

4. Diskussion

4.1. Rasse-, Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Verteilung der Rassen in der vorliegenden Studie deckt sich nahezu mit den Ergebnissen vergleichbarer Untersuchungen ähnlicher Fragestellungen. So kann bestätigt werden, daß Dackel (VON SANDERSLEBEN, 1959; GUTBERLET, 1994) und Terrier (BUSCH, 1993) überdurchschnittlich oft an Neoplasien der Mamma erkranken, am häufigsten sind dennoch, wie von BUSCH (1993) angegeben, die Mischlinge von Mammaveränderungen betroffen. Zusätzlich sind noch Deutsche Schäferhunde, Pudeln und Cocker-Spaniel mit einer nennenswerten Anzahl in der Studie vertreten (BOSTOCK, 1986; BUSCH, 1993). Da aber keine amtlichen regionalen Bestandsinformationen über die Verteilung der Rassen in der Gesamtpopulation Berlins vorliegen und auch die Auswahl der Tiere (Patienten der Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin) eher selektiv war, kann nicht auf eine Rassedisposition geschlossen werden.

Außerdem ist zu bedenken, daß die oben genannten Rassen zu den beliebtesten Haustieren gehören und somit überdurchschnittlich oft gehalten werden. So sollte es nicht verwundern, wenn sie auch bei tumorösen Erkrankungen der Mamma häufig vertreten sind.

Das Durchschnittsalter bei der Erstoperation von 9,52 Jahren deckt sich mit den Werten, die in der Literatur beschrieben sind. Hier sind Angaben zwischen neun und zehn Jahren üblich (BUSCH, 1993; HELLMEN, 1993; GUTBERLET, 1994; BOSTEDT und TAMMER, 1995; STOCKHAUS, 1998). Die ältesten Tiere sind im Durchschnitt die Mischlinge mit 10,32 Jahren, gefolgt von den Pudeln mit 10,16 Jahren. Auffallend niedrig ist das Durchschnittsalter bei den Terrier-Rassen mit 8,41 Jahren.

In dieser Studie sind ausschließlich weibliche Tiere vertreten. Von den 84 Patientinnen sind 20 (23,8%) kastriert bzw. ovariohysterektomiert. Da jedoch keine Angaben über die Verteilung kastrierter Hündinnen in der Gesamtpopulation Berlins vorliegen und auch der genaue Zeitpunkt der Kastration bei den meisten Tieren nicht bekannt ist, kann ein Zusammenhang zwischen früher chirurgischer Entfernung der hormonellen Stimulation und einer geringeren Empfänglichkeit für Mammatumoren, wie er in der Literatur beschrieben wird (SCHNEIDER et al., 1969; BOSTOCK, 1989; MORRIS, 1998), trotz ähnlicher Ergebnisse nicht gezeigt werden.

4.2. Makroskopische Erhebungen

Die Lokalisation der Gesäugeveränderungen in der rechten und/oder linken Seite ist in dieser Studie gleichmäßig verteilt. Bei etwa gleich vielen Tieren ist die linke wie die rechte Seite oder es sind beide Seiten betroffen.

Allerdings ist die Bereitschaft der Tierbesitzer, beide Mammaleisten zu entfernen, wenn beide Seiten erkrankt sind, nicht besonders groß. Nur 15 von 25 betroffenen Tieren wurden, teilweise zeitversetzt von der ersten Operation, beidseits mammektomiert, während bei den übrigen 10 Hündinnen kein weiteres Mal chirurgisch interveniert wurde.

Bei der Einteilung der malignesten Tumoren der zugesandten Gesäugeproben nach ihrer Größe in fünf Gruppen, stellt sich heraus, daß 20 (17,39%) Neoplasien als mikroskopisch klein eingestuft sind. Da diese Veränderungen nicht palpatorisch, sondern erst bei der histopathologischen Untersuchung entdeckt werden, wird deutlich, wie wichtig eine Totalmastektomie ist.

Es ist immer davon auszugehen, daß jegliches verbliebenes Mammagewebe potentiell zu erneuter Tumorbildung in der Mamma führen kann, ohne daß hier von Rezidiven gesprochen werden müßte (GUTBERLET et al., 1998).

So sind weitere chirurgische Eingriffe, mit erneutem Narkoserisiko etc., an der Mamma vorprogrammiert.

4.3. Befunde der HE-Diagnostik

Aufgrund der unterschiedlichen Klassifikationsschemata variieren in der Literatur seit Jahrzehnten die Angaben zur Dignität caniner Mammatumoren erheblich. Der auffallend niedrige Anteil (4,35%) benigner Neoplasien am Gesamtuntersuchungsgut dieser Studie deckt sich annähernd mit den Zahlen von GUTBERLET (1994), die in ihrer Untersuchung 7,63% benigne Veränderungen diagnostizierte. Diese Zahlen weichen teilweise erheblich von der Literatur ab, sind jedoch durch die Verwendung des gleichen Klassifikationsschemas nach GUTBERLET et al. (1998) erklärbar.

Nicht nachvollziehbar ist hingegen die Aussage von MORRIS et al. (1998), daß die Ergebnisse ihrer Studie wahrscheinlich repräsentativ sind (64,00% benigne Läsionen), weil alle Gesäugeveränderungen, die in diesem Zeitraum in lokalen Tierarztpraxen exzidiert wurden, auch untersucht wurden.

Dies sei in Studien, die unter Laborbedingungen stattfinden, nicht immer der Fall, da hier meist die Tendenz bestehe, kleine oder scheinbar benigne Läsionen nicht der histopathologischen Untersuchung zuzuführen (MORRIS et al., 1998).

Da jedoch in der vorliegenden Arbeit ebenfalls alle in diesem Zeitraum in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin exzidierten Gesäugeveränderungen untersucht wurden, scheint der Auswahl des Klassifikationsschemas eine größere Bedeutung zuzukommen.

Bei der Beurteilung der Lymphknoten fällt auf, daß in 12,17% der Proben, also in jeder achten, kein Lymphknoten vorhanden war. Da jedoch bei der frühzeitigen radikalchirurgischen Mammektomie einer oder beider Gesäugeleisten der Lymphknotenbefund - ob positiv oder negativ - keine Bedeutung hat (BUSCH, 1993) und Einzelentnahmen in der vorliegenden Arbeit eher eine Ausnahme waren, ist diese Tatsache vernachlässigbar. BUSCH (1993) weist nachdrücklich darauf hin, daß dem Operationszeitpunkt und der Operationsmethode eine größere prognostische Relevanz zukommt. Er stellt die beste Prognose in Aussicht, wenn die Mammatumoroperation recht früh erfolgt, wobei alle Mammakomplexe einer bzw. - sofern betroffen - beider Mammaleisten und deren regionäre Lymphknoten entfernt werden (BUSCH, 1993).

