

Aus dem Departement für Kleintiere der  
Veterinärmedizinische Universität Wien

Klinik für interne Medizin Kleintiere  
(Leiter Dr. Burgener)

**Case Report zu einem atypischen hepatozellulären Karzinom im Vergleich zu anderen  
an der Veterinärmedizinischen Universitätsklinik vorgestellten Fällen und der Literatur**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Stephanie Balzer

Wien, im Dezember 2019

**Betreuer:**

Dr. med. vet. Maximilian Pagitz  
Klinischen Abteilung für Interne Medizin Kleintiere  
Universitätsklinik für Kleintiere und Pferde  
Veterinärmedizinische Universität Wien

**Begutachter:**

O.Univ.Prof. Dr. Gilles Dupre, Dipl.ECVS  
Klinische Abteilung für Kleintierchirurgie  
Universitätsklinik für Kleintiere und Pferde  
Veterinärmedizinische Universität Wien

*Meiner Mutter, meinem Vater und meiner Tante*

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Fallbericht</b> .....	<b>3</b>
3.1. Nationale, Anamnese und klinische Untersuchung.....	3
3.2. Diagnose, Differentialdiagnose und weiterer Verlauf .....	5
3.2. Pathologisch-histologische Untersuchung .....	12
<b>4. Allgemeines – die Leber</b> .....	<b>13</b>
4.1. Allgemein.....	13
4.2. Lage .....	13
4.3. Aufbau und Aufgaben.....	13
4.4. Die wichtigsten Leberparameter.....	13
<b>5. Das hepatozelluläre Karzinom</b> .....	<b>18</b>
5.1. Allgemein.....	18
5.2. Ätiologie.....	18
5.3. Arten des hepatozellulären Karzinoms.....	18
<b>6. Literaturvergleich und TIS-Recherche</b> .....	<b>22</b>
6.1. Anamnese und erste klinische Untersuchung und Blutuntersuchungen .....	22
6.2. Ultraschall und Röntgen .....	23
6.3. Histologisch Untersuchung und Pathologie.....	24
<b>7. Diskussion</b> .....	<b>26</b>
<b>8. Zusammenfassung</b> .....	<b>32</b>
<b>9. Summary</b> .....	<b>33</b>
<b>10. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>34</b>
<b>11. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>37</b>
<b>12. Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>38</b>
<b>13. Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>39</b>

## **1. Einleitung**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um einen Fallbericht eines Hundes, welcher am Tierspital der Veterinärmedizinischen Universität Wien sowie an der Tierklinik Hollabrunn aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms behandelt wurde. Als Leitsymptome konnte initial nur eine Paraparese festgestellt werden.

Es traten keine der in der Literatur beschriebenen klinischen Symptome oder Laborveränderungen im Blut auf. Aufgrund der neurologischen Symptomatik, der unveränderten Leberenzymwerte und des jungen Alters des Tieres ist dieser Fall als außergewöhnlich einzustufen.

Ich konnte im Rahmen meiner Literaturrecherche wie auch meiner Recherche in der Patientendatenbank im Tierspitalsinformationssystem (Orbis VetWare<sup>®</sup>, Agfa Health Care, Deutschland) der Veterinärmedizinischen Universität Wien keinen ähnlichen Fall finden.

Ziel der Arbeit ist es, einen Vergleich zu anderen Fällen von hepatozellulären Karzinomen (HCK) die an der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellt wurden sowie zur Literatur zu ziehen.

## **2. Material und Methoden**

Es wurde eine Patientenrecherche im Tierspitalsinformationssystem (TIS) der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgenommen in der sechs bestätigte Fälle eines hepatozellulären Karzinoms analysiert wurden. Diese wurde mit Hilfe einer Suchmaske durchgeführt in welche die Schlagwörter „hepatozelluläres Karzinom“, „Leberkrebs“ und „Hepatokarzinom“ eingegeben wurden. Anhand dieser Schlagwörter wurden die Krankengeschichten von an der Universitätsklinik vorgestellten Tieren der letzten fünf Jahre durchsucht.

Zudem wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, um die dort gefundenen Information mit den von mir gesammelten zu vergleichen. Hierfür wurde die Suchmaske der Universitätsbibliothek der Veterinärmedizinischen Universität Wien, PubMed sowie Google Scholar verwendet und über einen Zeitraum von mehreren Monaten nach möglichst aktueller Literaturgesucht. Außerdem wurde in der Universitätsbibliothek der Veterinärmedizinischen Universität Wien nach passender Literatur gesucht.

### 3. Fallbericht

#### 3.1. Nationale, Anamnese und klinische Untersuchung

Ein männlich kastrierter Golden Retriever wurde im Alter von sechs Jahren und zwei Monaten an der Tierklinik Hollabrunn vorgestellt.

