours and tumour-like lesions of the cervix and uterus in 83 pet guinea pigs ( <i>Cavia porcellus</i> ).....	20
3.2.2	Studie 2: Maligner Müllerscher Misch tumor – ein ungewöhnlicher Uterustumor bei einem Kaninchen ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> ).....	34
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	41
4.1	Untersuchungsgut, Klassifikationsschemata und Limitationen .....	41
4.2	Erkenntnisse zum Vorkommen nodulärer Umfangsvermehrungen in Zervix und Uterus bei Meerschweinchen.....	43
4.3	Besonderheiten eines malignen Müllerschen Misch tumors bei einem Kaninchen.....	51
4.4	Schlussfolgerungen und Ausblick .....	53
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	55
<b>6</b>	<b>SUMMARY</b> .....	57
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	59
<b>8</b>	<b>PUBLIKATIONSVERZEICHNIS</b> .....	69
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	70
<b>10</b>	<b>SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</b> .....	71

## **LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN:**

bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
et al.	und Mitarbeiter
GCHE	glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums
HE	Hämatoxylin-Eosin
LH	luteinisierendes Hormon
max.	maximal
Mio.	Millionen
MMMT	maligner Müllerscher Misch tumor
syn.	synonym
Tab.	Tabelle
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

## **1 EINLEITUNG**

Laut einer Studie von April 2016, die vom Industrieverband Heimtierbedarf (IHV) und dem Zentralverband zoologischer Fachbetriebe (ZZF) initiiert wurde, gibt es in Deutschland etwa 30 Mio. Haustiere (43 % aller Haushalte). Nach Katze (13 Mio.) und Hund (7,9 Mio.) folgen bereits die kleinen Heimtiere (z. B. Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten und Hamster) mit 5,1 Mio.

Meerschweinchen und Kaninchen zählen somit zu den beliebtesten Haustieren. Auch die Akzeptanz der Besitzer, die Tiere im Falle einer Erkrankung einem Tierarzt vorzustellen, ist gestiegen. Chirurgische Eingriffe, wie die Ovariohysterektomie, mit anschließender histopathologischer Untersuchung, werden mittlerweile auch bei kleinen Heimsäugetieren regelmäßig durchgeführt. In der Konsequenz steigt die Zahl an Gewebeproben, die von Zervix und Uterus stammen, in der pathologischen Routinediagnostik.

Bisherige Veröffentlichungen zu Genitalveränderungen von Meerschweinchen finden sich jedoch fast ausschließlich von Tieren, die als Versuchstiere gehalten wurden (ROGERS und BLUMENTHAL 1960, EDIGER und KOVATCH 1976, FIELD et al. 1989). Die Möglichkeit, Tausende von Tieren zu untersuchen, war in diesen Fällen gegeben. Dies ist insoweit ein wichtiges Kriterium, da Genitalveränderungen bei Meerschweinchen und anderen kleinen Heimsäugetieren in der Literatur als selten beschrieben sind. Einzige Ausnahme ist das Kaninchen, bei dem Uteruskarzinome häufig vorkommen (WEISBROTH 1994).

Ziel der vorliegenden Untersuchungen von Studie 1 ist es, eine ausführliche Makroskopie und Histologie von nodulären Umfangsvermehrungen in Zervix und Uterus weiblicher Meerschweinchen, die als Heimtiere gehalten werden, zu erstellen. Dadurch soll ein Überblick erhalten werden, welche spontanen Veränderungen beim Meerschweinchen auftreten und welche Prognose und Auswirkungen auf mögliche Therapien sich daraus ergeben.

Ziel der Studie 2 ist es, einen ungewöhnlichen Uterustumor beim Kaninchen, der bislang in der Literatur kleiner Heimsäugetiere nur in einzelnen Fällen beschrieben wurde, ausführlich zu dokumentieren.

## **2 LITERATURÜBERSICHT**

### **2.1 Anatomie des Uterus von kleinen Heimsäugetieren**

Der Uterus des Hausmeerschweinchens (*Cavia porcellus* forma domestica) besteht aus zwei paarigen Uterushörnern, die in einen kurzen Uteruskörper münden, es folgt die Zervix mit einem Os cervix und anschließender Vagina (HARGADEN und SINGER 2012).

Das Kaninchen (*Oryctolagus cuniculus*), die Ratte (*Rattus norvegicus* forma domestica) und die Hausmaus (*Mus musculus* forma domestica) besitzen einen Uterus duplex mit zwei getrennten Uteri, die jeweils in eine Zervix münden. Erst die Vagina ist einfach ausgebildet (NICKEL et al. 1999, HOFSTETTER et al. 2006, KOMAREK 2012). Ein Uteruskörper wird bei diesen Tierarten nicht ausgebildet. Im Folgenden wird deshalb auf die Bezeichnung Uterushörner bei Kaninchen, Ratten und Mäusen verzichtet und nur Uterus bzw. die Mehrzahl Uteri aufgeführt. In den angegebenen Literaturstellen wird jedoch von Uterushörnern gesprochen, wie z. B. für Kaninchen bei: ZOOK et al. (1987), WEISBROTH (1994), HARCOURT-BROWN (2002), GOTO et al. (2006), WALTER et al. (2010), ZADRAVEC et al. (2012), für Ratten bei: KASPAREIT-RITTINGHAUSEN und DEERBERG (1990), HOFSTETTER et al. (2006), YOSHIZAWA et al. (2013), für Mäuse bei: GARDNER und PAN (1948) und KOMAREK (2012).

Der Goldhamster (*Mesocricetus auratus*) zeichnet sich durch einen Uterus duplex aus, wobei die Uteri jeweils einen Zervikalkanal aufweisen, der sich kaudal zu einer Zervix vereint und in die Vagina mündet (MURRAY 2012). Auch für Hamster wird im Folgenden nur von Uterus bzw. Uteri gesprochen. In Literaturstellen werden Uterushörner erwähnt, z. B. BROWNSTEIN und BROOKS (1980).

### **2.2 Physiologie des weiblichen Genitale von kleinen Heimsäugetieren**

Weibliche Meerschweinchen erreichen die Geschlechtsreife mit ca. zwei bis drei Monaten (GRESHAM und HAINES 2012). Sie sind polyöstrisch, mit einer Zyklusdauer von 15 bis 16 bzw. 17 Tagen und einer Spontanovulation (STOCKARD

und PAPANICOLAOU 1917, LILLEY et al. 1997). Die Trächtigkeitsdauer beträgt 59 bis 72 Tage (GRESHAM und HAINES 2012). Die Wurfgröße umfasst in der Regel zwei bis vier Jungtiere (SISK 1976).

Der Zeitpunkt der Geschlechtsreife bei Kaninchen variiert stark und ist abhängig von der Rasse. Tiere kleiner Rassen werden mit vier bis fünf, Tiere mittlerer Rassen mit vier bis sechs und Tiere großer Rassen mit fünf bis acht Monaten geschlechtsreif. Weibliche Kaninchen sind früher geschlechtsreif als Rammler. Beim Kaninchen erfolgt eine induzierte Ovulation. Der Eisprung findet ca. 10 bis 13 Stunden nach der Kopulation statt (VELLA und DONNELLY 2012). Einen Östruszyklus wie beim Meerschweinchen gibt es nicht. Die Empfänglichkeit scheint jedoch ebenfalls einem gewissen periodischen Rhythmus von ca. sieben Tagen zu unterliegen (MYERS und POOLE 1958). Bei Kaninchen beträgt die durchschnittliche Trächtigkeitsdauer ca. 30 bis 32 Tage (MYERS und POOLE 1958) bzw. 31 bis 32 Tage (JIMOH und EWUOLA 2017). Die Wurfgröße hängt wiederum von der Rasse und der Anzahl der vorausgegangenen Trächtigkeiten ab. Primipare Kaninchen und Kaninchen kleiner Rassen haben eine geringere Wurfgröße mit ca. vier bis fünf Jungen, während große Rassen Wurfgrößen von acht bis zwölf Jungen aufweisen können (VELLA und DONNELLY 2012, TENA-BETANCOURT et al. 2014). JIMOH und EWUOLA (2017) dokumentierten bei ihren untersuchten Kaninchenrassen eine Wurfgröße von ca. fünf bis sieben Jungtieren.

Ratten werden mit ca. vier bis fünf Wochen geschlechtsreif (GOLDMAN et al. 2007), Mäuse mit etwa sechs Wochen (LENNOX und BAUCK 2012). Die Vagina öffnet sich bei Mäusen ca. ab dem 23. Tag, die Geschlechtsreife wird jedoch erst einige Tage bis Wochen später erreicht (GOLDMAN et al. 2007). Ratten und Mäuse sind, wie das Meerschweinchen, polyöstrisch, mit einer Zykluslänge von vier bis fünf Tagen (GOLDMAN et al. 2007). Die Trächtigkeitsdauer bei Ratten beträgt 21 bis 23 Tage, bei Mäusen 19 bis 21 Tage. Ein durchschnittlicher Wurf bei der Ratte umfasst sechs bis dreizehn, bei der Maus sieben bis elf Tiere (LENNOX und BAUCK 2012).

Weibliche Hamster erreichen die Geschlechtsreife mit ca. 8 bis 10 Wochen (CHANUT und WILLIAMS 2017). Das Gewicht der Tiere beträgt dabei etwa 90 bis 100 g (MURRAY 2012). Auch Hamster sind polyöstrisch mit einer Zyklusdauer von vier Tagen (CHANUT und WILLIAMS 2017). Die Trächtigkeitsdauer beträgt etwa 15,5

Tage mit einer durchschnittlichen Wurfgröße von fünf bis neun Welpen (MULDER 2012).

### **2.3 Noduläre Veränderungen in Zervix und Uterus von kleinen Heimsäugetieren**

Zu den kleinen Heimsäugetieren werden unter anderem Nagetiere wie Meerschweinchen, Ratten, Mäuse und Hamster, sowie Kaninchen als Vertreter der Hasenartigen gerechnet. Untersuchungen zu Genitalveränderungen weiblicher kleiner Heimsäugetiere gibt es bislang überwiegend für als Labortiere gehaltene Tiere. Detaillierte Angaben zu nicht-tumorösen Veränderungen sind in der Literatur nur selten aufgeführt, der Schwerpunkt liegt dabei insbesondere bei Ratten und Mäusen. Im Folgenden wird eine Übersicht über die möglichen Veränderungen in Zervix und Uterus erstellt, die für Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten, Mäuse und Hamster in der Literatur zu finden sind.

#### **2.3.1 Polypen**

Polypen werden unterschieden in glandulär oder stromal, je nach vorherrschender Zelldifferenzierung. Es besteht dabei ein polypöses Wachstum in das Lumen von Vagina, Zervix oder Uterus. Die Einteilung der Polypen als tumoröse oder nicht-tumoröse Veränderungen wird von Autoren unterschiedlich gehandhabt. Polypen zählen bei der Ratte und der Maus zu tumorösen Veränderungen, eine maligne Transformation ist besonders bei der Ratte bekannt (DIXON et al. 2014). Bei anderen Tierarten, z. B. dem Meerschweinchen oder Kaninchen, zählen manche Autoren Polypen zu den nicht-neoplastischen Veränderungen (VEIGA-PARGA et al. 2016, HECKERMANN 2008). Polypen wurden bislang bei den kleinen Heimsäugetieren nur selten beschrieben. In der Studie von VEIGA-PARGA et al. (2016) wurden zwei Polypen bei 23 untersuchten Meerschweinchenproben diagnostiziert. Beim weiblichen Kaninchen konnten 4 Polypen von 1303 untersuchten Proben nachgewiesen werden (HECKERMANN 2008). Genitalpolypen stellen bei Ratten die häufigste uterine Neoplasie dar. In einer Studie von EIBEN und BOMHARD (1999) in der über 8000 Wistar Ratten (Kontrolltiere in 70

Zweijahresstudien von 1975 bis 1994) analysiert wurden, traten stromale Polypen mit der häufigsten Frequenz (11,9 %) uteriner Tumoren auf. Auch GOODMAN und HILDEBRANDT (1987a) beschrieben stromale Polypen als die häufigsten endometrialen Tumoren bei Ratten. Die Polypen konnten bei unterschiedlichsten Rattenstämmen beobachtet werden und die Inzidenz schien mit dem Alter anzusteigen. GOODMAN und HILDEBRANDT (1987a) erwähnten auch, dass stromale Polypen sporadisch bei älteren Mäusen unterschiedlichster Stämme beobachtet werden konnten. Die Angaben über endometriale Polypen bei Goldhamstern (*Mesocricetus auratus*), Chinesischen Streifenhamstern (*Cricetulus griseus*) und Dsungarischen Zwerghamstern (*Phodopus sungorus*) waren ungenau. Sie wurden in der Literatur erwähnt, die Häufigkeit war jedoch nicht angegeben, ebenfalls wurde nicht erwähnt in welcher der drei aufgeführten Hamsterarten die Polypen beobachtet werden konnten (GREENACRE 2004).

### **2.3.2 Epitheliale Umfangsvermehrungen**

Epitheliale Umfangsvermehrungen werden eingeteilt in nicht-tumorös, benigne und maligne Neoplasien. Sie können in Vagina, Zervix, Uteruskörper und Uterushorn auftreten. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die Literaturangaben zu Lokalisation und Häufigkeit von Polypen und epithelialen Neoplasien in Zervix und Uterus kleiner Heimsäugetiere.

#### **2.3.2.1 Nicht-tumorös**

##### **Glanduläre Zysten**

Zu dieser Kategorie zählen Zysten, die von dem glandulären Epithel ausgehen. In der Regel handelt es sich dabei um ein rein mechanisches Geschehen, bei dem es durch die Obstruktion des Drüsenhalses zur Dilatation des anschließenden Drüsenkörpers kommt. Glanduläre Zysten wurden in der Literatur für das Meerschweinchen nicht gesondert aufgeführt. Beim Kaninchen konnten in einer Studie in zwei Fällen von 1303 untersuchten Proben Zysten diagnostiziert werden, wobei der Ursprung dieser Zysten nicht näher beschrieben wurde (HECKERMANN 2008). In anderen Studien die sich mit Kaninchen beschäftigten, waren glanduläre Zysten nicht aufgeführt. DIXON et al.