In den HE-Schnitten sind insgesamt in 21,74% der Fälle Gefäßeinbrüche oder der Verdacht darauf zu beobachten. Dies deckt sich mit den Zahlen von GUTBERLET (1994), die bei ihrer Untersuchung an HE-gefärbten Schnitten in insgesamt 22,80% der Fälle dieses Phänomen beschreibt. Allerdings wurde diese Zahl, nach einer immunhistochemischen Darstellung sowohl des Gefäßendothels als auch der eingebrochenen Tumorzellen, von ihr auf 36,44% korrigiert.

In den chirurgisch entfernten Mammaleisten, bzw. Mammateilleisten liegt in 81,74% Fällen eine primäre Multiplizität vor. Diese Zahl liegt deutlich über den Angaben der Literatur. Hier wird ein multiples Auftreten bei nahezu 50% der Tiere beschrieben (MOULTON et al., 1970; CAMERON and FAULKIN, 1971; MITCHELL, 1974).

Eine Erklärung könnte die Operationstechnik liefern. Da in der vorliegenden Arbeit fast ausschließlich Mammateilleisten, bzw. komplette Mammaleisten einer Seite histopathologisch untersucht werden, auch wenn palpatorisch nur ein Komplex betroffen scheint, können zusätzlich mikroskopisch kleine Neoplasien diagnostiziert werden.

In allen Proben können im HE-Schnitt lymphozytäre Infiltrate unterschiedlichen Ausprägungsgrades registriert werden.

Dies widerspricht den Angaben von KÄLIN et al. (1985), bei denen nur 47% der malignen Tumoren der Hündin von lymphozytären Infiltrationen begleitet sind. GILBERTSON et al. (1983) geben an, daß in ihrer Studie die nicht-malignen Läsionen, bis auf einige wenige präkanzeröse Mastopathien, keine lymphozytäre Reaktion zeigen. Bei den malignen Veränderungen sind nur 40% lymphozytär infiltriert (GILBERTSON et al., 1983).

Bei der Gruppeneinteilung anhand der Lokalisation und des Verteilungsmusters der lymphozytären Infiltrate ergeben sich insgesamt 24,35% der Gesäugeveränderungen in Gruppe I, 41,74% in Gruppe II, 26,96% in Gruppe III und 4,35% in Gruppe IV. Dies zeigt, daß annähernd die Hälfte der Gesäugetumoren diffus, ihre Kapseln bzw. ihre Tumorperipherie herdförmig mit Lymphozyten infiltriert sind.

Da theoretisch die Menge der lymphozytären Infiltrate unabhängig von der Lokalisation und dem Verteilungsmuster ist, wird die Verteilung der Grade innerhalb der Gruppen zusätzlich angegeben.

Der Grad 0 wird zur besseren Übersicht in Tabelle 27 (S. 61) nicht aufgeführt, da in keiner der n=115 Proben die lymphozytären Infiltrate als fehlend eingestuft wurden. Auffällig ist, daß die Menge dieser Immunzellen, ablesbar an den Graden, von Gruppe I bis zur Gruppe IV ständig zunimmt. Dies läßt vermuten, daß praktisch ein direkter Zusammenhang zwischen der Menge der Lymphozyten und der Lokalisation sowie dem Verteilungsmuster existiert.

4.4. Zusammenhänge zwischen den anamnestisch, makroskopisch und histopathologisch

erhobenen Daten

Beim Terrier, dem Cocker-Spaniel und den unter „Übrige“ zusammengefassten Rassen sind alle Tumoren maligne. Die Mischlinge sind zu 96,15% von bösartigen Neoplasien betroffen, gefolgt vom Dackel mit 86,66%. Pudel und Deutscher Schäferhund weisen um die 80,00% maligne Veränderungen auf.

Durch die selektive Auswahl nach Patienten der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlins und in Unkenntnis der Rassenverteilung in der Gesamtpopulation der Region kann nicht davon ausgegangen werden, daß diese Verteilung repräsentativ ist. Außerdem ist die Fallzahl in den einzelnen Rassen zu gering, um definitive Aussagen zu treffen.

Das Durchschnittsalter der Hündinnen ist bei den verschiedenen Diagnosen teilweise sehr unterschiedlich. Dies widerspricht den Angaben von GUTBERLET (1994), bei deren Untersuchung das durchschnittliche Alter der Tiere in Bezug auf die Diagnosen in etwa gleich ist.

Das mittlere Alter der Patientinnen weicht bei den benignen Mammatumoren und den Sonstigen deutlich vom Durchschnittsalter des gesamten Untersuchungsgutes nach unten ab; dem gegenüber stehen die Karzinome, bei denen das mittlere Alter deutlich nach oben abweicht. Allerdings ist bei diesen Ergebnissen die geringe Fallzahl zu berücksichtigen, sodaß allgemeingültige Aussagen nicht getroffen werden können.

Auffällig ist jedoch trotzdem die Verschiebung der maligneren Diagnose zum höheren Alter, was mit der Theorie der fortschreitenden Entwicklung von benigne zu maligne übereinstimmen würde.

Alle Tiere in dieser Untersuchung sind weiblichen Geschlechts, wobei 23,81% der Hündinnen kastriert, bzw. ovariohysterektomiert sind. Von zwei Tieren ist der Status unbekannt.

Auffällig ist, daß die Hündinnen, die ihrer hormonellen Stimulation durch eine chirurgische Intervention entzogen wurden, ausschließlich maligne Tumoren der Mamma aufweisen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von GUTBERLET (1994), allerdings sind in ihrer Untersuchung nur drei weiblich kastrierte Tiere vorhanden.

Die Gesäugeveränderungen mit der jeweils höchsten Malignität der Erstoperation sind annähernd gleich auf beide Mammaleisten verteilt, sodaß diesem Parameter keinerlei Bedeutung zukommt.

Bei den mikroskopisch kleinen Mammatumoren liegt zu 85,00% Malignität vor, bei den kleinen Tumoren sind 97,62%, bei den großen und sehr großen sind 100,00% der Veränderungen maligne. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von GUTBERLET (1994), in deren Untersuchung die sehr großen Proben fast alle das Malignitätskriterium des Gefäßeinbruches aufweisen.

Da Neoplasien in der Regel eine mehr oder weniger lange Zeit benötigen, um eine gewisse, vielleicht sogar kritische Größe zu erreichen, muß an dieser Stelle wiederholt auf die Bedeutung des Operationszeitpunktes hingewiesen werden. Die Mammatumoroperation sollte möglichst bald nach der klinischen Diagnose durchgeführt werden (BUSCH, 1993).