Die Besitzerin beschrieb eine akut aufgetretene Paraparese. Der Hund war am vorherigen Tag völlig unauffällig gewesen und in der Früh nach dem Aufstehen schwach in den Hinterextremitäten. Er tat sich schwer beim Aufstehen und knickte hinten immer wieder ein außerdem schleifte er die Zehen der Hinterhand nach. Am Tag davor war der Hund keiner außergewöhnlichen Belastung ausgesetzt gewesen und es hatte kein Trauma stattgefunden. Futter- und Wasseraufnahme wie auch der Harn und Kotabsatz waren normal. Der Hund zeigte keinerlei andere Probleme und keinen Gewichtsverlust.

Der Hund war regelmäßig geimpft, entwurmt und gegen Ektoparasiten behandelt worden. Es bestanden keine anderen Vorerkrankungen und er erhielt keine Vortherapie und keine Dauermedikation. Es gab keinen Auslandsaufenthalt und keine weiteren Hunde im Haushalt.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der allgemeinen klinischen Untersuchung:

**Tabelle 1: Ergebnisse der allgemeinen klinischen Untersuchung**

Allgemeinverhalten	ruhig und aufmerksam
Körperhaltung	der Tierart entsprechend
Ernährungszustand	gut
Haarkleid	vollständig mit gleichmäßiger Dichte vorhanden, glatt anliegend, glänzend mit schwachem tierischen Eigengeruch
Hautoberfläche	o. B.
Hautelastizität	erhalten
Hauttemperatur	o. B.
innere Körpertemperatur	38,5 °C
Allgemeinverhalten	ruhig und aufmerksam
Körperhaltung	der Tierart entsprechend
Ernährungszustand	gut
Haarkleid	vollständig mit gleichmäßiger Dichte

	vorhanden, glatt anliegend, glänzend mit schwachem tierischen Eigengeruch
Hautoberfläche	o. B.
Hautelastizität	erhalten
Hauttemperatur	o. B.
innere Körpertemperatur	38,5 °C
Puls	100, kräftig, regelmäßig, gleichmäßig, Arterie gut gefüllt und gut gespannt
Auge und Lidbindehaut	Lidbindehaut blassrosa, Skleren von weißer Farbe mit fein dargestellten Gefäßen
Ohr	o. B.
Nase und Nasenschleimhaut	feucht und kühl
Nasennebenhöhlen	o. B.
Futter und Tränkeaufnahme	Futter und Tränkeaufnahme ungestört
Maul- und Rachenhöhle	Maulschleimhaut blassrosa, Zähne o. B.
Kapillarfüllungszeit	1,5 sec
Lymphknoten des Kopfes	o. B.
obere Halsgegend	durchastbar, nicht schmerzhaft, Schilddrüse nicht auffindbar, Husten nicht spontan vorhanden und nicht auslösbar
Drosselrinne	Vena jugularis nicht gestaut
Trachea	Größenverhältnisse und Lage der Tierart entsprechend, nur vereinzelt bronchiale Atemgeräusche
Ösophagus	Ösophagus durchgängig, Verengungen bzw. Erweiterungen nicht feststellbar
Atmung	20/Minute, kostoabdominal
Adspektion und Palpation der Herzgegend	Herzstoß links fühlbar
Perkussion der Lunge	beidseits heller und lauter Schall
Lunge	beidseits ggr. verschärft vesiculäres Atemgeräusch, tiefes Inspirium rein
Herz	100 Schläge/Minute, Kräftig, regelmäßig, Herztöne gut abgesetzt, keine Herzgeräusche
Abdomen	Bauchdeckenspannung nicht erhöht
Kotabsatz	o. B.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung

**Tabelle 2: Ergebnisse der neurologischen Untersuchung**

<u>Kopfnerven</u>	
Pupillarreflex	prompt und vollständig
Augen	Augenstellung und Augenbewegungen normal
Haltungs- und Stellreaktionen	
Überkötungsreaktion	bds. mgr. verzögert
<u>Spinale Reflexe</u>	
Patellarreflex	links ggr. vermindert, rechts o. B.
Tibialis-cranialis-Reflex	beidseits o. B.
Achillessehnenreflex	beidseits o. B.
Extensor-carpi-radialis-Reflex	beidseits o. B.
Analreflex	vorhanden
Pannikulusreflex	o. B.

### 3.2. Diagnose, Differentialdiagnose und weiterer Verlauf

Aufgrund der erhobenen Befunde war die initiale Verdachtsdiagnose ein Discus prolaps oder eine Discus herniation differentialdiagnostisch kam auch ein Cauda Equina Kompressionssyndrom in Betracht. Zur weiteren Abklärung wurde eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt.

Vor den Schnittbilduntersuchungen wurde eine weitere Abklärung des Patienten mittels Serumchemie und Hämatologie veranlasst.