(2014) beschrieben glanduläre Zysten im Uterus von Ratte und Maus. Bei Hamstern wurden glanduläre Zysten nicht erwähnt.

### **Glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums (GCHE)**

Bei einer glandulär-zystischen Hyperplasie sind die betroffenen endometrialen Drüsen proliferiert, weisen Mitosefiguren auf und die Drüsenlumina sind häufig zystisch dilatiert. Die Läsionen können nodulär oder diffus auftreten (DIXON et al. 2014). Bei VEIGA-PARGA et al. (2016) stellte die glandulär-zystische Hyperplasie die häufigste nicht-tumoröse Veränderung im Uterus beim Meerschweinchen dar. Die Untersucher diagnostizierten 16 glandulär-zystische Hyperplasien des Endometriums bei 23 untersuchten Meerschweinchenproben. Die glandulär-zystische Hyperplasie ist außerdem ein häufiger Befund beim Kaninchen (ASAKAWA et al. 2008, HECKERMANN 2008). ASAKAWA et al. (2008) diagnostizierten 13/88 glandulär-zystische Hyperplasien und in der Studie von HECKERMANN (2008) lagen 32/1303 glandulär-zystische Hyperplasien vor. Solche Prozesse waren sporadisch auch bei älteren Ratten zu finden und traten dort in Zusammenhang mit einem persistierenden Östrus (ungenügende LH-Produktion, dadurch persistierende, Östrogen produzierende Follikel) auf (DIXON et al. 2014). WARD et al. (1979) beschrieben zystische Hyperplasien in B6C3F1-Mäusen als häufigen Befund mit einer Inzidenz von 35 %. Für Hamster sind in der Literatur keine Angaben zu finden.

### **Adenomyose (syn. Endometriose interna)**

Die Adenomyose bezeichnet eine Veränderung, bei der Anteile von gut differenziertem endometrialen Gewebe (endometriale Drüsen und endometriales Stroma) innerhalb des Myometriums lokalisiert sind. Für das Meerschweinchen gibt es in der Literatur bislang keine Angaben zum Vorkommen einer Adenomyose. Es gibt Literaturstellen für das Kaninchen, dass endometriale Hyperplasien gelegentlich mit einer Adenomyose einhergehen (ASAKAWA et al. 2008). Bei DIXON et al. (2014) werden diese Prozesse für Ratte und Maus beschrieben. Es ist dokumentiert, dass Diethylstilbestrol bei der Maus eine Adenomyose induzieren kann (JOHNSON 1987). Bei Hamstern sind in der Literatur keine Angaben zur Adenomyose aufgeführt.



### 2.3.2.2 Tumorös, benigne

#### Adenom

Definitionsgemäß handelt es sich bei einem Adenom um einen gut differenzierten, epithelialen Tumor, der ein- bis zweilagig papillär, glandulär oder tubulär wachsen kann. Zysten mit Sekretbildung können auftreten und eine plattenepitheliale Metaplasie (zervixnah) ist möglich. Das Wachstum kann zu einer Kompression des umgebenden Gewebes führen, eine Invasivität fehlt jedoch (DIXON et al. 2014).

Es gibt keine Literaturstellen, die Adenome ausgehend von den Drüsen der Endozervix für kleine Heimsäugetiere beschreiben.

Es gibt auch nur eine Studie, die endometriale Adenome beim Meerschweinchen aufführt. Dort konnten drei von dreizehn uterinen Neoplasien als Adenome diagnostiziert werden (VEIGA-PARGA et al. 2016). Endometriale Adenome sind auch beim Kaninchen selten. In einer Studie von WALTER et al. (2010) konnte bei 59 untersuchten Tieren mit uterinen Erkrankungen nur ein Adenom diagnostiziert werden. In einer weiteren retrospektiven Studie von HECKERMANN (2008) wurden bei 1303 untersuchten weiblichen Kaninchen nur bei 89 Tieren Tumoren diagnostiziert, wobei es sich bei 6/89 Tumoren um Adenome handelte. In der Studie von EIBEN und BOMHARD (1999) traten uterine Adenome bei Wistar Ratten mit einer Inzidenz von 0,8 % auf. Papilläre Adenome wurden als seltene endometriale Tumoren bei der Ratte beschrieben, wobei diese spontan oder auch experimentell (durch Chemikalien oder Hormone) auftraten (GOODMAN und HILDEBRANDT 1987b). Für Mäuse und Hamster sind keine Angaben zu endometrialen Adenomen in der Literatur auffindbar.

### 2.3.2.3 Tumorös, maligne

Zervikale und endometriale Karzinome weisen ein infiltratives Wachstum auf und neigen zur Metastasierung. Die Differenzierung der Tumorzellen reicht von gut bis anaplastisch mit zellulärer und nukleärer Pleomorphie und Mitoseaktivität. Nekrosen und Blutungen können innerhalb der Neoplasie auftreten (DIXON et al. 2014). Karzinome können eine unterschiedliche Differenzierung aufweisen, z. B. Adenokarzinom, adenosquamöses Karzinom (> 10 % der beteiligten Tumorzellen zeigen eine plattenepitheliale Differenzierung), Plattenepithelkarzinom (Tumoren

bestehen aus Plattenepithel ohne signifikante Differenzierung zu Drüsengewebe) (DIXON et al. 2014).

### **Karzinom der Zervix**

Tumoren im Bereich der Zervix werden in der Literatur selten aufgeführt. Für Meerschweinchen und Kaninchen gibt es keine Berichte zu Endozervixkarzinomen. GOODMAN und HILDEBRANDT (1987c) beschrieben Plattenepithelkarzinome als sehr selten auftretende spontane Neoplasien in der Zervix von Ratten. Die Autoren führten auf, dass Plattenepithelkarzinome durch Karzinogene induziert werden können. Plattenepithelkarzinome und adenosquamöse Karzinome wurden bei DIXON et al. (2014) für Ratte und Maus beschrieben. Diese Tumoren gingen überwiegend vom endometrialen Epithel, teilweise jedoch auch vom Zervixepithel aus. In einer Studie von GARDNER und PAN (1948) wurden vier spontane zervikale epidermoide Karzinome bei Labormäusen (Pybus und Miller Stamm) aufgelistet. Weiterhin berichtete JOHNSON (1987), dass Mäuse die Diethylstilbestrol ausgesetzt wurden, eine leicht erhöhte Inzidenz an Plattenepithelkarzinomen, Adenokarzinomen oder auch adenosquamösen Karzinomen in der Zervix aufwiesen. GREENACRE (2004) führte zervikale Karzinome bei Hamstern auf, ging jedoch nicht näher auf die Häufigkeit dieser Läsion ein.

### **Karzinom des Endometriums**

Endometriale Karzinome sind bei fast allen kleinen Heimsäugetieren selten. SOMMEREY (2001) diagnostizierte in ihrer Studie nur zwei Adenokarzinome im Uterus von 343 untersuchten Meerschweinchen. Nur beim Kaninchen sind endometriale Adenokarzinome häufig (WEISBROTH 1994). Das Risiko, ein Adenokarzinom zu entwickeln, liegt bei Kaninchen über vier Jahren bei etwa 60 %. Sie werden als multizentrisch wachsend beschrieben, wobei häufig beide Uteri betroffen sind (HARCOURT-BROWN 2002). Die Wuchsform ist kugelig-polypös und mit fortschreitender Größe kann es zu einer Verschmelzung der Umfangsvermehrungen, Blutungen, Nekrosen und Mineralisierungsherden kommen (HARCOURT-BROWN 2002, WALTER et al. 2010). Die Größe der Tumoren wird in der Literatur mit 1,0 cm bis zu 5,0 cm angegeben (WEISBROTH 1994, WALTER et al. 2010). Das Durchschnittsalter von Kaninchen mit Adenokarzinomen lag bei 6,1 Jahren (WALTER

et al. 2010). In der retrospektiven Studie von HECKERMANN (2008) konnten von 1303 untersuchten weiblichen Kaninchen, 89 Neoplasien im Bereich der Uteri beobachtet werden. Bei 62 dieser Tumoren handelte es sich um Adenokarzinome. WALTER et al. (2010) untersuchten 59 Kaninchen mit uterinen Erkrankungen, bei 29 wurden Adenokarzinome diagnostiziert. Diese Tumoren können eine lokale Ausbreitung in das Peritoneum und die Abdominalorgane, wie z. B. die Leber zeigen. Eine hämatogene Streuung in die Lunge, das Gehirn, Haut und Knochen ist beschrieben (HARCOURT-BROWN 2002). Bei Wistar Ratten waren uterine Adenokarzinome die zweithäufigste Neoplasie, mit einer Inzidenz von 5,7 % (EIBEN und BOMHARD 1999). Durch die Gabe von Diethylstilbestrol konnte bei Mäusen ein endometriales Adenokarzinom induziert werden (JOHNSON 1987). Auch DIXON et al. (2014) beschrieben Adenokarzinome als seltene Neoplasie bei der Maus. Dieser Tumor kann jedoch durch Chemikalien und bestimmte Hormone induziert werden. Von den 21 uterinen Tumoren bei Chinesischen Streifenhamstern stellten sich 13 als Adenokarzinome dar. Die Umfangsvermehrungen waren meist in einem Uterus zu finden und waren makroskopisch weiße bis gelbe, feste Knoten mit variablen Anteilen an Nekrosen und Sekretion. Metastasen fanden sich in der Milz, den Abdominallymphknoten, Pankreas, Ureteren, Nieren, Eileitern, Ovarien, Gastrointestinaltrakt, abdominaler Muskulatur und Leber (BROWNSTEIN und BROOKS 1980). Auch GREENACRE (2004) beschrieb uterine Adenokarzinome als einen häufigen Befund bei Chinesischen Streifenhamstern, die über 100 Wochen alt waren.

Zusammenfassend lässt sich für das Meerschweinchen sagen, dass sowohl Polypen als auch endometriale Tumoren beim Meerschweinchen selten sind. Literaturangaben zu Veränderungen im Bereich der Zervixdrüsen fehlen vollständig.

## 2 LITERATURÜBERSICHT

Tabelle 1: Vorkommen und Häufigkeit von Polypen und epithelialen Tumoren in Zervix und Uterus bei den kleinen Heimsäugetieren in der Literatur:

Tumor	Lokalisation	Meerschweinchen	Kaninchen	Ratte	Maus	Hamster
Polyp	Vagina, Zervix, Uterus	+	+	+++	+	+*
		VEIGA-PARGA et al. (2016)	HECKERMANN (2008)	EIBEN und BOMHARD (1999)	GOODMAN und HILDEBRANDT (1987a)	GREENACRE (2004)
Adenom	Zervix	-	-	-	-	-
Adenom	Uterus	++	+	+	-	-
		VEIGA-PARGA et al. (2016)	HECKERMANN (2008)	GOODMAN und HILDEBRANDT (1987b)  EIBEN und BOMHARD (1999)		
Karzinom	Zervix	-	-	+	+	+*
				GOODMAN und HILDEBRANDT (1987c)  DIXON et al. (2014)	JOHNSON (1987)  DIXON et al. (2014)	GREENACRE (2004)
Karzinom	Uterus	+	+++	++	+	+++
		SOMMEREY (2001)	WEISBROTH (1994)  HECKERMANN (2008)	EIBEN und BOMHARD (1999)	DIXON et al. (2014)	BROWNSTEIN und BROOKS (1980)

Legende: +++: häufig, ++: regelmäßig, +: selten, -: nicht erwähnt, \*Angaben ungenau

### **2.3.3 Mesenchymale Tumoren**

Mesenchymale Tumoren können sowohl gutartig als auch bösartig sein und von unterschiedlichen Ursprungszellen, z. B. der glatten Muskulatur, dem Bindegewebe, dem endometrialen Stroma oder den Nervenscheiden ausgehen. Als wichtigster Vertreter dieser Gruppe sind die Tumoren der glatten Muskulatur zu nennen, auf die in dieser Studie näher eingegangen wird (siehe Tab. 2).

#### **2.3.3.1 Tumoren der glatten Muskulatur**

Tumoren ausgehend von der glatten Muskulatur können in Vagina, Zervix, Uterus und Mesovarium auftreten. Diese Tumoren sind bei vielen Tierarten im weiblichen Genitaltrakt zu finden. Myometriale Zellen exprimieren Östrogenrezeptoren und scheinen hormonell responsiv zu sein (FIELD et al. 1989, DIXON et al. 2014).