Bei der Auswertung der Menge der Lymphozyten zeigen auffallend viele Karzinome (72,73%) eine ausgeprägte Infiltration, nur 18,18% sind gering und 9,09% mäßig infiltriert. Innerhalb der Adenokarzinome weisen 6,90% der Neoplasien geringe, 48,28% mäßige und 44,83% ausgeprägte Infiltrate auf.

Bei den Adenomen sind 75,00% mäßig und 25,00% ausgeprägt, bei den Myoepithelkarzinomen 33,33% mäßig und 66,67% ausgeprägt lymphozytär infiltriert. Allerdings sind hier die jeweils geringen Fallzahlen zu berücksichtigen. Ohne Bedeutung sind ebenfalls das Myoepitheliom und der maligne Mischtumor, da beide nur als Einzelfälle im Untersuchungsgut vorhanden sind.

Bei der Betrachtung dieser Zahlen kann man ableiten, daß mit Zunahme der Malignität auch die Menge der Lymphozyten ansteigt. Der Anteil der höher malignen Tumoren bei den übrigen Karzinomen im Vergleich zu den Adenokarzinomen wird bei der noch folgenden Auswertung der Punkteverteilung innerhalb der Hauptdiagnose-Gruppen deutlich.

Diese Ergebnisse decken sich auch mit den Angaben in der humanmedizinischen Literatur, da beim Mammakarzinom der Frau ebenfalls die Stärke des lymphozytären Infiltrates mit der Entdifferenzierung der Karzinome zunimmt (SCHOORL et al., 1976; PICKARTZ et al., 1985). SCHOORL et al. (1976) sehen zwischen dem Grad der lymphozytären Infiltration und dem Entdifferenzierungsgrad sogar eine statistisch signifikante, positive Korrelation.

Bei der Betrachtung der Lokalisation und des Verteilungsmusters der Lymphozyten ist auffällig, daß alle Tumoren der Gruppe II maligne sind. In den Gruppen I und III ist der Anteil mit malignen Fällen geringer (89,29% und 96,77%). Aufgrund der geringen Fallzahl in Gruppe IV sind die 80,00% maligne Neoplasien hier vorsichtig zu werten. Bei den übrigen Karzinomen sind fast die Hälfte der Veränderungen (45,46%) der Gruppe III zugeordnet, bei den Adenokarzinomen befinden sich dagegen nur 28,74% in Gruppe III und über die Hälfte der Neoplasien (48,28%) in Gruppe II. Dies widerspricht den Untersuchungen von GILBERTSON et al. (1983), die in undifferenzierten invasiven Karzinomen am häufigsten diffuse zelluläre Infiltrate fanden. Dabei ist jedoch zu beachten, daß die unterschiedlichen Klassifikationssysteme in allen Fällen die Vergleichbarkeit der Diagnosen erschweren (GUTBERLET, 1994). Die Adenome sind über fast alle Gruppen, die drei Myoepithelkarzinome sind auf Gruppe I (33,33%) und II (66,67%) verteilt. Das Myoepitheliom und der maligne Mischtumor zeigen jeweils nur diffuse lymphozytäre Infiltrate in beiden Komponenten (Gruppe I).

Bei der Betrachtung dieser Zahlen könnte man ableiten, daß das Verteilungsmuster der lymphozytären Infiltrate in Gruppe II - herdförmig in K/TP und diffus im T - ein Malignitätskriterium darstellt, da alle Fälle hier maligne sind. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß 45,46% der übrigen Karzinome, die sich bei der noch folgenden Auswertung der Punkteverteilung innerhalb der Hauptdiagnose-Gruppen als die anteilmäßig höher malignen Tumoren herausstellen, der Gruppe III zugeordnet sind. So kann man eher den Schluß ziehen, daß eine herdförmige Anordnung der Lymphozyten im Tumor und der dazugehörigen Kapsel bzw. Tumorperipherie, ein Anzeichen für eine höhere Malignität ist.

Bei der Betrachtung, wie die Hauptdiagnose-Gruppen mit ihren jeweiligen Graden den Gruppen zugeordnet sind, ist auffällig, daß eines der Adenome eine ausgeprägte Immunzellmenge aufweist und in Gruppe IV eingestuft ist. Diesen Fall könnte man als Ausreißer sehen. Die übrigen Karzinome zeigen zu 72,73% ausgeprägte lymphozytäre Infiltrate, von denen 45,46% der Gruppe III zugeordnet sind. 42 (48,28%) der Adenokarzinome sind in Gruppe II, wobei 17 (40,48%) Proben eine ausgeprägte Lymphozytenmenge aufweisen. Weitere 25 (28,74%) Adenokarzinome befinden sich in Gruppe III, jedoch zeigen hier 21 (84,00%) Proben Grad 3-Immunzellen. So kann man hier tendenziell erkennen, daß zwischen der Menge und der Lokalisation bzw. dem Verteilungsmuster der lymphozytären Infiltrate und einer höheren Malignität des Tumors ein Zusammenhang besteht.

Bei der Auswertung der Punkteverteilung nach GUTBERLET (1994) innerhalb der Hauptdiagnose-Gruppen stellt sich heraus, daß nur den übrigen Karzinomen und den Adenokarzinomen über 30 Punkte zugeteilt werden. Auffällig ist zusätzlich, daß im Verhältnis deutlich mehr Karzinome (63,64%) als Adenokarzinome (19,54%) dieses Ergebnis erreicht haben. Damit weisen die übrigen Karzinome im Vergleich zu den Adenokarzinomen des öfteren höhere Punktzahlen auf und sind somit in dieser Untersuchung im Durchschnitt als maligner einzustufen.

Dies deckt sich mit den Angaben von GUTBERLET (1994), in deren Arbeit ebenfalls die anaplastischen und soliden Tumoren über dem Gesamtdurchschnitt der Punktzahlen lagen.

Die benignen Tumoren müssen schon durch ihre Definition (GUTBERLET, 1994) eine geringere Punktzahl aufweisen. Sie liegt zwischen eins und vier.

Alle malignen Mammatumoren weisen mehr als fünf Punkte auf. Die Sonstigen werden ohne Punkte bewertet.

4.5. Daten des Verlaufs

Anhand der in der Verlaufsuntersuchung gewonnenen Ergebnisse wird deutlich, wie niedrig, trotz vorheriger Aufklärung und Absprachen, die Bereitschaft der Tierbesitzer ist, konsequent an einer Verlaufsstudie teilzunehmen. Nach dem ersten Kontrolltermin waren nur 26 von 47 (55,32%) Besitzer, deren Hunde erneutes Tumorwachstum aufwiesen, bereit, ein weiteres Mal operieren zu lassen. Jeder sechste Patientenbesitzer (16,67%) war erst gar nicht zur Kontrolle des Gesäuges seiner Hündin erschienen. Zum zweiten Kontrolltermin ließ die Mitarbeit der Tierbesitzer noch mehr nach. Nur 9 von 28 (32,14%) Besitzern ließen ihren Hund wiederholt operieren. Diesmal haben 29,76% den Kontrolltermin nicht wahrgenommen. Zur dritten Kontrolle sank die Bereitschaft der Patientenbesitzer ein weiteres Mal. Vier von 13 (30,77%) Tieren mit erneutem Tumorwachstum wurden operiert, 64,29% sind nicht mehr zur Kontrolle des Gesäuges vorgestellt worden. So konnte bei einem Großteil der Fälle das Befinden des Tieres bei Abschluß der Studie nur telefonisch in Erfahrung gebracht werden.

Bei einem Vergleich der Diagnosen der Folgeoperationen erkennt man, daß die Dignitäten sehr unterschiedlich sein können. Bemerkenswert ist, daß bei Abschluß der Studie bei 61,54% der Hündinnen eine Steigerung und nur bei 38,46% eine Absenkung der Dignität zu beobachten ist.

Hier wird deutlich, wie wichtig ein weiteres chirurgisches in Angriff nehmen erneuten Tumorwachstums ist. Zusätzlich sollte wiederholt die Operationstechnik erwähnt werden.

In der postoperativen Verlaufsstudie von BUSCH (1993) zeigte sich die Tendenz, daß Hündinnen mit ein- oder beidseitig radikal durchgeführter Mastektomie, bessere Überlebenschancen besaßen. Dort wo kein weiteres Mammagewebe vorhanden ist, besteht die geringste Möglichkeit und Gefahr, wiederholt Neoplasien zu entwickeln.

Da die Inzidenzrate für Mammatumoren der Hündin bei durchschnittlich 9,7 Jahren (GUTBERLET, 1994) liegt, sind die betroffenen Tiere in einer Altersklasse, in der sie in einem Menschenjahr vier Hundejahre altern (LEBEAU, 1958). Daraus ergibt sich, daß ein Beobachtungszeitraum von eineinhalb Menschenjahren einer Zeitspanne von 6 Hundejahren entspricht. Aufgrund dieses Vergleichs sollte die Dauer der Beobachtung in der vorliegenden Studie auch humanmedizinischen Anforderungen gerecht werden.

Da die Überlebensraten in Monaten ab der ersten erfolgten Operation berechnet werden, erstreckt sich der Beobachtungszeitraum bei den meisten Hündinnen über mehrere Jahre.

Die Überlebenszeit der 26 gestorbenen Tiere liegt bei bis zu 108 Monaten. Allerdings sind 25 (96,15%) dieser Hündinnen innerhalb der ersten drei Jahre gestorben oder getötet worden. Neun (34,62%) dieser Tiere wurden innerhalb der ersten eineinhalb Jahre als Abgang registriert, wobei nicht in allen Fällen Mammatumoren der Grund waren. Dies deckt sich nicht mit den in der Literatur angegebenen Ergebnissen, bei denen die Hälfte bis zwei Drittel der Tiere mit malignen Mammatumoren nur wenige Monate bis maximal ein Jahr überlebt haben (VON SANDERSLEBEN, 1959; OWEN, 1966; SCHNEIDER et al., 1969; MISDORP, 1972; BOSTOCK, 1975). Eine Erklärung, warum fast 100% der als tot registrierten Hündinnen in den ersten drei Jahren abgegangen sind, könnte das Alter sein. Da das Durchschnittsalter in dieser Untersuchung 9,52 Jahre ist und die mittlere Lebenserwartung des Hundes bei 10-12 Jahren (WIESNER, 1991) liegt, werden einige der Tiere, unabhängig von ihrer Mammatumorerkrankung, das natürliche Lebensende erreicht haben. Außerdem kann man die Aussage VON SANDERSLEBEN (1959) bestätigen, wonach ein malignes Bild nicht unbedingt eine hoffnungslose Prognose beinhaltet.

Eine weitere Erklärung für die gute Prognose bei einem Großteil der Tiere dieser Studie könnte die Teilnahme an derselben sein. Da die Weiterverfolgung (Follow-Up) bei Krebserkrankungen das Ziel hat, die Überlebensrate und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern (KRENGLI et al., 1993), könnte man schlußfolgern, daß hier das Prinzip des Follow-Ups gegriffen hat. So sollten in Zukunft die Kleintierpraktiker es nicht bei einer einmaligen Mammatumoroperation belassen, sondern die Tierbesitzer eindrücklich auf die Notwendigkeit der weiteren tierärztlichen Beobachtung des restlichen Mammagewebes hinweisen.

Ungefähr zwei Drittel der Hündinnen (65,48%) hat den Abschluß der Studie erreicht, ein Drittel der Tiere (30,95%) ist tot, von 3,57% ist der Verbleib unbekannt. Bei 14,29% der Tiere kann durch die klinische Untersuchung, Röntgenaufnahmen des Thorax und/oder eine Sektion die Todesursache verifiziert werden. So können bei 10,71% Tumoren der Mamma als Todesursache nachgewiesen werden, bei 3,57% findet sich bei der Sektion kein Hinweis. Bei mehr als der Hälfte der Gestorbenen/Getöteten (16,67%) konnte die Todesursache nicht geklärt werden, da keine Obduktion stattfand. Die geringe Anzahl der Sektionen ist durch die mangelnde Bereitschaft der Tierbesitzer zu erklären, die sich häufig aus ethischen Gründen davor scheuen, ihr Haustier nach seinem Tod der Wissenschaft zur Verfügung zu stellen.

4.6. Zusammenhänge zwischen den anamnestisch, makroskopisch und histopathologisch erhobenen Daten und den Daten des Verlaufs

Bei den Dackeln, den Cocker-Spanieln, den Mischlingen und den Übrigen haben jeweils zwei Drittel der Tiere das Ende der Studie erreicht, jeweils ein Drittel dieser Rassen ist innerhalb des Beobachtungszeitraumes gestorben oder wurde getötet.

Bei den Pudeln haben alle, bei den Deutschen Schäferhunden hat die Hälfte der Hündinnen den Untersuchungszeitraum überlebt. Dies ist umso bemerkenswerter, da die Pudel mit einem Durchschnittsalter von 10,16 und die Deutschen Schäferhunde mit einem Durchschnittsalter von 9,76 Jahren über dem mittleren Alter aller Tiere der Studie liegen. Allerdings sind bei diesen beiden Rassen die geringen Fallzahlen zu berücksichtigen.