#### **Leiomyom**

Es handelt sich bei Leiomyomen um solitäre oder multiple umschriebene Umfangsvermehrungen, die zu einer Kompression des angrenzenden Gewebes führen. Die Zellen weisen keine zellulären oder nukleären Atypien auf und Mitosefiguren sind selten (DIXON et al. 2014). In einer Studie von FIELD et al. (1989) wiesen 8,4 % (7/83 Tieren) der weiblichen Meerschweinchen (Rosetten-Hartley-Kreuzung) spontane Leiomyome auf. Diese waren überwiegend im Uteruskörper oder im Uterushorn lokalisiert. Die Tumoren stellten sich als solide, teils lobulierte Massen mit rosafarbener, homogener, fester Schnittfläche dar (FIELD et al. 1989). Die Größe der Umfangsvermehrungen reichte von 0,5 cm bis zu 4,0x2,0x2,0 cm und das Durchschnittsalter der Tiere betrug vier Jahre (FIELD et al. 1989). Auch bei anderen Untersuchern (EDIGER und KOVATCH 1976, SOMMEREY 2001, VEIGA-PARGA et al. 2016) gehörten Leiomyome zu den häufigsten gutartigen Uterustumoren beim Meerschweinchen. In der retrospektiven Studie von HECKERMANN (2008) wurde das Leiomyom als die zweithäufigste uterine Neoplasie beim Kaninchen diagnostiziert. Es stellten sich 13/89 der uterinen Neoplasien als Leiomyome dar. Diese Tumoren waren makroskopisch runde bis ovoide, gut umschriebene, nicht bekapselte Neoplasien mit weißer bis rosafarbener Schnittfläche (HECKERMANN 2008). In der Studie von SAITO et al. (2002) wurden in 4 von 22 Fällen uteriner Tumoren beim Kaninchen

Leiomyome diagnostiziert. Die Angaben zu Leiomyomen bei der Ratte sind ungenau. So wird beschrieben, dass sie bei manchen Rattenstämmen häufig sind und bei anderen selten (SOLLEVELD 1987). Spontane Leiomyome sind bei der Maus selten. In einer Studie wurden Leiomyome bei der Maus erst bei Tieren mit 18 Monaten diagnostiziert. Von 216 Mäusen, die 18 Monate alt waren, wiesen vier spontane uterine Leiomyome auf. In einer weiteren Gruppe von 30 Tieren in einem Alter von 22 bis 30 Monaten, entwickelten zwei Tiere je ein Leiomyom (MALININ und MALININ 1972). Beim Chinesischen Streifenhamster konnte in einer Studie ein Leiomyom von 21 uterinen Neoplasien festgestellt werden (BROWNSTEIN und BROOKS 1980). GREENACRE (2004) erwähnte Leiomyome bei Hamstern ohne weitere Angaben zur Häufigkeit.

### **Leiomyosarkom**

Im Gegensatz zu den Leiomyomen sind Leiomyosarkome zellreicher und zeigen sowohl eine zelluläre als auch eine nukleäre Pleomorphie, eine erhöhte mitotische Aktivität und invasives Wachstumsverhalten (DIXON et al. 2014). Beim Meerschweinchen wurden in der Literatur Leiomyosarkome seltener diagnostiziert als Leiomyome. ROGERS und BLUMENTHAL (1960) beschrieben in ihrer Studie lediglich ein Leiomyosarkom. Auch VEIGA-PARGA et al. (2016) diagnostizierten ein Leiomyosarkom von 13 befundenen Neoplasien. In den Studien von EDIGER und KOVATCH (1976), FIELD et al. (1989) und SOMMEREY (2001) wurden gar keine Leiomyosarkome beim Meerschweinchen gefunden. Beim Kaninchen stellten Leiomyosarkome die dritthäufigste Neoplasie (6/89) uteriner Tumoren dar (HECKERMANN 2008). SAITO et al. (2002) beschrieben ein Leiomyosarkom von 22 untersuchten uterinen Tumoren. Für die Leiomyosarkome der Ratte gilt, in manchen Rattenstämmen treten sie häufig auf und in anderen selten (SOLLEVELD 1987). Bei der Maus konnten spontane Leiomyosarkome erst bei Tieren im Alter von 28 Monaten diagnostiziert werden. Von 30 untersuchten Mäusen mit einem medianen Alter von 28 Monaten, fanden sich 2 Leiomyosarkome. Die Studie zeigte eine altersbedingte Häufung dieser Tumoren bei der Maus auf (MALININ und MALININ 1972). BROWNSTEIN und BROOKS (1980) konnten bei 93 untersuchten Chinesischen Streifenhamstern, die insgesamt 21 Tumoren aufwiesen, lediglich ein Leiomyosarkom diagnostizieren.

### 2.3.4 Deziduom/fokale Dezidualisierung/Deziduosarkom

#### Deziduom

Die Begriffe Deziduom und deziduale Reaktion werden synonym verwendet. Bei einem Deziduom handelt es sich um einen Umbauprozess im Bereich der Uterusschleimhaut, der quasi eine Trächtigkeit des Uterus, d.h. die maternale Plazenta imitiert (MITCHELL und GARRIS 1978, KARBE 1999, DIXON et al. 2014). Deziduome entwickeln sich aus fibroblastenähnlichen Zellen innerhalb des Endometriums, die nukleäre Progesteronrezeptoren tragen (YOSHIZAWA et al. 2013). Voll entwickelte Deziduome zeigen einen hohen Grad an struktureller Organisation mit morphologisch unterschiedlichen Zelltypen. Areale mit großen, epitheloiden Deziduazellen (antimesometriale Seite) grenzen an Bereiche mit kompakten spindelig differenzierten Zellen (Transformationszone). Im Bereich der mesometrialen Seite finden sich sternförmige Zellen mit vakuolärem Zytoplasma (YOSHIZAWA et al. 2013). Ein Deziduom ist ein nicht tumoröses, hormonabhängiges Geschehen. In der Studie von MITCHELL und GARRIS (1978) konnten Deziduome beim Meerschweinchen an den Tagen fünf bis sieben des Zyklus durch Setzen eines Traumas induziert werden, wenn der Plasmalogesteronspiegel erhöht war. Spontane Deziduome sind bei Meerschweinchen, Ratte und Maus selten (YOSHIZAWA et al. 2013). HART ELCOCK et al. (1987) erwähnten, dass Deziduome beim Kaninchen auch durch eine endometriale Traumatisierung induziert werden konnten. Im Gegensatz zu anderen Spezies bestand das Deziduom des Kaninchens länger (Regression erst ab Tag 26 der Pseudogravidität). Das Deziduom der Ratte wurde von HART ELCOCK et al. (1987) als solitäre oder multiple runde Massen beschrieben. Die Umfangsvermehrungen lagen uni- oder bilateral, symmetrisch oder asymmetrisch in den Uteri vor und führten teils zu einer diffusen Vergrößerung des betroffenen Uterus. Die endometriale Schleimhaut wies häufig eine Ulzeration auf (HART ELCOCK et al. 1987). Mechanische Irritation, Trauma, elektrische Stimulation, Implantation von Agenzien im Uterus konnten deziduale Reaktionen bei Ratte und Maus induzieren, wenn die Irritation zum richtigen Zykluszeitpunkt, bzw. nach Progesterongabe erfolgte (DIXON et al. 2014). Auch bei Hamstern wurden Deziduome erwähnt, die durch endometriale Irritation induziert werden konnten (HART ELCOCK et al. 1987). Es ist anzumerken, dass Deziduome bei Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten, Mäusen und Hamstern einer Spontanregression

unterliegen (MITCHELL und GARRIS 1978, HART ELCOCK et al. 1987, KARBE 1999).

### **Fokale Dezidualisierung**

Bei einer fokalen Dezidualisierung zeigen die stromalen Endometriumzellen eine ähnliche Differenzierung wie bei einem Deziduom. Die Veränderungen sind nodulär und liegen innerhalb des endometrialen Stromas oder innerhalb von Polypen oder anderen Tumoren vor. Im Gegensatz zum Deziduom fehlt jedoch die strukturelle Organisation (DIXON et al. 2014). Beschrieben wurden diese Läsionen bei Ratte und Maus. Ähnlich wie Deziduome konnten auch fokale Dezidualisierungen durch eine Vielzahl an Substanzen induziert werden (DIXON et al. 2014). Beim Meerschweinchen sind fokale Dezidualisierungen in der Literatur nicht aufgeführt.

### **Deziduosarkom**

Deziduosarkome sind sehr seltene Neoplasien, die bislang ausschließlich beim Kaninchen beschrieben wurden. Die Tumorzellmorphologie ähnelt der von dezidualisierten endometrialen Stromazellen. Deziduosarkome werden als hormonabhängig beschrieben und zeigen Malignitätskriterien, wie infiltratives Wachstum und Metastasierungsneigung, z. B. in die Lunge (ZOOK et al. 1987). Die in Toxikologiestudien durch Hormongaben (Östrogen und Progestin) induzierten Deziduosarkome bildeten sich nach dem Absetzen der Hormone zurück (ZOOK et al. 2001). In der Literatur fand sich nur ein einzelner Fallbericht über ein spontanes Deziduosarkom beim Kaninchen (COOPER et al. 2006). Makroskopisch beschrieben COOPER et al. (2006) das Deziduosarkom bei einem sechsjährigen holländischen Zwergkaninchen als multinoduläre, fleischige, blass-hellbraune Massen, die sowohl in der Uteruswand als auch anheftend an Dünndarmschlingen zu finden waren. Die Umfangsvermehrungen waren 2,0 cm und 6,0 cm groß und wiesen eine glatte, irreguläre, knotige Oberfläche auf. Nekroseherde und eine Kongestion waren erkennbar.



### 2.3.5 Epithelial-mesenchymale Mischtumoren

Mischtumoren des Uterus bestehen aus einer epithelialen und einer mesenchymalen Tumorzellkomponente. Als benigne Varianten können Adenofibrome und Adenomyome auftreten. Als maligne Varianten werden drei Entitäten unterschieden: Adenosarkom, Karzinofibrom und Karzinosarkom (syn. maligner Müllerscher Mischtumor) (HORN et al. 2009). Adenosarkome und Karzinofibrome wurden, soweit bekannt, in vorausgegangenen Studien von Genitaltumoren weiblicher kleiner Heimsäugetiere nicht beschrieben. In der Humanmedizin stellt der maligne Müllersche Mischtumor (MMMT) den häufigsten Vertreter der malignen epithelial-mesenchymalen Mischtumoren des Uterus dar (HORN et al. 2009).

#### **Adenomyom**

Als einziger benigner Vertreter der epithelial-mesenchymalen Mischtumoren wurde ein Adenomyom, d.h. ein Tumor bestehend aus benignen Anteilen endometrialer Drüsen und glatter Muskulatur, im Uterus eines Meerschweinchens diagnostiziert (ROGERS und BLUMENTHAL 1960).

#### **Maligner Müllerscher Mischtumor (MMMT)**

Es gibt unterschiedliche Theorien über die Entstehung dieser Neoplasie. Die Gängigste ist die Kombinationstheorie, die besagt, dass die Neoplasie aus einer pluripotenten, mesodermalen Stammzelle des Müllerschen Ganges hervorgeht (BRINK-KNOL und ESCH 2010, DIXON et al. 2014). MMMT werden in den homologen und den heterologen Typ unterschieden. Homolog bedeutet, bei der mesenchymalen Tumorzellkomponente handelt es sich um Zellen, die normalerweise im Uterus vorkommen (z. B. endometriales Sarkom, Leiomyosarkom, Fibrosarkom bzw. Mischungen aus diesen Komponenten). Beim heterologen Typ sind die mesenchymalen Tumorzellen üblicherweise nicht im Uterus zu beobachten (z. B. Rhabdomyosarkom, Chondrosarkom, Osteo- oder Liposarkom) (HORN et al. 2009). Spontane MMMT sind bei den kleinen Heimsäugetieren selten. Für das Meerschweinchen und die Maus konnten bislang keine Literaturstellen zum MMMT gefunden werden. Beim Kaninchen sind vier Fälle bekannt (GOTO et al. 2006, WALTER et al. 2010, ZADRAVEC et al. 2012, HONDA et al. 2013). ZADRAVEC et al. (2012) beschrieben den MMMT bei

einem achtjährigen Zwergkaninchen als ovoide, feste, rot-schwarze und weiße, irregulär lobulierte Massen mit einer Größe von 7,5x4,5x3,0 cm und 3,5x2,0x1,5 cm. Zahlreiche feste, glatte, weiße Metastasen mit einer Größe von 0,1 cm bis 2,5 cm, wurden im Mediastinum, Zwerchfell und in den Lungenlappen beobachtet (ZADRAVEC et al. 2012). Acht MMMT sind bei Ratten beschrieben (ERNST et al. 1990, KASPAREIT-RITTINGHAUSEN und DEERBERG 1990, BRINK-KNOL und ESCH 2010) und drei beim Chinesischen Streifenhamster (BROWNSTEIN und BROOKS 1980). Bei einer zweijährigen Wistar Ratte stellte sich der MMMT makroskopisch als 1,0x1,5x1,5 cm große, polypöse und solide wachsende Masse im Uteruslumen dar (BRINK-KNOLL und ESCH 2010). Die MMMT, die in fünf Lewis Ratten diagnostiziert wurden, waren 0,5 bis 5,0 cm groß und in den Uteri zu finden. Makroskopisch sichtbare Metastasen fanden sich im Mesenterium von Dünn- und Dickdarm, Pankreas, gastroduodenalen Lymphknoten, linkem Nierenlymphknoten und in der Milz (KASPAREIT-RITTINGHAUSEN und DEERBERG 1990).

Zusammenfassend lässt sich für das Meerschweinchen postulieren, dass das Leiomyom den häufigsten myometrialen Tumor darstellt. Deziduome sind selten und MMMT sind für das Meerschweinchen in der Literatur nicht beschrieben.

Auch beim Kaninchen kommen Leiomyome regelmäßig vor. Das Deziduosarkom stellt eine Besonderheit dar und wurde bislang nur beim Kaninchen diagnostiziert. Ferner gibt es nur wenige Fallberichte zu MMMT beim Kaninchen.

## 2 LITERATURÜBERSICHT

Tabelle 2: Vorkommen und Häufigkeit von Tumoren der glatten Muskulatur, dezidualen Veränderungen und malignen Müllerschen Mischtumoren in Zervix und Uterus bei den kleinen Heimsäugetieren in der Literatur:

Tumor	Lokalisation	Meerschweinchen	Kaninchen	Ratte	Maus	Hamster
Leiomyom	Zervix, Uterus	+++ EDIGER und KOVATCH (1976) FIELD et al. (1989) SOMMEREY (2001) VEIGA-PARGA et al. (2016)	++ HECKERMANN (2008)	+..+* SOLLEVELD (1987)	+ MALININ und MALININ (1972)	+ BROWNSTEIN und BROOKS (1980)
Leiomyosarkom	Zervix, Uterus	+ ROGERS und BLUMENTHAL (1960) VEIGA-PARGA et al. (2016)	+ HECKERMANN (2008)	+ SOLLEVELD (1987)	+ MALININ und MALININ (1972)	+ BROWNSTEIN und BROOKS (1980)
Deziduom	Uterus	+ MITCHELL und GARRIS (1978) HART ELCOCK et al. (1987) YOSHIZAWA (2013)	+ HART ELCOCK et al. (1987)	+ HART ELCOCK et al. (1987) YOSHIZAWA et al. (2013) DIXON et al. (2014)	+ HART ELCOCK et al. (1987) YOSHIZAWA et al. (2013) DIXON et al. (2014)	+ HART ELCOCK et al. (1987)
Deziduo-sarkom	Uterus	-	+ ZOOK et al. (1987) ZOOK et al. (2001) COOPER et al. (2006)	-	-	-
Maligner Müllerscher Misch-tumor	Uterus, Zervix	-	+ GOTO et al. (2006) WALTER et al. (2010) ZADRAVEC et al. (2012) HONDA et al. (2013)	+ KASPAREIT-RITTINGHAUSEN und DEERBERG (1990) BRINK-KNOL und ESCH (2010)	-	+ BROWNSTEIN und BROOKS (1980)

Legende: +++: häufig, ++: regelmäßig, +: selten, -: nicht erwähnt, \*Angaben ungenau

### **3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN**

#### **3.1 Ziele und Fragestellungen der durchgeführten Untersuchungen**

Die im Folgenden dargestellten Untersuchungen wurden mit dem Ziel durchgeführt noduläre Umfangsvermehrungen in Zervix und Uterus weiblicher Meerschweinchen makroskopisch und histologisch näher zu charakterisieren sowie einen ungewöhnlichen Tumor im Genitaltrakt eines Kaninchens histopathologisch aufzuarbeiten.

Dabei sollten insbesondere die folgenden Fragestellungen in Studie 1 behandelt werden:

- Welche Tumoren und tumor-ähnlichen Veränderungen treten in Zervix und Uterus bei den als Heimtieren gehaltenen weiblichen Meerschweinchen auf?
- Inwieweit sind die gängigen histologischen Klassifikationsschemata der Veterinärmedizin auf die Tumoren und tumor-ähnlichen Veränderungen in Zervix und Uterus von Meerschweinchen anwendbar?
- Wie verhält sich der Anteil von gutartigen und bösartigen Tumoren im gesamten Untersuchungsgut?
- Ist ein Zusammenhang zwischen der Größe, der Lokalisation und der Dignität der Umfangsvermehrungen in Zervix und Uterus weiblicher Meerschweinchen erkennbar?

Die Fragestellung in Studie 2 lautet:

- Welche Charakteristika zeichnen den Fall eines malignen Müllerschen Mischtumors eines Kaninchens aus?

### **3.2 Zusammenstellung der eigenen Publikationen**

#### Eigenanteilbeschreibung:

Ich habe den durchgeführten Fallbericht und die durchgeführte retrospektive Studie geplant, das Probenmaterial ausgesucht und ausgewertet. Zudem habe ich die makroskopischen und histologischen Fotografien der Gewebe angefertigt. Abschließend habe ich die Publikationen geschrieben sowie die Tabellen erstellt.

Herr Prof. Dr. Robert Klopffleisch aus dem Institut für Tierpathologie der Freien Universität Berlin war Leiter und fachlicher Begleiter der Studien. Außerdem wirkte er an der Anfertigung der Publikationen mit.

Frau PD Dr. Heike Aupperle-Lellbach der Laboklin GmbH & Co.KG hat an der Planung der Studien mitgewirkt und diese fachlich begleitet. Zudem war sie an der Auswertung der Ergebnisse sowie der Anfertigung der Publikationen beteiligt.

**3.2.1 Studie 1: Spontaneously arising tumours and tumour-like lesions of the cervix and uterus in 83 pet guinea pigs (*Cavia porcellus*)**

LAIK-SCHANDELMAIER C, KLOPFLEISCH R, SCHÖNIGER S, WEIFFENBACH G, STAUDACHER M, AUPPERLE H. Spontaneously arising tumours and tumour-like lesions of the cervix and uterus in 83 pet guinea pigs (*Cavia porcellus*). J Comp Pathol. 2017; 156: 339-351.

You have to purchase this part online.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2017.03.002>

**3.2.2 Studie 2: Maligner Müllerscher Misch tumor - ein ungewöhnlicher Uterustumor bei einem Kaninchen (*Oryctolagus cuniculus*)**

LAIK C, LÜCKE A, MÜLLER K, AUPPERLE H. Maligner Müllerscher Misch tumor – ein ungewöhnlicher Uterustumor bei einem Kaninchen (*Oryctolagus cuniculus*). Prakt Tierarzt. 2013; 94:297-305.

You have to purchase this part online.

<https://vetline.de/maligner-muellerscher-mischtumor-mmmmt-uterus-kaninchen-oryctolagus-cuniculus/150/3230/70697>

## 4 DISKUSSION

### 4.1 **Untersuchungsgut, Klassifikationsschemata und Limitationen**

Während die in der Literatur aufgeführten Tumoren von Meerschweinchen überwiegend von Tieren stammen, die als Labortiere gehalten wurden, war es das Ziel der retrospektiven Studie 1, noduläre Veränderungen in Zervix und Uterus von Meerschweinchen, die als Heimtiere gehalten wurden, makroskopisch und histologisch näher zu charakterisieren. Die Anzahl an Proben von Meerschweinchen, die zu einer histopathologischen Untersuchung eingeschickt werden, ist immer noch deutlich geringer als Probenmaterial, das z. B. von Hund oder Katze stammt. Um also ausreichend Material für die Untersuchung von Veränderungen in Zervix und Uterus von Meerschweinchen zu erhalten, war es nötig, auf Archivmaterial zurückzugreifen. So wurden 83 Proben untersucht, die im Zeitraum von 1990 bis 2016 zur Diagnostik eingesandt wurden. Der überwiegende Anteil des Untersuchungsgutes stammte aus Routineeinsendungen der Firma LABOKLIN GmbH & Co. KG. Ferner wurden Gewebeproben von den veterinärpathologischen Instituten der Universitäten Berlin und Leipzig zur Verfügung gestellt. Nicht in die Studie 1 einbezogen wurden entzündliche Prozesse und Proben, die histologisch in einem schlechten Erhaltungszustand (Autolyse) waren.

Der in Studie 2 beschriebene Uterustumor bei einem Kaninchen war zur Routinediagnostik der Firma LABOKLIN GmbH & Co. KG eingesandt worden.

Die histologische WHO Klassifikation für Genitaltumoren der Haustiere (KENNEDY et al. 1998), die internationale Klassifikation für Tumoren der Nagetiere, weibliches Genitalsystem, Teil I: die Ratte (MOHR 1997) und die Nomenklatur für nicht-proliferative und proliferative Veränderungen des weiblichen Reproduktionssystems von Ratte und Maus (DIXON et al. 2014) bildeten die Grundlage für die histologischen Diagnosen. Entscheidend für die breite Fächerung, der als Grundlage hinzugezogenen Klassifikationsschemata für die Diagnosen waren Tumoren wie z. B. der MMMT oder tumor-ähnliche Prozesse, wie das Deziduom, die bislang noch nicht in der WHO Nomenklatur für Genitaltumoren der Haustiere (KENNEDY et al. 1998) aufgeführt sind. Dennoch gibt es bereits Fallberichte z. B. für MMMT bei der Katze (EVANS und GRANT 1977, PAPARELLA und ROPERTO 1984, NICOTINA 2002) und dem Hund



(ANTUOFERMO et al. 2009). Detaillierte Angaben bezüglich der Begrifflichkeiten wie deziduale Reaktion, fokale Dezidualisierung oder auch die Einteilung der endometrialen Hyperplasien waren sehr ausführlich in der Nomenklatur für nicht-proliferative und proliferative Veränderungen des weiblichen Reproduktionssystems von Ratte und Maus (DIXON et al. 2014) beschrieben. Die Klassifikationschemata von MOHR (1997) und DIXON et al. (2014) führen Veränderungen auf, die bei Labortieren beobachtet werden konnten. In Anlehnung an die Klassifikationsschemata der Nager, mit Schwerpunkt Ratte und Maus (MOHR 1997 und DIXON et al. 2014), wurden die Polypen des Meerschweinchens zu den Tumoren gezählt. Da auch das Meerschweinchen zu den Nagetieren gezählt wird, wurden die genannten Klassifikationschemata als Grundlage herangezogen. Im Gegensatz dazu zählten VEIGA-PARGA et al. (2016) die Polypen des Meerschweinchens zu den nicht-tumorösen Läsionen. Es bleibt zu diskutieren, welche Einteilung geeigneter ist und ob zukünftig eine Entscheidung getroffen werden kann, ob es sich bei Genitalpolypen beim Meerschweinchen um eine tumor-ähnliche oder eine tumoröse Veränderung handelt. Auch in der Humanmedizin ist die Pathogenese der Genitalpolypen noch nicht vollständig geklärt. So weiß man bislang, dass die Stromazellen ein klonales Wachstum zeigen, während die Epithelzellen polyklonalen Ursprungs sind (LÖNING 2001). Bislang zählen die Polypen in der Humanmedizin zu den tumor-ähnlichen Veränderungen (DALLENBACH-HELLWEG 1997).

Für Studie 1 wurde auf weiterführende immunhistologische Untersuchungen verzichtet, da sie als Hilfsmittel zur Diagnosestellung der Tumoren nicht notwendig waren. Die Tumoren konnten mittels Routinehistologie an HE-Schnitten diagnostiziert werden. Die Aussagekraft der Immunhistologie hinsichtlich der Expression von Hormonrezeptoren war, basierend auf Vorversuchen fraglich, da wegen der teils langen Lagerung der Gewebe und der damit einhergehenden schwächeren Expression der nukleären Hormonrezeptoren kein verlässliches Reaktionsmuster gesehen wurde. In der Studie von VEIGA-PARGA et al. (2016) wurden immunhistologische Untersuchungen zur näheren Spezifikation einiger der uterinen Tumoren beim Meerschweinchen (1x Choriokarzinom, 2x anaplastische Tumoren) angefertigt.

In Studie 2 wurde zur näheren Charakterisierung der Tumoranteile und zur Darstellung

des Expressionsmusters von Hormonrezeptoren eine weiterführende immunhistologische Untersuchung durchgeführt.

In der eigenen Studie 1 von den nodulären Veränderungen in Zervix und Uterus von Meerschweinchen gelang es nicht, eine Korrelation zwischen den vorliegenden Tumoren und der Rasse der Meerschweinchen aufzuzeigen. Einerseits war bei einem großen Teil der Fälle die Rasse nicht angegeben, andererseits war die Anzahl der vorliegenden tumor-ähnlichen und tumorösen Prozesse, trotz der relativ großen Probenzahl von 83, immer noch als zu gering anzusehen. So war eine aussagekräftige Beurteilung, ob bestimmte Tumoren bei bestimmten Rassen häufiger vertreten sind, nicht möglich. Weiterhin ist anzumerken, dass die Proben über einen längeren Zeitraum (1990 bis 2016) gesammelt wurden. Es bleibt zu vermuten, dass sich innerhalb dieses Zeitraumes die Vorliebe für bestimmte Meerschweinchenrassen (z. B. Kurzhaar: Teddy, Rosette, Glatthaar oder Langhaar: Sheltie, Texel, Peruaner) verändert haben kann, und demzufolge auch eine mögliche Fluktuation innerhalb der Meerschweinchenpopulationen stattgefunden hat.

### **4.2 Erkenntnisse zum Vorkommen nodulärer**

#### **Umfangvermehrungen in Zervix und Uterus bei Meerschweinchen**

In der Studie 1 wurde nur sehr begrenzt auf die klinischen Symptome der untersuchten Meerschweinchen eingegangen, da die Angaben spärlich waren und auch nachträglich nicht mehr ermittelt werden konnten. Nur in wenigen Fällen waren vorberichtliche Angaben bekannt, wie z. B. Zufallsbefund bei einer Ovariohysterektomie, blutiger Vaginalausfluss, reduziertes Allgemeinbefinden oder Prolaps von Massen in die Vagina. Die Angaben zu den klinischen Symptomen bei Meerschweinchen in der Literatur waren meist noch ungenauer und beschränkten sich auf „Fertilitätsstörungen“ (FIELD et al. 1989).

Es lagen in der eigenen Studie neben den Veränderungen in Zervix und Uterus bei 44 Meerschweinchen auch die Ovarien zur Untersuchung vor von denen bei 42 Fällen zystische Ovarien beobachtet wurden (Rete ovarii Zysten n = 23, Rete ovarii Zysten und einfache Zysten n = 12, Rete ovarii Zysten und Follikelzysten n = 4). Zusätzlich zu Rete

ovarii Zysten lagen in drei Ovarien je ein Zystadenokarzinom, ein Leiomyosarkom und ein Leiomyom vor. In der eigenen Studie zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Ovarialzysten und bestimmten zervikalen oder uterinen Veränderungen. FIELD et al. (1989) beschrieben bei 63 von 83 untersuchten Meerschweinchen Rete ovarii Zysten (75,9 %). Alle sieben Meerschweinchen mit Leiomyomen des Uterus hatten in dieser Studie auch Rete ovarii Zysten. In der Publikation von VEIGA-PARGA et al. (2016) wurden Rete ovarii Zysten als häufigster Ovarialbefund beim Meerschweinchen diagnostiziert (18 von 19 untersuchten Ovarien). Ähnlich wie in der eigenen Studie 1 traten auch bei VEIGA-PARGA et al. (2016) diese Zysten gleichzeitig mit unterschiedlichsten uterinen Veränderungen, z. B. glandulär-zystischer Hyperplasie des Endometriums, endometrialen Adenomen und Leiomyomen auf. Die Ursache für die Entstehung von Ovarialzysten ist noch nicht geklärt. In der Arbeit von RIECKEN (2008) konnte festgestellt werden, dass Zysten in allen Reproduktionsphasen der Meerschweinchen auftraten. Bei etwa 76 % der Tiere mit Ovarialzysten waren erhöhte Hormonwerte im peripheren Blut nachweisbar. Entweder waren das Östradiol-17- $\beta$ , das Progesteron oder beide Werte verändert. Nur ein kleiner Teil der Tiere wies jedoch klinische Symptome wie z. B. eine Alopezie auf. Da es sich in der eigenen Studie um eine retrospektive Arbeit handelt, war die Bestimmung von Hormonwerten bei den untersuchten Meerschweinchen nicht möglich.