Auffällig sind ebenso die Terrier, bei denen nur 53,85% den Abschluß des Beobachtungszeitraumes erreicht haben, während 46,15% dieser Rasse dieses nicht geschafft haben. Eine Erklärung könnte sein, daß bei diesen Hunden alle Tumoren der Mamma als maligne eingestuft wurden. Interessant ist jedoch, daß das Durchschnittsalter in dieser Rasse mit 8,41 Jahren deutlich unter dem mittleren Alter aller Hunde dieser Studie liegt. Das Durchschnittsalter der Hündinnen, die am Ende des Untersuchungszeitraumes noch leben, ist niedriger als das mittlere Alter aller in der Studie befindlichen Tiere. Umgekehrt ist das Durchschnittsalter der toten Tiere deutlich höher als das mittlere Alter aller Hündinnen. Auffällig ist, daß das durchschnittliche Alter bei den Hündinnen, bei denen Mammatumoren als Todesursache nachgewiesen wurden, in etwa dem der Tiere entspricht, bei denen keine Mammatumoren als Todesursache nachgewiesen werden konnten. Wenn man zusätzlich die mittlere Lebenserwartung von 10-12 Jahren (WIESNER, 1991) berücksichtigt, kann man den Schluß ziehen, daß nicht nur die Mammatumorerkrankung allein, sondern ebenfalls das fortgeschrittene Alter der Patientin eine Ursache für den Abgang sein könnte. So sind hier ALBERT et al. (1994) zu bestätigen, die postulieren, daß die Krebssterblichkeit bei Hunden und Menschen in engem Zusammenhang mit dem Lebensalter steht. Sie erwähnen aber auch die Möglichkeit, daß der Alterungsprozess selbst ein Grund oder eine Art Promoter für Krebserkrankungen sein kann (ALBERT et al., 1994).

Von den kastrierten bzw. ovariohysterektomierten Hündinnen haben 55,00% den Beobachtungszeitraum überlebt, während 40,00% dieser Tiere tot sind. Bei den unkastrierten Hündinnen haben 69,36% der Tiere das Ende der Studie erreicht, 27,42% sind als tot registriert.

Da jedoch keine Angaben über den genauen Zeitpunkt der Kastrationen vorliegen, kann sich hier kein Urteil über einen Zusammenhang zwischen dem Geschlechtsstatus und der Prognose erlaubt werden.

Die Hündinnen, bei denen anamnestisch beidseits Gesäugeveränderungen registriert wurden, haben am häufigsten das Ende Beobachtungszeitraumes erreicht.

Dies wäre damit zu erklären, daß hier immerhin 15 von 25 betroffenen Tieren in relativ kurzen Abständen ein zweites Mal operiert wurden.

Anscheinend ist die Bereitschaft der Tierbesitzer zu wiederholten Operationen eher gegeben, wenn von vorneherein beide Seiten betroffen sind. So könnte man diesen Umstand für das Einzeltier als prognostisch günstiger ansehen.

Mit Zunahme der Probengröße nimmt die Überlebensrate ab. In der Gruppe der Tiere, in der die mikroskopisch kleinen Tumoren die größte Malignität aufweisen, haben deutlich mehr als zwei Drittel das Ende der Studie erreicht, während bei den kleinen, mittelgroßen und großen Proben die Anzahl der Überlebenden innerhalb der Gruppen stetig gefallen ist.

In der Gruppe der Hündinnen, die sehr große Neoplasien aufweisen, haben letztendlich weniger als ein Drittel den Beobachtungszeitraum überlebt.

Ebenso besteht ein Zusammenhang zwischen dem Follow-Up-Status und der Menge der Lymphozyten. Alle Hündinnen, die nur eine geringe Anzahl an Lymphozyten aufweisen, haben den Beobachtungszeitraum überlebt. Von einem Tier ist der Status unbekannt. Tiere, die mäßige Lymphozytenmengen zeigen, haben zu mehr als zwei Dritteln, diejenigen, die ausgeprägte Lymphozytenmengen zeigen, haben nur zu etwas mehr als der Hälfte das Ende der Studie erreicht.

Dies deckt sich mit den Angaben von GUTBERLET (1994), die häufiger Lungenmetastasen bei den Hündinnen fand, die stärkere Entzündungen im Bereich der Mammarkarzinome aufwiesen.

MACEWEN (1986) ist dagegen der Meinung, daß die Prognose für Hunde besser ist, wenn lymphozytäre Infiltrate in der Nähe des Tumors präsent sind. Er macht allerdings keine quantitativen oder qualitativen Unterschiede bei diesen Infiltraten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit decken sich mit den Aussagen von CHAMPION et al. (1972), MORRISON, (1973), SCHOORL et al. (1976), PICKARTZ et al. (1985) und SCHOLL et al. (1994), die beim Brustkrebs der Frau ebenfalls keinen prognostisch vorteilhaften Effekt lymphozytärer Infiltrate gesehen haben. SCHOLL et al. (1994) erklären dies damit, daß die

Entzündungszellreaktion eine vom Tumor induzierte Antwort ist, die dazu tendiert, Tumorwachstum zu fördern.

Es existieren jedoch auch Angaben in der humanmedizinischen Literatur, die die Prognose günstiger einschätzen, wenn viele Entzündungszellen den Tumor infiltrieren (BERG, 1959; CUTLER et al., 1969; BLACK et al., 1975; FEGIZ, 1977; CHAITCHIK et al., 1987; AALTOMAA et al., 1992; YOSHIMOTO, 1993; ASAGOE et al., 1996).

Ein Zusammenhang zwischen Follow-Up-Status und Lokalisation sowie Verteilungsmuster der lymphozytären Infiltrate ist nicht so eindeutig zu erkennen, er ist aber ebenfalls vorhanden. Hündinnen mit einem Gruppe I-Verteilungsmuster haben zu fast drei Viertel, bei den Tieren der Gruppen II und III haben jeweils ca. zwei Drittel den Abschluß der Studie erreicht. Von den Hündinnen in Gruppe IV hat noch kein Viertel den Beobachtungszeitraum überlebt. Auffällig ist außerdem, daß innerhalb der Gruppen I bis IV die Tiere mit höheren Lymphozytenmengen eine geringere Überlebensrate haben.

So kann man hier tendenziell erkennen, daß zwischen der Menge und der Lokalisation bzw. dem Verteilungsmuster der lymphozytären Infiltrate und einer schlechteren Prognose eine Verbindung besteht.

Da die Wertungspunkte nach GUTBERLET (1994) für Merkmale, die mit der Malignität eines Tumors zusammenhängen, vergeben werden, ist, wie erwartet, die Überlebensrate der Tiere mit steigender Punktzahl deutlich gesunken. Aus der Gruppe mit bis zu 9 Punkten ist ein Tier getötet worden. Allerdings ist hier zu vermerken, daß der Besitzer verstorben ist, wobei häufig das soziale Umfeld nicht bereit ist, das Tier zu übernehmen. Aus dem Punktebereich 10-19 haben fast alle, aus dem Bereich 20-29 haben zwei Drittel und aus dem Bereich 30-39 hat ein Drittel der Hündinnen den Beobachtungszeitraum überlebt. Beide Tiere aus dem Punktebereich 40-49 sind tot.