Im eigenen Untersuchungsgut (Studie 1) wurden 83 Proben aus dem Bereich der Zervix und des Uterus von Meerschweinchen untersucht. Übereinstimmend mit den Angaben in der Literatur scheint es sich bei uterinen Veränderungen der Meerschweinchen um Erkrankungen adulter Tiere zu handeln. So lag das Durchschnittsalter der Tiere, die ein spontanes Leiomyom entwickelten, bei etwa vier Jahren (FIELD et al. 1989). Ähnlich wie in der Studie von VEIGA-PARGA et al. (2016) war auch im eigenen Untersuchungsgut der überwiegende Anteil der Tiere mit zervikalen oder uterinen Veränderungen drei Jahre oder älter.

Solitäre Umfangsvermehrungen traten bei 55 Meerschweinchen auf. Dabei handelte es sich sowohl um tumor-ähnliche ( $n = 16$ ) als auch um neoplastische Prozesse ( $n = 39$ ). Bei 28 Meerschweinchen konnten mehrere Umfangsvermehrungen gleichzeitig diagnostiziert werden. Fünf Meerschweinchen wiesen sogar histogenetisch unterschiedliche Tumoren auf. Bei 22 Tieren fanden sich neben den Tumoren zusätzlich

auch tumor-ähnliche Veränderungen und bei einem Tier wurden zwei unterschiedliche, tumor-ähnliche Läsionen beobachtet. Auch in der Studie von VEIGA-PARGA et al. (2016) wurden bei den 23 untersuchten Gewebeproben aus dem weiblichen Geschlechtstrakt von Meerschweinchen insgesamt 37 Veränderungen gefunden (24 nicht-neoplastisch, 13 Tumoren). Im Gegensatz zur eigenen Studie, in der nur Tumoren und tumor-ähnliche Veränderungen untersucht wurden, wurden bei VEIGA-PARGA et al. (2016) auch nicht-tumoröse Prozesse, wie endometriale Blutungen nach Uterusprolaps (3 von 24), Pyometra (2 von 24) und Mukometra (1 von 24) beschrieben. Beide Studien zeigen auf, dass mehrere Veränderungen gleichzeitig in Zervix und Uterus bestehen können. Ein zufälliges Geschehen kann nicht ausgeschlossen werden. Faktoren wie z. B. das Alter oder auch eine hormonelle Beeinflussung könnten die Entstehung von Tumoren und tumor-ähnlichen Veränderungen jedoch begünstigen. Es ist bekannt, dass glandulär-zystische Hyperplasien des Endometriums, uterine Leiomyome und Leiomyosarkome durch Östrogengaben induziert werden können (FIELD et al. 1989). Prozesse ausgelöst durch eine hormonelle Imbalanz, z. B. durch Ovarialzysten, sind denkbar. Wie in der Arbeit von RIECKEN (2008) aufgezeigt wurde, konnten erhöhte Hormonspiegel im peripheren Blut bei Meerschweinchen mit Ovarialzysten gemessen werden. Möglicherweise spielt auch die Aufnahme von Phytoöstrogenen mit der Nahrung (z. B. Rotklee, Luzerne) eine Rolle in der Entwicklung zervikaler oder uteriner Läsionen.

Im eigenen Untersuchungsgut der Studie 1 fanden sich acht Genitalpolypen beim Meerschweinchen. Die Polypen wiesen eine variable Größe von 0,7x0,4x0,4 cm bis zu 6,5x3,0x2,5 cm auf. Sie waren überwiegend im Bereich von Vulva, Vagina und Zervix lokalisiert. Die Tiere waren zwischen drei und sieben Jahre alt (Median: 4 Jahre). Nur in der Studie von VEIGA-PARGA et al. (2016) wurden ebenfalls zwei Polypen diagnostiziert, die Tiere waren fünf und acht Jahre alt. Es lagen dabei keine Angaben zur Größe der diagnostizierten Polypen vor. Andere Studien, die sich mit Veränderungen im weiblichen Genitaltrakt von Meerschweinchen beschäftigten erwähnten keine Polypen.

In der Studie 1 konnten Veränderungen im Bereich der Endozervixdrüsen der Meerschweinchen nachgewiesen werden. Es fanden sich zehn hyperplastische Endozervixdrüsen, sieben Adenome und zwei Adenokarzinome. Die Lokalisation und

die Differenzierung der Zellen konnte eindeutig den Endozervixdrüsen zugeordnet werden. Für das Meerschweinchen fanden sich in der Literatur keine Angaben zu hyperplastischen Endozervixdrüsen. Es stellte sich die Frage, ob diese Prozesse im Rahmen des normalen zyklischen Geschehens gewertet werden sollten. Ein Bezug dieser Veränderungen zu einem bestimmten Zyklusstand konnte jedoch nicht beurteilt werden, da klinische Angaben zum jeweiligen Tier fehlten. So lagen keine Hormonwerte vor, eine Beurteilung der Vaginalmembran war nicht möglich und es konnten keine Vaginalabstriche zytologisch untersucht werden. Gegen eine physiologische Endozervixdrüsenhyperplasie sprach aus histologischer Sicht vor allem, dass ein teils deutlich irreguläres Wachstum mit Zystenbildungen gesehen wurde und die Massen eine Größe bis zu 1,0x0,8x0,7 cm erreichten.

Aus der Arbeit von RIECKEN (2008) ist bekannt, dass 76 % der Tiere mit Ovarialzysten erhöhte Hormonwerte im peripheren Blut aufwiesen. Eine Einflussnahme dieser unphysiologischen Hormonspiegel, nicht nur auf die endometriale Schleimhaut, sondern auch auf die Zervixdrüsen wäre möglich. Bislange gibt es jedoch noch keine Studien darüber, ob veränderte Hormonspiegel eine irreguläre Proliferation der Endozervixdrüsen beim Meerschweinchen induzieren.

In vorausgegangenen Studien über Genitalveränderungen bei Meerschweinchen fanden sich keine Aussagen zu tumorösen Prozessen ausgehend von den Endozervixdrüsen. Bei den Tumoren der Endozervixdrüsen in Studie 1 scheint es sich deshalb um die erste Beschreibung solcher Neoplasien beim Meerschweinchen zu handeln. Die Größe der Adenome der Endozervixdrüsen variierte von 1,3x1,3x1,0 cm bis zu 4,0x3,5x2,0 cm, während die Endozervixkarzinome eine Größe von 1,0x0,6x0,6 cm und 2,0x1,5x1,5 cm aufwiesen. Eine makroskopische Unterscheidung anhand der Größe zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren der Endozervixdrüsen war nicht möglich. Die Neoplasien waren in allen Fällen hellbeige und wiesen eine homogene Anschnittsfläche auf. Bei den Adenomen und Karzinomen lag das Alter der Tiere (soweit angegeben) zwischen drei und fünf Jahren. Aufgrund der geringen Probenzahl sind die makroskopischen Angaben und das Alter nur von eingeschränkter Aussagekraft hinsichtlich der Dignität. Hinweise auf die Pathogenese dieser Prozesse lassen sich für Meerschweinchen nicht erkennen.

Spontane Tumoren (Plattenepithelkarzinome) im Bereich der Zervix sind bei Ratten selten (GOODMAN und HILDEBRANDT 1987c). Durch Diethylstilbestrol konnten unterschiedliche Karzinome in der Zervix der Maus induziert werden (JOHNSON 1987). Auch GREENACRE (2004) beschrieb zervikale Karzinome für Hamster. Es fanden sich dabei jedoch keine Angaben über die Anzahl, das Alter oder die Verteilung innerhalb der drei aufgeführten Hamsterarten. Auffällig war, dass es sich bei den Tumoren der Zervix, die in der Literatur für Ratten, Mäuse und Hamster aufgelistet waren, immer um maligne Tumoren handelte. In der Humanmedizin umfassen Zervixkarzinome ca. 10 % aller Karzinome und stellen somit die dritthäufigste Karzinomart bei der Frau dar. Das humane Papillomavirus (HPV) ist die Hauptursache für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen im Bereich der Endozervix (WELLS et al. 2014). Im Gegensatz dazu ist eine virale Genese von Zervixkarzinomen bei den kleinen Heimsäugetieren nicht beschrieben.

Veränderungen ausgehend vom Endometrium stellten sich in der eigenen Studie 1 als acht glandulär-zystische Hyperplasien (GCHE), zwanzig Adenome und drei Adenokarzinome dar. Die GCHE lag in zwei Fällen als solitäre, tumor-ähnliche Veränderung vor und wurde in sechs Fällen neben anderen Tumoren oder tumor-ähnlichen Prozessen diagnostiziert. VEIGA-PARGA et al. (2016) beschrieben 16 GCHE in den 23 untersuchten Proben. Der Unterschied in der Anzahl der befundenen GCHE in den beiden Studien erklärt sich möglicherweise daraus, dass in die eigene Studie nur die nodulären Prozesse, nicht jedoch die diffusen Läsionen einbezogen wurden. In anderen Publikationen wurde die GCHE nicht erwähnt. Es gibt also bislang nur wenige Literaturangaben, die sich mit dieser nicht-neoplastischen Veränderung beim Meerschweinchen beschäftigten. Bei anderen Tierarten, z. B. Kaninchen, ist bekannt, dass GCHE durch erhöhte Hormonspiegel entstehen können (ASAKAWA et al. 2008). Es bleibt zu vermuten, dass auch beim Meerschweinchen eine hormonelle Genese zugrunde liegt. Beim Kaninchen wird kontrovers diskutiert, ob es sich bei der endometrialen Hyperplasie um eine Präkanzerose handelt (ASAKAWA et al. 2008, HECKERMANN 2008). Inwieweit dies für das Meerschweinchen im Hinblick auf eine tumoröse Vorstufe von Bedeutung sein könnte, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beurteilt werden.

Aussagen über endometriale Tumoren beim Meerschweinchen sind in der Literatur selten. Zieht man die Studie von VEIGA-PARGA et al. (2016) und die eigenen Daten der Studie 1 heran, so ergibt sich das Bild, dass Adenome deutlich häufiger auftreten als Adenokarzinome. In der Studie 1 zeigten die endometrialen Adenome eine deutliche Variabilität in ihrer Größe. Makroskopisch waren sie als kleine Knötchen mit 0,3x0,3x0,2 cm bis hin zu 5,5x4,3x2,0 cm große, das ganze Uterushorn einbeziehende und das Uteruslumen verengende Massen erkennbar. Die Tiere waren zwischen zwei bis sieben Jahre alt (Median: 3,5 Jahre). Auch in der Studie von VEIGA-PARGA et al. (2016) waren die Meerschweinchen, bei denen ein endometriales Adenom diagnostiziert wurde, vier oder fünf Jahre alt. In 14 Fällen der eigenen Studie 1 waren die Adenome im Uterushorn lokalisiert. Zwei Adenome fanden sich im Uteruskörper. Nähere Angaben zur Lokalisation der Adenome waren bei VEIGA-PARGA et al. (2016) nicht aufgelistet.

Die endometrialen Adenokarzinome waren 0,4x0,3x0,3 cm bis 3,5x1,7x1,6 cm groß und die Tiere vier und sechs Jahre alt. Die Adenokarzinome waren jeweils in den Uterushörnern lokalisiert, in einer Probe reichte das Tumorwachstum bis in den Uteruskörper. Auch bei den endometrialen Tumoren erbrachte die Größe keinen Hinweis auf die Dignität. SOMMEREY (2001) beschrieb zwei Adenokarzinome beim Meerschweinchen. Weder in der Studie von SOMMEREY (2001) noch bei den eigenen Untersuchungen lagen bei diesen malignen Tumoren weitere Informationen bezüglich möglicher Metastasen oder des klinisches Bildes der Patienten vor.

Im eigenen Untersuchungsgut von Studie 1 wiesen 10 von 23 endometrialen Tumoren (neun Adenome und ein Adenokarzinom) Areale mit fokaler Dezidualisierung auf, die in anderen Publikationen über Meerschweinchen nicht beschrieben sind. Bekannt sind diese Veränderungen jedoch bei der Ratte und Maus (DIXON et al. 2014). Es wird vermutet, dass uterine intraluminale Polypen oder Tumoren eine stromale Dezidualisierung auslösen können (DIXON et al. 2014). Makroskopisch waren die fokalen Dezidualisierungen nicht als zusätzliche Umfangsvermehrung erkennbar. Erst die histologische Untersuchung ergab den Hinweis auf ihr Vorliegen. Demzufolge war eine makroskopische Abmessung dieser Läsionen nicht möglich und sie wurden in den eigenen Fällen immer zusammen mit dem makroskopisch erkennbaren Tumor vermessen.

Neben den bereits beschriebenen fokalen Dezidualisierungen fanden sich sechs Deziduome (syn. deziduale Reaktion) im eigenen Untersuchungsgut. Die Deziduome waren 0,4x0,4x0,3 cm bis 3,4x1,0x0,8 cm groß. Makroskopisch stellte sich das Wachstum als nodulär oder polypös dar und die Umfangsvermehrungen ragten in das Uteruslumen. Auch SOMMEREY (2001) diagnostizierte ein Deziduom, Details zur Größe und zum Wachstumsverhalten waren jedoch nicht aufgeführt. Das Alter der Tiere, die ein Deziduom aufwiesen, lag im eigenen Untersuchungsgut zwischen zwei und drei Jahren (Median: 3 Jahre). In anderen Studien über spontane Genitalveränderungen beim Meerschweinchen waren Deziduome nicht aufgeführt. Aus früheren Untersuchungen (MITCHELL und GARRIS 1978) ist jedoch bekannt, dass Deziduome beim Meerschweinchen durch Setzen eines lokalen Traumas ausgelöst werden konnten. Deziduome wurden in der Literatur bei der Ratte, Maus, Hamster und Kaninchen beschrieben (HART ELCOCK et al. 1987, YOSHIZAWA et al. 2013, DIXON et al. 2014). Als spontane tumor-ähnliche Prozesse werden diese Veränderungen bei den kleinen Heimsäugetieren selten erwähnt. Möglicherweise liegt dies an der Tatsache, dass neben einem auslösenden Insult auch der richtige Zykluszeitpunkt vorliegen muss, um ein Deziduom zu induzieren. Da Deziduome außerdem einer Spontanregression unterliegen, könnte auch dies ein möglicher Grund für den seltenen Nachweis von Deziduomen sein. Wie in der eigenen Studie 1 aufgezeigt wurde, scheinen fokale Dezidualisierungen beim Meerschweinchen durchaus auch mit endometrialen Tumoren vergesellschaftet zu sein. Daher sollte bei einem spontanen Abgang von deziduaalem Gewebe beim Meerschweinchen in Betracht gezogen werden, dass primär ein tumoröses Geschehen vorliegen könnte.

Deziduosarkome, wie sie induziert (ZOOK et al. 1987, ZOOK et al. 2001) oder spontan (COOPER et al. 2006) beim Kaninchen beschrieben wurden sind bislang für das Meerschweinchen oder andere Nager nicht publiziert und kamen auch im eigenen Probenmaterial nicht vor.

Leiomyome stellten in einigen Studien die häufigste benigne Neoplasie im Uterus von Meerschweinchen dar (ROGERS und BLUMENTHAL 1960, EDIGER und KOVATCH 1976, FIELD et al. 1989, SOMMEREY 2001, VEIGA-PARGA 2016). Auch in der eigenen Studie 1 dominierten die Leiomyome (n = 18) deutlich über den Leiomyosarkomen (n = 9). Das Alter der Tiere mit einem Leiomyom oder



Leiomyosarkom reichte von drei bis sieben Jahren (Median: 5 Jahre). Die Leiomyome waren 0,4x0,4x0,4 cm bis 5,6x5,0x4,0 cm, die Leiomyosarkome 0,2x0,2x0,2 cm bis 9,0x7,5x6,0 cm groß. Auf der makroskopischen Anschnittsfläche waren die Leiomyosarkome im Gegensatz zu den Leiomyomen häufig irregulärer und inhomogener strukturiert. Die Angaben zur Größe der Umfangsvermehrungen und dem Alter der Tiere im eigenen Untersuchungsgut entsprach den Angaben in der Literatur (FIELD et al. 1989). Sowohl die Leiomyome als auch die Leiomyosarkome waren, im Gegensatz zu den epithelialen Tumoren, in der eigenen Studie 1 deutlich häufiger im Bereich des Uteruskörpers als im Bereich der Uterushörner zu finden. In der Studie von FIELD et al. (1989) fanden sich die Leiomyome häufig im Uteruskörper (5/11) oder im Uterushorn (4/11). Jeweils ein Leiomyom war im Bereich der Zervix oder im Bereich der Vulva lokalisiert. In der Studie von VEIGA-PARGA et al. (2016) waren alle Tumoren der glatten Muskulatur (sechs Leiomyome und ein Leiomyosarkom), im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen in Studie 1, in der Serosa und im Myometrium der Uterushörner zu finden.

In Studie 1 fand sich in einem Fall ein multifokales Leiomyosarkom mit Tumoren im Uterus und der Darmwand. Es konnte jedoch nicht abschließend geklärt werden, ob es sich dabei um ein primär multizentrisch wachsendes Leiomyosarkom handelte oder ob die Tumoren im Bereich der Darmwand Implantationsmetastasen darstellten. Neben einem Leiomyosarkom diagnostizierten ROGERS und BLUMENTHAL (1960) auch ein Fibrosarkom, ein Myxosarkom und ein undifferenziertes Sarkom. Im Gegensatz zu anderen Studien (ROGERS und BLUMENTHAL 1960, EDIGER und KOVATCH 1976, FIELD et al. 1989, VEIGA-PARGA et al. 2016), war im eigenen Untersuchungsgut nicht das Leiomyom die am häufigsten vertretene benigne Neoplasie im Uterus des Meerschweinchens, sondern das endometriale Adenom.

Eine weitere Tumorart, die im Rahmen der Studie 1 bei Meerschweinchen gefunden wurde, war der maligne Müllersche Misch tumor (MMMT). Insgesamt sieben MMMT (syn. Karzinosarkom) wurden diagnostiziert. Definitionsgemäß handelt es sich bei dieser Tumorart um einen Tumor, der sich sowohl aus einer malignen epithelialen, als auch aus einer malignen mesenchymalen Komponente zusammensetzt. Die Tumoren werden zusätzlich in homologe (mesenchymale Tumorkomponente entspricht Zellen die im Uterus vorkommen, z. B. Stromazellen, glatte Muskulatur) und heterologe

(mesenchymale Tumorkomponente findet sich normalerweise nicht im Uterus, z. B. Knorpel- und Knochengewebe) Typen differenziert. Die sieben Tumoren der eigenen Studie entsprachen alle dem homologen Typ und wiesen eine Größe von 0,6x0,6x0,5 cm bis zu 4,0x4,0x3,0 cm auf. Im Anschnitt zeigte sich makroskopisch eine multilobulierte, inhomogene Schnittfläche. Die Tumoren waren überwiegend im Bereich der Uterushörner lokalisiert. Die Tiere waren zwischen drei Jahren und sechs Jahren alt (Median: 4 Jahre). Diese Tumoren sind selten und wurden bislang in Studien, die sich mit Genitalveränderungen beim weiblichen Meerschweinchen beschäftigten nicht aufgeführt. Im eigenen Untersuchungsgut von MMMT bei Meerschweinchen in Studie 1 konnten keine Lymphgefäßeinbrüche beobachtet werden. Angaben zum weiteren klinischen Verlauf waren leider nicht zu erhalten.

### **4.3 Besonderheiten eines malignen Müllerschen Mischtumors bei einem Kaninchen**

Bislang gibt es in der Literatur nur Einzelfallberichte zu diesem Tumor beim Kaninchen. In der eigenen Untersuchung von Studie 2 wurde bei einem vier Jahre alten Kaninchen, als Zufallsbefund bei einem Impftermin, klinisch ein aufgetriebenes Abdomen mit einer palpierbaren Masse festgestellt. Bei Kaninchen mit Uteruserkrankungen wurden als häufigste klinische Symptome ein serosanguinöser Vaginalausfluss, ein aufgetriebenes Abdomen, Abdominalschmerzen und ein schlechtes Allgemeinbefinden beschrieben (SAITO et al. 2002, WALTER et al. 2010).

Der in Studie 2 untersuchte MMMT stellte sich als multiple, beide Uteri durchsetzende, weiß-beige Massen mit teils solider, teils zystischer und teils mineralisierter Anschnittsfläche dar. Die Umfangsvermehrungen waren bis zu 7,0x2,5x1,0 cm groß. In der histologischen Untersuchung fanden sich fokale Einbrüche von epithelialen Tumorzellen in Gefäße, als Anzeichen einer beginnenden Metastasierung. Die Befunde in der eigenen Untersuchung ähnelte den Befunden in anderen Publikationen (ZADRAVEC et al. 2012, HONDA et al. 2013). Allerdings waren die Kaninchen in diesen Publikationen mit sieben und acht Jahren deutlich älter als die Patientin der eigenen Studie. ZADRAVEC et al. (2012) beschrieben in ihrem Fall beim Kaninchen

multiple Metastasen. In Publikationen zu MMMT bei der Ratte wurde ebenfalls von Metastasen berichtet (KASPAREIT-RITTINGHAUSEN und DEERBERG 1990). Auch wenn bislang nur wenige Fallberichte zu dieser Neoplasie bei den kleinen Heimsäugetieren vorliegen, ergibt sich doch das Bild eines hochmalignen Tumorgeschehens. Wird also ein MMMT histologisch diagnostiziert, sollten weiterführende Untersuchungen (z. B. bildgebende Diagnostik) durchgeführt werden, um mögliche Metastasenbildungen frühzeitig zu erkennen. Bei der Frau tritt diese Neoplasie überwiegend postmenopausal auf und wird prognostisch als ungünstiger, als schlecht differenzierte endometrioide oder seröse/klarzellige Endometriumskarzinome eingestuft. Fernmetastasen werden bei der Frau am häufigsten intraabdominal und in der Lunge beobachtet. Der Typ (homolog oder heterolog) des MMMT ist in der Humanmedizin jedoch ohne prognostische Relevanz (HORN et al. 2009).

In der eigenen Studie 2 wurde zur weiteren Charakterisierung des heterologen MMMT eine immunhistologische Untersuchung durchgeführt. Neben den gängigen Markern für epitheliale und mesenchymale Zellen, dem Proliferationsmarker Ki-67 Antigen, wurde auch die Expression von Steroidhormonrezeptoren untersucht. In einer Publikation von ASAKAWA et al. (2008) konnte bereits eine Korrelation zwischen histopathologischem Wachstumsmuster der uterinen Tumoren und dem Expressionsmuster für Östrogen- und Progesteronrezeptoren beobachtet werden. Tubuläre bis solide wachsende Adenokarzinome zeigten eine stärkere Expression beider Rezeptoren als papilläre Adenokarzinome (ASAKAWA et al. 2008). Ähnliche Befunde fanden sich auch in den eigenen Ergebnissen von Studie 2, wo die Expressionsintensität der Hormonrezeptoren in soliden und tubulär wachsenden epithelialen Tumoranteilen des MMMT stärker ausgeprägt war als in den zystischen Arealen. Diese Befunde wurden deshalb als wichtig erachtet, da sie möglicherweise als prognostisches Kriterium herangezogen werden könnten. Es ist bekannt, dass bei uterinen Adenokarzinomen der Frau die Expression von Steroidhormonrezeptoren mit der histologischen Differenzierung und der Überlebenszeit korreliert sind. Das Ansprechen auf eine Hormontherapie ist in Fällen mit hoher Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression in der Humanmedizin häufig besser (MCCARTY et al. 1979, SYMMERS 1991, SILVERBERG 1992). Auch wenn eine Hormontherapie beim Kaninchen keine Rolle spielen dürfte könnten weiterführende Untersuchungen mit histologischer Differenzierung,

Steroidhormonrezeptorexpression und klinischem Verlauf helfen, die prognostische Aussagekraft für die jeweils vorliegende Neoplasie zu erhöhen.

### **4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick**

In der Literatur gibt es bislang nur wenige Studien zu Veränderungen im Genitaltrakt von Meerschweinchen die als Heimtiere gehalten werden. Mittlerweile ist das Meerschweinchen aber ein beliebtes Heimtier, wodurch sich haltungsbedingt vermutlich sowohl die natürliche Lebenserwartung der Tiere verlängert, als auch das Risiko einen Tumor zu entwickeln steigt. Darüber hinaus ist die Akzeptanz der Tierbesitzer gestiegen, ihr Heimtier tierärztlich versorgen zu lassen. Es ist davon auszugehen, dass daher zukünftig tumoröse oder tumor-ähnliche Veränderungen in Zervix und Uterus von Meerschweinchen vermehrt zur Diagnostik eingesandt werden. Somit sind detaillierte Kenntnisse über das Vorkommen, die Histogenese und die Dignität der zervikalen und uterinen Veränderungen sowohl für den diagnostischen Pathologen als auch für den klinisch tätigen Tierarzt von Bedeutung.

Bei den in Studie 1 aufgeführten tumor-ähnlichen und tumorösen Veränderungen der Endozervixdrüsen und der malignen Müllerschen Mischtumoren handelt es sich um die ersten Beschreibungen solcher Prozesse beim Meerschweinchen in der Literatur. Bei diesen Erkrankungen wäre es wichtig, in zukünftigen Studien auch den klinischen Verlauf zu dokumentieren. Des Weiteren wäre es interessant zu untersuchen, ob eine Korrelation zwischen den zervikalen und uterinen Läsionen und dem Hormonstatus der betroffenen Meerschweinchen besteht.

Die eigenen Ergebnisse zu tumorösen und tumor-ähnlichen Veränderungen in Zervix und Uterus beim Meerschweinchen ergaben, dass makroskopisch die Größe einer Umfangsvermehrung keinen Rückschluss auf deren Dignität zulässt. Im eigenen Untersuchungsgut waren die Leiomyome und Leiomyosarkome deutlich häufiger im Uteruskörper finden, während die endometrialen Tumoren vermehrt im Uterushorn vorlagen, sodass die Lokalisation möglicherweise ein erster Hinweis auf die Histogenese der Umfangsvermehrung geben könnte.

Übereinstimmend mit den meisten Literaturstellen (EDIGER und KOVATCH 1976, FIELD et al. 1989, SOMMEREY 2001, VEIGA-PARGA et al. 2016) dominierten auch in den eigenen Untersuchungen die benignen Neoplasien bei den Meerschweinchen. Im Gegensatz zu anderen Publikationen bei denen das Leiomyom an erster Stelle stand (EDIGER und KOVATCH 1976, FIELD et al. 1989, SOMMEREY 2001, VEIGA-PARGA et al. 2016), war im eigenen Untersuchungsgut das endometriale Adenom am häufigsten vertreten. Aufgrund der häufig benignen Tumoren ist die Ovariohysterektomie als Therapie bei nodulären Umfangsvermehrungen im Genitaltrakt beim Meerschweinchen somit durchaus empfehlenswert.