Dieser rote Faden läßt sich bei den Hauptdiagnose-Gruppen nur andeutungsweise nachvollziehen. Bei den Hündinnen mit benignen Tumoren ist ein Tier vor Studienende eingeschlafert worden, nachdem der Besitzer verstorben ist. Die beiden Tiere mit den Myoepithelkarzinomen sowie das Tier mit dem malignen Misch tumor leben bei Abschluß der Studie noch. Die Adenokarzinome teilen sich auf in zwei Drittel lebende und ein Drittel tote Hündinnen. Bei den übrigen Karzinomen hat die Hälfte der Tiere den Beobachtungszeitraum überlebt.

Auch bei HELLMEN et al. (1993) und GUTBERLET (1994) machen den Hauptteil der Tumoren, an denen die Hunde gestorben sind, die übrigen Karzinome aus. Die Beurteilung der malignen Tumoren ist jedoch aufgrund der verschiedenen Klassifikationssysteme unterschiedlich, so daß eine direkte Vergleichbarkeit nicht gegeben ist.

Die Ergebnisse erlauben aber, den Aussagen VON SANDERSLEBEN (1959) zuzustimmen, wonach ein malignes Bild nicht unbedingt eine hoffnungslose Prognose beinhaltet. Andererseits sind die Mammatumoren, die durch die Punktwertung als höher maligne eingestuft werden, auch mit einer schlechteren Prognose verbunden. Insgesamt kann man den Schluß ziehen, daß die zusätzliche Punktevergabe für Malignitätsaspekte prognostisch aussagekräftiger ist, als die histopathologische Diagnose allein.

4.7. Vorversuche der Immunhistochemie

Die Menge und die Lokalisation sowie das Verteilungsmuster der lymphozytären Infiltrate in Mammatumoren sind in der HE-Routinefärbung auswertbar. So können hier, diese Zellen betreffend, erste prognostische Tendenzen formuliert werden. Da jedoch in der Humanonkologie seit Jahren diskutiert wird, den Lymphozyten-Subpopulationen unterschiedliche prognostische Einflüsse zuzuschreiben, soll auch in der vorliegenden Arbeit versucht werden, zumindest T- und B-Lymphozyten färberisch zu differenzieren.

Die APAAP-Methode ist für die Darstellung des Oberflächen-Antigens CD3 zur Identifizierung der T-Lymphozyten des Hundes geeignet (WALTER, 1995; 1999). Der Einsatz dieses Markers an formalinfixiertem, paraffineingebettetem caninem Gewebe wurde erstmals von FERRER et al. (1992) beschrieben. Überraschend ist jedoch die hohe Verdünnung von 1:700 in der B-SA-Methode (SCHULDEN et al., 1998b), sodaß ihr in der vorliegenden Arbeit zur Markierung der CD3-Antigene der Vorzug gegeben wird.

Der Antikörper gegen CD79a zeigt bei Einsatz in der B-SA-Methode schon bei den ersten Färbedurchgängen eine schwach spezifische Reaktion, die durch schrittweise Änderung des Vorbehandlungs- und Verdünnungsregimes optimiert werden kann. Nach einer Vorbehandlung der Schnittpräparate in Zitratpuffer in der Mikrowelle und einer Verdünnung von 1:50 werden deutliche Signale auf den Lymphozyten erzeugt (SCHULDEN et al., 1998b).

Die gegen canine CD4- und CD8-Oberflächen-Antigene gerichteten Antikörper werden nur in den Vorversuchen am Lymphknoten getestet, kommen aber letztendlich in den Hauptversuchen aufgrund der unbefriedigenden Färberesultate am Paraffinschnitt nicht zum Einsatz. Im gefrorenen Gewebe zeigt sich aufgrund der weitaus besser erhaltenen Antigenität eine deutliche Markierung, wobei jedoch auf den teilweisen Verlust morphologischer Strukturen hingewiesen werden muß.

Außerdem erweist sich der Einsatz von Gefriermaterial als praxisfremd, da das in die verschiedenen Institute für Pathologie eingesandte Material in der Regel formalinfixiert und somit an die Paraffineinbettung gebunden ist (BUSCH, 1993). Zusätzlich ist meistens unbekannt, wie lange und bei welcher Konzentration das Gewebe auf dem Transport in Formalin lagerte, sodaß eine Demaskierung der Antigenepitope durch eine Vorbehandlung meistens angebracht ist.

So ist es andererseits ratsam, in der wissenschaftlichen Grundlagenforschung vornehmlich mit Gefriermaterial zu arbeiten.

In der Routinediagnostik müssen allerdings Primärantikörper zur Verfügung stehen, die an formalinfixiertem, paraffineingebettetem Material zuverlässige Färbergebnisse liefern, wie es hier am Beispiel des CD3- und des CD79a-Antikörpers gelungen ist.

Bei Lokalisation der Antigene auf verschiedenen Zellen besteht die Möglichkeit der Doppelmarkierung. Die Vorbehandlung der Schnittpräparate in der Mikrowelle erfolgt vor dem ersten Schritt. Fast Blue als erstes Substrat gibt bessere Kontraste, da es zu einer geringfügigen Reaktion des ersten Reaktionsproduktes mit dem zweiten Substrat kommt (GUTBERLET, 1994). Das Rot des Fast Red bleibt so als solches deutlich, das Fast Blue ergibt im Ergebnis einen blau-violetten Farbton. Beides gibt einen guten Kontrast zur grünen Kerngegenfärbung durch Methylgrün (SCHULDEN et al., 1998b).

Die erfolgreiche Doppelmarkierung der Lymphozyten-Subpopulationen in Lymphknotengewebeschnitten mittels der beiden Chromogene Fast Red und Fast Blue in der B-SA-Methode (SCHULDEN et al., 1998b) stößt jedoch bei Einsatz im neoplastisch veränderten Mammagewebe an ihre Grenzen. Aufgrund der schon beschriebenen hohen Sensitivität der Methode und der unterschiedlichen Gewebekomponenten der Gesäugeleiste entstehen derart unspezifische Reaktionen und Hintergrundfärbungen, die eine Auswertung der Schnittpräparate verhindern, sodaß stattdessen Serienschnitte zur semiquantitativen Beurteilung der Lymphozyten-Subpopulationen in caninen Mammatumoren zum Einsatz kommen.

4.8. Zusammenhänge zwischen den anamnestisch, makroskopisch, histopathologisch und im Verlauf erhobenen Daten und den Ergebnissen der Immunhistochemie

Bei den Dackeln haben 20,00%, bei den Terriern 23,08%, bei den Pudeln 25,00%, bei den Übrigen 29,41%, bei den Mischlingen 30,77% und bei den Deutschen Schäferhunden 33,33% der Tiere einen relativ hohen Anteil an B-Lymphozyten.