Die in Studie 2 beschriebenen Ergebnisse stimmen mit den Angaben in der Literatur zu malignen Müllerschen Mischtumoren überein. Das makroskopisch sehr heterogene Erscheinungsbild kann dabei bereits ein erster Hinweis auf diese Neoplasie sein. Es ist davon auszugehen, dass der MMMT auch beim Kaninchen einen hochmalignen Tumorprozess mit Metastasierungsneigung darstellt. Weiterführende klinische Untersuchungen, wie z. B. Röntgenuntersuchungen, sollten deshalb zur Abklärung, ob bereits Metastasen vorliegen, vorgenommen werden. In der eigenen Untersuchung wurde eine immunhistologische Charakterisierung durchgeführt, wobei eine Korrelation zwischen dem histopathologischen Wachstumsmuster und der Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren beobachtet werden konnte. Zukünftige Studien sind notwendig um zu ermitteln, ob sich aus diesen Untersuchungen weitere hilfreiche Prognostikkriterien ergeben könnten.

Abschließend lässt sich feststellen, dass Meerschweinchen und auch Kaninchen eine ganze Bandbreite an Veränderungen in Zervix und Uterus aufweisen können. Eine sorgfältige makroskopische und histopathologische Aufarbeitung dieser Veränderungen ist nötig um eine adäquate Therapie und Prognose zu ermöglichen und die Kenntnisse über diese Prozesse zu erweitern.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Claudia Laik-Schandelmaier

### **„Untersuchungen zur pathologisch-anatomischen und histopathologischen Diagnostik von Umfangsvermehrungen in Zervix und Uterus weiblicher Meerschweinchen (*Cavia porcellus*) und eines weiblichen Kaninchens (*Oryctolagus cuniculus*)“**

Tumoren und tumor-ähnliche Läsionen im Genitalsystem von Meerschweinchen sind selten. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, noduläre Veränderungen in der Zervix und dem Uterus von Meerschweinchen, die als Heimtiere gehalten wurden, makroskopisch und histopathologisch aufzuarbeiten. Zu diesem Zwecke wurden entsprechende Routineeinsendungen von 83 Meerschweinchen detailliert makroskopisch und histopathologisch untersucht. Die Diagnosen basieren auf gängigen Tumorklassifikationsschemata und setzten sich wie folgt zusammen: Polypen in Vagina, Zervix oder Uterus (n = 8), Endozervixhyperplasien (n = 10), Endozervixadenome (n = 7), Endozervixkarzinome (n = 2), endometriale glanduläre Zysten (n = 3), noduläre glandulär-zystische Hyperplasien des Endometriums (n = 8), endometriale Adenome (n = 20) und Adenokarzinome (n = 3). Anteile der Plazenta wurden in vier Fällen gefunden. Ferner konnten fokale Dezidualisierungen (n = 10) und Deziduome (n = 6) beobachtet werden. Die Tumoren der glatten Muskulatur umfassten 18 Leiomyome und 9 Leiomyosarkome. Maligne Müllersche Mischtumoren wurden bei sieben Meerschweinchen diagnostiziert. In 55 Fällen fand sich nur eine tumor-ähnliche oder tumoröse Läsion. Bei 28 Meerschweinchen dagegen wurden gleichzeitig zwei oder mehrere Veränderungen diagnostiziert.

Bei den Veränderungen im Bereich der Zervix und bei den malignen Müllerschen Mischtumoren scheint es sich um Erstbeschreibungen beim Meerschweinchen zu handeln. Aufgrund der Erkenntnis, dass beim Meerschweinchen häufig gutartige Tumoren (Adenome und Leiomyome), oder tumor-ähnliche Veränderungen (Hyperplasien) in Zervix und Uterus auftreten, ist die chirurgische Exzision bzw. die Ovariohysterektomie als Therapiemaßnahme zu empfehlen.

Die zweite Studie arbeitete den Fall eines vier Jahre alten Kaninchens (*Oryctolagus cuniculus*) auf, bei dem während einer klinischen Routineuntersuchung ein veränderter Uterus festgestellt wurde. Nach der Ovariohysterektomie wurde eine histopathologische Untersuchung des Resektates eingeleitet. Die Neoplasie wies maligne epitheliale und maligne mesenchymale Anteile auf, sodass ein maligner Müllerscher Misch tumor diagnostiziert wurde. Da die malignen mesenchymalen Tumoranteile in einigen Bereichen eine Differenzierung zu atypischem Knorpel- und Knochengewebe aufwiesen, wurde der Tumor als „heterologer“ Typ eingestuft. Zusätzlich erfolgte eine immunhistologische Charakterisierung der Neoplasie (Hormonrezeptoren, Proliferationsmarker, Intermediärfilamente). Das Expressionsmuster der Hormonrezeptoren war in den unterschiedlichen Tumoranteilen unterschiedlich ausgeprägt ähnlich wie bei Genitaltumoren der Frau. Inwieweit sich daraus zukünftig prognostisch relevante Kriterien ergeben könnten, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht absehbar.

## 6 SUMMARY

Claudia Laik-Schandelmaier

**„Studies on the pathological-anatomical and histopathological diagnosis of tumors and tumor-like lesions of the cervix and uterus in female guinea pigs (*Cavia porcellus*), and one female rabbit (*Oryctolagus cuniculus*)”**

Tumors and tumor-like lesions are rare findings in the genital system of guinea pigs. The aim of the present study was to characterize nodular lesions in the cervix and uterus of guinea pigs kept as pet animals. For this reason, 83 samples from guinea pigs submitted for routine diagnostics, were examined macroscopically as well as histologically in detail. Diagnoses were based on common tumor classification nomenclatures. Histopathological diagnoses included: polyps in the vagina, cervix and uterus (n = 8), hyperplastic lesions of the endocervix (n = 10), adenomas of the endocervix (n = 7), adenocarcinomas of the endocervix (n = 2), endometrial glandular cysts (n = 3), nodular glandular-cystic hyperplasia of the endometrium (n = 8), endometrial adenomas (n = 20), and adenocarcinomas (n = 3). Four placental pieces, ten focal decidualizations and six deciduomas were found. An additional 18 leiomyomas and nine leiomyosarcomas were also diagnosed. Uterine malignant mixed Müllerian tumors were observed in seven guinea pigs. In 55 of the cases, only solitary changes were observed. Two or more lesions were diagnosed in 28 guinea pigs.

The alterations in the cervix, and the malignant mixed Müllerian tumors are, to the best of the author's knowledge, the first descriptions of these lesions in guinea pigs. Due to the fact that benign tumors (adenomas and leiomyomas) and tumor-like lesions (hyperplastic changes) in the cervix and uterus of guinea pigs outnumber malignant tumors, surgical excision or ovariectomy should be recommended as therapy.



In the second study, the case of a four years old rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) that presented with an altered uterus in routine clinical investigation, was examined. A histopathological investigation of the uterus was initiated after ovariectomy. The neoplasm revealed parts of malignant epithelial and malignant mesenchymal tissues, therefore a malignant mixed Müllerian tumor was diagnosed. The malignant mesenchymal tissue parts showed differentiation towards atypical chondroid and osseous tissue, and the neoplasm was classified as a “heterologous“ type. For further characterization, immunohistochemistry was performed (hormone receptors, proliferation marker, intermediate filaments). Distinct expression of the hormone receptors was detected in different tumor parts, similar to findings in genital tumors in women. It is not currently possible to provide a prognosis based on an assessment of the distinct expression pattern of hormone receptors in rabbits.

7 **LITERATURVERZEICHNIS**

Antuofermo E, Cocco R, Borzacchiello G, Burrari GP, Meloni F, Bonelli P, Pirino S, Cossu-Rocca P, Bosincu L. Bilateral ovarian malignant mixed müllerian tumor in a dog. *Vet Pathol.* 2009;46:453-456.

Asakawa MG, Goldschmidt MH, Une Y, Nomura Y. The immunohistochemical evaluation of estrogen receptor- $\alpha$  and progesterone receptors of normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium in 88 pet rabbits. *Vet Pathol.* 2008;45:217-225.

Brink-Knol van den H, Esch van E. Spontaneous malignant mixed müllerian tumor in a Wistar rat: A case report including immunohistochemistry. *Vet Pathol.* 2010;47:1105-1110.

Brownstein DG, Brooks AL. Spontaneous endomyometrial neoplasms in aging Chinese hamsters. *J Natl Cancer Inst.* 1980;64:1209-1214.

Chanut FJ, Williams AM. The syrian golden hamster estrous cycle: unique characteristics, visual guide to staging, and comparison with the rat. *J Toxicol Pathol.* 2016;44:43-50.

Cooper TK, Adelsohn D, Gilbertson SR. Spontaneous decidosarcoma in a domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet Pathol.* 2006;43:377-380.

Dabbs DJ, Geisunger KR, Norris T. Intermediate filaments in endometrial and endocervical carcinomas. *Am J Surg.* 1986;10:568-576.

Dallenbach-Hellweg G. Uterus. In: Remmele W, Hrsg. *Pathologie* (4). 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1997. p. 30.

Dixon D, Alison R, Bach U, Colman K, Foley GL, Harleman JH, Haworth R, Herbert R, Heuser A, Long G, Mirsky M, Regan K, Esch van E, Westwood FR, Vidal J, Yoshida M. Nonproliferative and proliferative lesion of the rat and mouse female reproductive system. *J Toxicol Pathol.* 2014;27:1S-107S.

Dunn CL, Kelly RW, Critchley HO. Decidualization of the human endometrial stroma cell: an enigmatic transformation. *Reprod Biomed Online.* 2003;7:151-161.

Ediger RD, Kovatch RM. Spontaneous tumors in the Dunkin-Hartley guinea pig. *J Natl Cancer Inst.* 1976;56:293-294.

Eiben R, Bomhard EM. Trends in mortality, body weights and tumor incidences of Wistar rats over 20 years. *Exp Toxic Pathol.* 1999;51:523-536.

Ernst H, German PG, Rittinghausen J, Mohr U. Mesodermale (Muellersche) Mischtumoren des Uterus bei der Ratte. *Berl Münch Tierärztl Wschr.* 1990;103:431.

Evan G, Manivel JC, Dehner LP, Wick MR. Malignant mixed müllerian tumors: an immunohistochemical study of 47 cases, with histogenetic considerations and clinical correlation. *Hum Pathol.* 1991;22:215-223.

Evans JG, Grant DI. A mixed mesodermal tumor in the uterus of a cat. *J Comp Pathol.* 1977;87:635-638.

Field KJ, Griffith JW, Lang CM. Spontaneous reproductive tract leiomyomas in aged guinea pigs. *J Comp Pathol.* 1989;101:287-294.

Fuchs-Baumgartinger A, Heckermann H, Gruber A, Künzel F. Ein Beitrag zur Art und Häufigkeit von Uterusveränderungen beim Kaninchen. *Wien Tierärztl Monatsschr.* 2009;96:272-278.

Gardner WU, Pan SC. Malignant tumors of the uterus and vagina in untreated mice of the PM stock. *Cancer Res.* 1948;8:241-256.

Goldman JM, Murr AS, Cooper RL. The rodent estrous cycle: Characterization of vaginal cytology and its utility in toxicological studies. *Birth Defects Res. (Part B)*. 2007;80:84-97.

Goodman DG, Hildebrandt PK. Stromal polyp, endometrium, rat. In: Jones TC, Mohr U, Hunt RD, Hrsg. *Monographs on Pathology of Laboratory Animals. Genital System.* New York, Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag; 1987a. p. 146-148.

Goodman DG, Hildebrandt PK. Papillary adenoma, endometrium, rat. In: Jones TC, Mohr U, Hunt RD, Hrsg. *Monographs on Pathology of Laboratory Animals. Genital System.* New York, Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag; 1987b. p. 78-80.

Goodman DG, Hildebrandt PK. Squamous cell carcinoma, endometrium/cervix, rat. In: Jones TC, Mohr U, Hunt RD, Hrsg. *Monographs on Pathology of Laboratory Animals. Genital System.* New York, Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag; 1987c. p. 82-83.

Gorai I, Yanagibashi T, Taki A, Udagawa K, Miyagi E, Nakazawa T, Hirahara F, Nagashima Y, Minaguchi H. Uterine carcinosarcoma is derived from a single stem cell: an invitro study. *Int J Cancer.* 1997;72:821-827.

Goto M, Nomura Y, Une Y, Goldschmidt MH. Malignant mixed müllerian tumor in a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*): case report with immunohistochemistry. *Vet Pathol.* 2006;43:560-564.

Greenacre CB. Spontaneous tumors of small mammals. *Vet Clin Exot Anim.* 2004;7:627-651.

Gresham VC, Haines VL. Guinea pigs. Management, Husbandry, and Colony Health. In: Suckow MA, Stevens KA, Wilson RP, Hrsg. The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents. London, Waltham, Sand Diego: Elsevier; 2012. p. 603-617.

Harcourt-Brown F. Urogenital disease. In: Harcourt-Brown F, Hrsg. Textbook of rabbit medicine. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2002. p. 350.

Hargaden M, Singer L. Guinea pigs. Anatomy, Physiology, and Behavior. In: Suckow MA, Stevens KA, Wilson RP, Hrsg. The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents. London, Waltham, Sand Diego: Elsevier; 2012. p. 591-592.

Hart Elcock L, Stuart BP, Mueller RE, Hoss HE. Deciduoma, uterus, rat. In: Jones TC, Mohr, U, Hunt RD, Hrsg. Monographs on Pathology of Laboratory Animals. Genital System. New York, Heidelberg, Berlin: 1987. p. 140-146.

Heckermann H. Beitrag zur Art und Häufigkeit von Uterusveränderungen beim Kaninchen – Retrospektive Studie [Magister med. vet]. Wien: Vetmeduni. Wien; 2008.