Da aber innerhalb der einzelnen Rassen sehr unterschiedliche Fallzahlen vorhanden sind, kann kein Zusammenhang zwischen Rasse und Lymphozyten-Subpopulation abgeleitet werden. Außerdem rangieren die Prozentangaben alle zwischen 20% und etwas mehr als 30% und sind somit doch relativ eng zusammen.

Auffällig sind die drei Cocker-Spaniel, da sie alle überwiegend T-Lymphozyten aufweisen, allerdings ist hier die geringe Fallzahl zu berücksichtigen.

Die Tiere, die überwiegend B-Lymphozyten im Tumor und dessen Peripherie aufweisen, haben eine deutlich höhere Standardabweichung vom Durchschnittsalter aller Hündinnen der Studie, als die Tiere, die überwiegend T-Lymphozyten, bzw. ein ausgeglichenes T/B-Zell-Verhältnis zeigen. So scheint hier ein Zusammenhang zwischen Alter und Art der Lymphozyten zu bestehen, der aber aufgrund der geringen Anzahl der Tiere mit überwiegend B-Zellen nur vorsichtig zu formulieren ist.

Es scheint ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Geschlechtsstatus und Lymphozyten-Subpopulationen zu bestehen, der aber erst durch die noch folgenden Ergebnisse im Zusammenhang mit der Malignität deutlich wird.

Aufgrund der Lokalisation des malignesten Tumors in der linken oder rechten Gesäugeleiste ist kein Zusammenhang zur Art der lymphozytären Infiltrate ableitbar.

Bei der Betrachtung der Größe des bösartigsten Tumors des jeweiligen Operationsexzidates und der Art der lymphozytären Infiltration ist ein Zusammenhang erkennbar. Hierbei ist jedoch zu bedenken, daß mit der Größenzunahme des Tumors auch die Malignität zunimmt, wobei ein eventueller Zusammenhang zwischen Art der Lymphozyten und Malignität noch im späteren Textverlauf diskutiert wird. Eindeutig ist jedoch die Tendenz, daß sich mit Größerwerden der Neoplasie das Verhältnis von überwiegend T- in Richtung überwiegend B-Lymphozyten verschiebt.

Überraschenderweise zeigen die hochmalignen Tumoren, die zwischen 40 und 49 Punkten aufweisen, überwiegend T-Lymphozyten. Allerdings haben auch nur 3 Neoplasien diese hohe Punktzahl zugewiesen bekommen und sind daher nicht unbedingt sehr aussagekräftig. Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse ist aber eindeutig der Trend zu erkennen, daß mit höherer Punktzahl (=höherer Malignität) die B-Lymphozyten an Dominanz zunehmen.

Bei den Adenokarzinomen haben 20,69%, bei den übrigen Karzinomen letztendlich 45,46% eine relativ hohe Anzahl an B-Lymphozyten. Dies deckt sich mit den Angaben von PICKARTZ et al. (1985), die beim Brustkrebs der Frau ebenfalls mit Entdifferenzierung der Karzinome eine Zunahme der Zahl der B-Lymphozyten feststellen konnten. So kann man hier postulieren, daß die immunologischen Abläufe bei caninen Mammatumoren denen beim Brustkrebs der Frau sehr ähnlich sind und somit MACEWEN (1990), MOTTOLESE et al. (1994) und CLARKE (1996) zuzustimmen ist, die den Hund als Modell für Mammatumorerkrankungen der Frau bevorzugen.

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen der Menge und der Art der lymphozytären Infiltrate bei 115 Gesäugeveränderungen wird deutlich, daß sich mit Zunahme der Menge das Zellbild in Richtung B-Lymphozyten verschiebt. Diese Angaben sind auch in der humanmedizinischen Literatur bei PICKARTZ et al. (1985) zu finden, die eine Zunahme der B-Zellen mit Verstärkung des lymphozytären Infiltrates beschreiben. Gegenteiliger Meinung sind CASELITZ et al. (1985), die in ihrer Untersuchung aufzeigen konnten, daß beim Brustkrebs der Frau mit Beginn der Invasion T-Zellen signifikant zunehmen.

Bei der Betrachtung der Lokalisation und des Verteilungsmusters der lymphozytären Infiltrate ist offensichtlich, daß auch hier ein Zusammenhang zur T/B-Zell-Relation besteht. An dieser Stelle kann wieder auf PICKARTZ et al. (1985) verwiesen werden, die beim Brustkrebs der Frau ebenfalls die Mehrzahl der B-Zellen in follikelähnlichen Infiltraten am Tumorrand gefunden haben. Dagegen schreiben GOKEL et al. (1985), daß in ihrer Studie über Mammatumoren der Frau die follikelartigen Zellaggregate am Rande von soliden Karzinomverbänden ausschließlich aus T-Lymphozyten bestehen. Bei der Betrachtung sowohl der Menge als auch der Lokalisation und des Verteilungsmusters der lymphozytären Infiltrate ist die deutliche Tendenz zu beobachten, daß zwischen der Menge der unterschiedlichen Lymphozyten-Subpopulationen und ihrer Art, sich im und am Tumor zu formieren, ein enger Zusammenhang besteht.

Tiere mit einer relativen hohen Anzahl an B-Lymphozyten scheinen eine schlechtere Prognose zu besitzen. Es ist die Tendenz erkennbar, daß mit einem hohen Anteil an B-Lymphozyten im Mammatumor und dessen Peripherie bzw. Kapsel, die postoperative Überlebenszeit für das Einzeltier deutlich absinkt.

Aufgrund der komplexen postoperativen Daten, des extrem unterschiedlich langen Erhebungszeitraumes zwischen 17 und 108 Monaten sowie des unterschiedlichen Status präsens (lebend/tot-Zustand) läßt sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Überlebensrate und der Art des lymphozytären Infiltrates allerdings nur vorsichtig behaupten.

4.9. Schlußfolgerungen

Auffällig ist die Häufung prognostisch ungünstiger Parameter bei den Terrierrassen. In dieser Untersuchung sind alle Gesäugeveränderungen der Hündinnen dieser Rasse maligne und fast die Hälfte dieser Tiere hat das Ende des Beobachtungszeitraumes nicht erreicht, obwohl das Durchschnittsalter deutlich unter dem mittleren Alter der anderen Rassen dieser Studie liegt.

So kann, auf die Terrier bezogen, die Meinung von ALBERT et al. (1994) nicht bestätigt werden, daß die Krebssterblichkeit bei Hunden und Menschen in engem Zusammenhang mit dem Lebensalter steht. Ob eventuell bei dieser Rasse eine Disposition zur Inzidenz von Mammatumorerkrankungen im jüngeren Lebensalter besteht, sollte durch Studien in größerem Umfang evaluiert und statistisch abgesichert werden. Falls dies so wäre, könnte es interessant sein, die Blutlinien, die dafür verantwortlich sind, zurück zuverfolgen.

Das durchschnittliche Alter bei den Hündinnen, bei denen Mammatumoren als Todesursache nachgewiesen werden können, entspricht in etwa dem mittleren Alter der Tiere, bei denen dies nicht der Fall ist. So kann man hier den Schluß ziehen, daß nicht nur die Mammatumorerkrankung allein, sondern ebenfalls das fortgeschrittene Alter der Patientinnen eine Ursache für den Abgang sein könnte.

Es scheint, als könnte man durch eine Follow-Up-Untersuchung nicht unbedingt die Überlebenszeit verlängern, da die meisten Tiere erst in einem relativ hohen Alter erkranken.

Aber es ist wichtig den Patientenbesitzer darauf hinzuweisen, daß man in jedem Falle für die verbleibenden Jahre die Lebensqualität des Tieres deutlich verbessern kann. Daher sind Follow-Up-Betreuungen in der Praxis unbedingt zu empfehlen, um Tumoren frühzeitig zu diagnostizieren und operativ zu entfernen. Bei dieser chirurgischen Intervention sind radikal eine oder beide Milchleisten zu entfernen, um die Überlebenschancen zu optimieren (BUSCH, 1993). Nur so können mikroskopisch kleine, nicht palpierbare Mammatumoren ihre Wirkung verlieren. In diesem Zusammenhang wäre dem Kleintierpraktiker vorzuschlagen, Besitzer von über 5 Jahre alten Hündinnen davon zu überzeugen, zweimal jährlich das Tier zur Untersuchung der Gesäugeleiste vorzustellen. Einer dieser Termine kann dabei zum Beispiel mit der Jahresimpfung koordiniert werden.

Die Vorversuche in der Immunhistochemie haben gezeigt, daß mit dem B-SA-Testkit eine deutlich höher sensitive Methode zur Verfügung steht als die APAAP-Färbung. So kann nun der T-Lymphozytenmarker CD3 mit einer siebenfach höheren Verdünnung zum Einsatz kommen (SCHULDEN et al., 1998b). Die Identifizierung der B-Lymphozyten durch den Antikörper CD79a am caninen Paraffinschnitt wird durch den B-SA-Testkit erst ermöglicht (SCHULDEN et al., 1998b). Leider konnten in dieser Arbeit, wie es in der humanmedizinischen Forschung am Paraffinschnitt des Menschen möglich ist, die T-Helfer-Zellen (CD4) und T-Suppressor-Zellen (CD8) am Paraffinschnitt des Hundes noch nicht differenziert werden, da bislang keine adäquaten, paraffingängigen Marker für diese Oberflächenantigene zur Verfügung stehen.

Zusätzlich zur routinemäßigen, histopathologischen Beurteilung caniner Mammatumoren, sind die mikroskopische bzw. makroskopische Größe der Neoplasie, die Punkteverteilung nach GUTBERLET (1994) sowie die semiquantitative Bewertung lymphozytärer Infiltrate in der HE-Färbung und qualitative Differenzierung der Lymphozyten-Subpopulationen in der Immunfärbung als prognostische Kriterien besonders hervorzuheben. Hierbei bestehen enge Wechselbeziehungen zwischen der Größe, der Punktzahl (Malignität), der Art des lymphozytären Infiltrates und der Überlebenszeit. Die vorliegende Arbeit liefert einen Hinweis auf die prognostische Relevanz von lymphozytären Infiltraten. Es sollte jedoch nicht nur die Menge und die Lokalisation sowie das Verteilungsmuster der Lymphozyten in der HE-Färbung, sondern zusätzlich die Differenzierung der Lymphozyten-Subpopulationen in der Immunfärbung ausgewertet werden.

Hündinnen mit ausgeprägten, herdförmigen Lymphozytenmengen sowohl im Tumor als auch in dessen Peripherie/Kapsel mit einem Überwiegen der B-Zell-Komponente, haben eine schlechtere Überlebensrate. Es muß nochmals betont werden, daß in der vorliegenden Arbeit keine allgemeingültigen Aussagen getroffen werden und die Ergebnisse streng genommen nur für das hier untersuchte Tierkollektiv gelten können. Es wäre zur statistischen Absicherung anzuraten, diese Ergebnisse durch eine Studie in größerem Umfang mit mehr Probenmaterial zu verifizieren.

In Hinsicht auf die Thematik der vorliegenden Arbeit wären allerdings Überlegungen interessant, ob abhängig von den gewonnenen Erkenntnissen eher eine immunmodulierende oder immunsupprimierende Therapie anzuraten ist (RUDOLPH, 1995). Einen Überblick über Erfolge und Mißerfolge verschiedener Immuntherapien bei Mammatumoren des Hundes geben RUTTEN et al. (1990). Immunmodulierende Substanzen werden als unspezifische Stimulatoren sowohl der humoralen als auch der zellulären Immunität betrachtet, da sie Makrophagen aktivieren, die Zytokin-Produktion induzieren und verschiedene Effekte auf die Aktivität und Proliferation von T- und B-Lymphozyten haben (VAN KAMPEN, 1997). PARODI et al. (1983) erwähnen, daß die durch eine BCG (Bacillus Calmette Guérin)-Therapie induzierte B-Zell-Aktivität nicht mit einer Tumor-Regression assoziiert ist. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in der ebenfalls kein vorteilhafter Effekt überwiegender B-Zell-Mengen beobachtet werden konnte. Untersuchungen von BERG und RÜSSE (1994) belegen, daß der Einsatz des Paramunitätsinducer aus Pockenviren PIND-ORF (Baypamun HK), der eine stufenweise Reaktionskaskade des paraspezifischen Immunsystems mit Querverbindungen zum spezifischen Immunsystem, speziell den T-Lymphozyten, auslöst, zu einer besseren Prognose führt. Dies deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in der ein Überwiegen der T-Lymphozyten prognostisch günstiger zu sein scheint.

Um ein eindeutigeres Bild über die Zusammenhänge zwischen Mammatumoren, Immunsystem und Prognose zu erhalten, sollte in weiteren Follow-Up-Untersuchungen zusätzlich zur Differenzierung der Lymphozyten im Tumorgewebe, eine Evaluierung der zellulären Immunität im Serum der Patientinnen durchgeführt werden, wie sie in der humanmedizinischen Literatur beschrieben wird (ZHANG, 1991; SEREMET et al., 1992; NICOLINI et al., 1996; AZIZ et al., 1998). So würde das Bild der zellulären Immunantwort bei Mammatumoren der Hündin komplettiert werden.