Hofstetter J, Suckow MA, Hickman DL. Morphophysiology. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, Hrsg. The laboratory rat. 2. Aufl. Burlington, MA: Elsevier; 2006. p. 113-114.

Honda M, Kawakami R, Nakamura A, Miyazaki H, Wada Y, Arima K. Malignant mixed müllerian tumor in a rabbit. J Animal Clin Med. 2013;22:167-170.

Horn LC, Dallacker M, Bilek K. Karzinosarkome (maligne Müller-Mischtumoren) des Uterus. Pathologe. 2009;30:292-301.

Jimoh AJ, Ewuola EO. Milk yield and kit development of four breeds of rabbit in Ibadan, Nigeria. J Anim Sci Technol. 2017;59:25.

Johnson LD. Lesions of the female genital system caused by Diethylstilbestrol in humans, subhuman primates, and mice. In: Jones TC, Mohr U, Hunt RD, Hrsg. Monographs on Pathology of Laboratory Animals. Genital System. New York, Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag; 1987. p. 84-109.

Karbe E. "Mesenchymal tumor" or "decidual-like reaction"? J Toxicol Pathol. 1999;27:354-362.

Kaspereit-Rittinghausen J, Deerberg F. Spontaneous malignant mixed müllerian tumors and rhabdomyosarcoma of the uterus in rats. J Toxicol Pathol. 1990;18:417-422.

Kennedy PC, Cullen JM, Edwards JF, Goldschmidt MH, Larsen L, Munson L, Nielsen S. Histological classification of tumors of the genital system of domestic animals. 2. Aufl. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology (AFIP); 1998.

Komarek V. Gross anatomy. In: Hedrich HJ, Hrsg. The laboratory mouse. 2. Aufl. Oxford: Elsevier; 2012. p. 158.

Kounelis S, Jones MW, Papadaki H, Bakker A, Swalsky P, Finkelstein SD. Carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumors) of the female genital tract: comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. Hum Pathol. 1998;29:82-87.

Lennox AM, Bauck L. Small rodents: Basic anatomy, physiology, husbandry, and clinical techniques. In: Quesenberry KE, Carpenter JW, Hrsg. Ferrets, Rabbits, and Rodents: clinical medicine and surgery. 3. Aufl. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2012. p. 339-353.

Lilley KG, Epping RJ, Hafner LM. The guinea pig estrous cycle: Correlation of vaginal impedance measurements with vaginal cytologic findings. Lab Anim Sci. 1997;47:632-637.

Löning T. Endometriumpolyp. In: Doerr W, Seifert G, Hrsg. Pathologie der weiblichen Genitalorgane III. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2001. p. 525-526.

Malinin GI, Malinin IM. Age-related spontaneous uterine lesions in mice. J Gerontol. 1972;27:193-196.

McCarty KS, Barton TK, Fetter BF, Creasman WT. Correlation of estrogen and progesterone receptors with histological differentiation in endometrial adenocarcinomas. Am J Pathol. 1979;96:171-184.

McNutt MA, Bolen JW, Bolen AM, Gowen AM, Hammar SP, Vogel AM. Coexpression of intermediate filaments in human epithelial neoplasms. Ultrastruct Pathol. 1985;9:31-43.

Myers K, Poole WE. Sexual behaviour cycles in the wild rabbit, *Oryctolagus cuniculus* (L). Wildlife Research. 1958;3:144-145.

Mitchell JA, Garris DR. Deciduoma formation in response to uterine trauma in the guinea pig. Biol Reprod. 1978;19:1135-1141.

Mohr U. 9. Female genital system. In: International Classification of Rodent Tumors, Part I: The Rat. Oxford: IARC Scientific Publications No. 122. 1997.

Moll R, Franke WWF, Schiller DL. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell. 1982;31:11-24.

Mulder GB. Hamsters: Management, Husbandry, and Colony Health. In: Suckow MA, Stevens KA, Wilson RP, Hrsg. The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents. London, Waltham, Sand Diego: Elsevier; 2012. p. 765-775.

Murphy JP. Reproductive and urogenital disorders. In: Hillyer EV, Quesenberry KE, Hrsg. *Ferrets, Rabbits, and Rodents: clinical medicine and surgery*. 2. Aufl. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 202-220.

Murray KA. Hamsters: Anatomy, Physiology, and Behavior. In: Suckow MA, Stevens KA, Wilson RP, Hrsg. *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents*. London, Waltham, Sand Diego: Elsevier; 2012. p. 591-592.

Schummer A, Vollmerhaus B. Harn- und Geschlechtsapparat. In: Nickel R, Schummer A, Seiferle E, Hrsg. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Eingeweide*. Bd. 2. 6. Aufl. Berlin, Hamburg: Parey; 1987. p. 382.

Nicotina PA, Zanghi A, Catone G. Uterine malignant mixed müllerian tumor (metaplastic carcinoma) in the cat: clinicopathologic features and proliferation indices. *Vet Pathol*. 2002;39:158-160.

Nucci MR, Lee KR, Crum CP. Tumors of the female genital tract. In: Fletcher C, Hrsg. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. 3. Aufl. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p. 697-715.

Osborn M. Intermediate filament proteins: a multigene family distinguishing major cell lineages. *Trends Biochem Sci*. 1986;11:469-472.

Paparella S, Roperto F. Spontaneous uterine tumors in three cats. *Vet Pathol*. 1984;21:257-258.

Quesenberry KE, Donnelly TM, Mans C. Guinea pigs and chinchillas: Biology, husbandry, and clinical techniques of guinea pigs and chinchillas. In: Quesenberry KE, Carpenter JW, Hrsg. *Ferrets, Rabbits, and Rodents: clinical medicine and surgery*. 3. Aufl. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2012. p. 282-283.



Riecken A. Untersuchungen zu Ovarialzysten beim Meerschweinchen [Dissertation med.vet]. Hannover: Tiho. Hannover; 2008.

Rogers JB, Blumenthal HT. Studies of guinea pig tumors I. report of fourteen spontaneous guinea pig tumors, with a review of the literature. *Canc Res.* 1960;20:191-197.

Saito K, Nakanishi M, Hasegawa A. Uterine disorders diagnosed by ventrotomy in 47 rabbits. *J Vet Med Sci.* 2002;64:495-497.

Schäffner J, Virnich A, Laik C, Aupperle H. Maligner Müller-Mischtumor im Uterus bei einem ovariectomierten Frettchen. *Kleintierpraxis.* 2012;57:63-68.

Shi FX, Petroff BK, Herath CB, Ozawa M, Watanabe G, Taya K. Serous cysts are a benign component of the cyclic ovary in the guinea pig with an incidence dependent upon inhibin bioactivity. *J Vet Med Sci.* 2002;64:129-135.

Silverberg SG. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. In: Silverberg SG, Kurmann RJ, Hrsg. *Atlas of tumor pathology.* 3. Aufl. Washington DC: American Registry of Pathology; 1992. p. 15-89.

Sisk DB. Physiology. In: Wagner JE, Manning PJ, Hrsg. *The biology of the guinea pig.* New York: Academic Press; 1976. p. 63-92.

Solleveld HA. Leiomyoma and Leiomyosarcoma, uterus, rat. In: Jones TC, Mohr U, Hunt RD, Hrsg. *Monographs on Pathology of Laboratory Animals. Genital System.* New York, Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag; 1987. p. 116-120.

Sommerey CC. Sektions- und Biopsiefunde bei Meerschweinchen und Meerschweinchenartigen [Dissertation med. vet]. Gießen: Univ. Gießen; 2001.

Sreenan JJ, Hart WR. Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1995;6:666-674.

Stockard CR, Papanicolaou GN. The existence of a typical oestrous cycle in the guinea-pig-with a study of its histological and physiological changes. *Am J Anat.* 1917;22:225-283.

Symmers WC. Female reproductive system. In: Symmers WC, Anderson MC, Hrsg. *Systemic Pathology, Vol 6.* 3. Aufl. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991. p. 185-205.

Tena-Betancourt E, Bena-Betancourt CA, Zuniga-Munoz AM, Hernandez-Godinez B, Ibanez-Contreras A, Graullera-Rivera V. Multiple extrauterine pregnancy with early and near full-term mummified fetuses in a New Zealand White rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2014;53:204-207.

Veiga-Parga T, La Perle KM, Newman SJ. Spontaneous reproductive pathology in female guinea pigs. *J Vet Diagn Invest.* 2016;28:656-661.

Vella D, Donnelly TM. Rabbits: Basic anatomy, physiology, and husbandry. In: Quesenberry KE, Carpenter JW, Hrsg. *Ferrets, Rabbits, and Rodents: clinical medicine and surgery.* 3. Aufl. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2012. p. 157-173.

Walter B, Poth T, Böhmer E, Braun J, Matis U. Uterine disorder in 59 rabbit. *Vet Rec.* 2010;166:230-233.

Ward JM, Goodman DG, Squire RA, Chu KC, Linhart MS. Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging (C57BL/6N x C3H/HeN)F1 (B6C3F1) mice. *J Natl Cancer Inst.* 1979;63:849-854.

Weisbroth SH. Neoplastic diseases. In: Manning PJ, Ringler DH, Newcomer CE, Hrsg. The biology of the Laboratory rabbit. 2. Aufl. New York: Academic press; 1994. p. 259-292.

Wells M, Östör AG, Crum CP, Franceschi S, Tommasino M, Nesland JM, Goodman AK, Sankaranarayanan R, Hanselaar AG, Albores-Saavedra J. Tumours of the uterine cervix. In: Kurman RJ, Carcangui ML, Herrington CS, Young RH, Hrsg. Classification of tumours of female reproductive organs. 4. Aufl. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. p. 262-279.

Yoshizawa K, Emoto Y, Kinoshita Y, Kimura A, Uehara N, Yuri T, Shikata N, Tsubura A. Histopathological and immunohistochemical characterization of spontaneously occurring uterine deciduomas in young adult rats. J Toxicol Pathol. 2013;26:61-66.

Zadravec M, Gombac M, Racnik J, Rojs OZ, Pogacnik M, Svava T. Uterine heterologous malignant mixed müllerian tumor in a dwarf rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). J Vet Diagn Invest. 2012;24:418-422.

Zook BC, Spiro I, Hertz R. Malignant neoplasms of decidual origin (deciduomas) induced by estrogen-progestin-releasing intravaginal devices in rabbits. Am J Pathol. 1987;128:315-327.

Zook BC, Jänne OA, Abraham AA, Nash HA. The development and regression of deciduomas and other lesions caused by estrogens and progestins in rabbits. J Toxicol Pathol. 2001;29:411-416.

## 8 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

Laik-Schandelmaier C, Klopffleisch R, Schöniger S, Weiffenbach G, Staudacher M, Aupperle-Lellbach H. Tumoren und tumor-ähnliche Veränderungen in Zervix und Uterus von 83 Meerschweinchen (*Cavia porcellus*). 61. Tagung und 23. Schnittseminar der DVG – Fachgruppe Pathologie; 02.-04.03.2018; Fulda, Deutschland.

Laik-Schandelmaier C, Klopffleisch R, Schöniger S, Weiffenbach G, Staudacher M, Aupperle H. Spontaneously arising tumours and tumor-like lesions of the cervix and uterus in 83 pet guinea pigs (*Cavia porcellus*). J Comp Pathol. 2017; 156:339-351.

Laik-Schandelmaier C, Marschang RE, Klopffleisch R, Schöniger S, Weiffenbach G, Staudacher M, Aupperle H. Gynecological tumors in guinea pigs (*Cavia porcellus*). International Conference on Avian, Herpetological and Exotic Mammal Medicine 3<sup>rd</sup> ICARE; 25.-29.03.2017; Padua und Venedig, Italien.

Laik-Schandelmaier C, Klopffleisch R, Schöniger S, Weiffenbach G, Staudacher M, Peissner A, Aupperle H. Gynäkologische Tumoren beim Meerschweinchen: Gutartig oder bösartig? Tagungsband Augsburger Thementage Notfallversorgung beim Kleinsäuger: Status und Update; 25.06-26.06.2016 Augsburg, Deutschland. 1. Aufl. Gießen: Verlag der DVG Service GmbH.

Laik C, Lücke A, Müller K, Aupperle H. Maligner Müllerscher Misch tumor – ein ungewöhnlicher Uterustumor bei einem Kaninchen (*Oryctolagus cuniculus*). Prakt Tierarzt. 2013; 94:297-305.

## 9 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Robert Klopffleisch danke ich für die Vergabe des lohnenden Promotionsthemas sowie für die fachliche Betreuung und Durchsicht von Publikationsentwürfen.

Frau Dr. Elisabeth Müller gilt mein Dank für die Möglichkeit die Dissertation bei LABOKLIN anzufertigen.

Frau PD Dr. Heike Aupperle-Lellbach möchte ich meinen ganz besonderen Dank ausdrücken, für die Mitwirkung in der Planung der Studien, für die fachliche Betreuung sowie für die Hilfe in der Anfertigung der Publikationen.

Herrn Dr. Janosch Dietz danke ich für seine Hilfe in der Bewältigung computertechnischer Probleme.

Frau Dr. Olivia Kershaw danke ich für ihre fachliche und unkomplizierte Hilfsbereitschaft.

Frau PD Dr. Rachel Marschang danke ich für die sprachlichen Anregungen bei den in Englisch verfassten Anteilen dieser Dissertation.

Danken möchte ich auch Frau Dr. Barbara Gruber-Beckmann für die zahlreichen motivierenden Gespräche.

Außerdem möchte ich mich bei den technischen Mitarbeitern der Abteilung Pathologie für die Unterstützung in der Anfertigung der histologischen Präparate bedanken.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank meinem Lebensgefährten Werner, welcher mir auch in schwierigen Phasen dieser Dissertation stets mit den richtigen Worten und Taten zur Seite stand und mir so immer wieder neue Kraft schenkte.

**10 SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 29.05.1018

Claudia Laik-Schandelmaier