Tabelle 3: Ergebnisse der ersten Hämatologie und Blutchemie

<u>Parameter</u>	<u>Gemessener Wert</u>	<u>Referenzbereich</u>
Glukose	115 mg/dl	64-147 mg/dl
Harnstoff	8 mg/dl	5-30 mg/dl
Kreatinin	0,56 mg/dl	0,5-1,5 mg/dl
Natrium	138 mmol/l	138-148 mmol/l
Kalium	4,04 mmol/l	3,5-5 mmol/l
Totalprotein	6,35 mg/dl	4,8-6,6 mg/dl
Albumin	3,26 g/dl	2,9-3,9 g/dl
ALT	34 U/l	3-50 U/l
AP	40 U/l	20-155 U/l
Hämatokrit	33,50%	37-55%
Hämoglobin	14,6 mg/dl	10-18 mg/dl
Leukozyten	6,63	6-17
Granulozyten	5,24	3-12
Lymphozyten	0,66	0,6-5,1
Monozyten	0,66	0,3-2
Thrombozyten	262 10/l	175-500

Im durchgeführten MRT konnte im Bereich von C1 bis S1 keine Rückenmarksläsion gefunden werden. Jedoch wurden eine einseitig vergrößerte Nebenniere bzw. ein vergrößerter Lymphknoten im Bereich der Nebenniere sowie eine deutlich heterogene Leber gefunden.

Aufgrund der erhobenen Befunde wurde daher von einer Hepatopathie als Ursache für die neurologischen Symptome ausgegangen.

Um die Hepatopathie weiter abzuklären wurden die veränderten Leberbereiche sowie die einseitig vergrößerte Nebenniere bzw. der Lymphknoten unmittelbar im Anschluss an die Schnittbilduntersuchung in der gleichen Narkose mittels einer Feinnadelaspiration (FNA) unter Ultraschallkontrolle beprobt und die Objektträger zur zytologischen Untersuchung an das Zentrallabor der Veterinärmedizinischen Universität Wien gesandt.

Beurteilung der Zytologie vom Punktat der Leber (6 Objektträger):

„Die Präparate sind von mittlerem Zellgehalt und guter Beurteilbarkeit. Vor einem blutig tw. hgr. fettig vakuolisiertem und ultraschallgelreichen Hintergrund liegen Leberzellcluster, die weitgehend uniform erscheinen. Das Zytoplasma ist bläulich schaumig und stellenweise zeigt sich reichlich bläulich grünliches intrazelluläres Pigment. Die Nuklei zeigen fallweise Nukleoli. Sehr selten sind Neutrophile an die Leberzellcluster angeschmiegt.“

Zytologie Nebenniere vs. Lymphknoten?:

Die Präparate sind von hohem Zellgehalt bei guter Beurteilbarkeit. Vor einem blutigen Hintergrund mit tw. reichlich Ultraschallgel liegt eine Population an Zellen, die teilweise in Clustern liegen, die fallweise azinär geformt sind, teils in großen flächigen Sheets, teils individuell und teils aggregiert. Sie zeigen Anisokaryose, Anisozytose, N/Varianz. Das Zytoplasma ist bläulich teilweise rosa und erscheint fein granuliert. Das Kernchromatin erscheint fein bis ggr. gekörnt und fallweise sind unscharf Nukleoli zu sehen. Mitosen (+) Die Zellgrenzen sind meist rund und gute Zellgrenzen sind erkennbar. Vereinzelt nur geschwärztes Erscheinungsbild und nackte Kerne. Kein Hinweis auf lymphatisches Gewebe in den Präparaten.“

Der Befund für die Zytologie der Leberproben ergab eine mgr. nicht fettige Leberzelldegeneration mit ggr. intrazellulärer Cholestase.

Die Probe aus dem Bereich der vergrößerten rechten Nebenniere ergab: „Das Zellbild zeigt kein Vorliegen eines Lymphknotens. Zu sehen ist eine Population an Zellen die nicht eindeutig einer Linie zuordenbar ist. Die Malignitätskriterien sind nicht hgr. ausgeprägt, dennoch ist das Zellbild differentialdiagnostisch hgr. verdächtig für ein Histiozytom. Ein histiozytäres Sarkom ist weniger wahrscheinlich. Aufgrund der Form in Sheets ist differentialdiagnostisch ein epithelialer Tumor nicht ganz auszuschließen, wenn auch wenig wahrscheinlich. Aufgrund der Morphologie und der Lokalisation bei der Niere ist auch an einen endokrinen Tumor wie ein Phäochromozytom zu denken.“

Innerhalb der nächsten zehn Tage, während der Diagnosestellung, zeigte der Patient zunehmende Anorexie nach sieben Tagen fraß er gar nichts mehr. Zudem zeigte er mgr. bis hgr. Salivation. Durchfall oder Erbrechen wurden jedoch nie beobachtet.

Daher wurde eine symptomatische Therapie gestartet. Der Hund bekam Maropitant (1mg/kg einmal täglich i. v., Cerenia<sup>®</sup>, Zoetis Schweiz GmbH, Delémont, Schweiz), intravenöse Dauertropfinfusionen (Sterofundin B<sup>®</sup>, B. Braun Melsungen AG., Melsungen, Deutschland), Esomeprazol (1mg/kg einmal täglich p. o., Esomeprazol-Ratiopharm<sup>®</sup> 40mg magensaftresistente Hartkapseln, Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) und Ondansetron (0,1mg/kg zweimal täglich p. o. Zofran<sup>®</sup> 4mg Tabletten, Novartis Pharma GmbH, Wien, Österreich). Außerdem wurde der Hund zwangsgefüttert (Royal Canin Convalescenc Support Instant, Royal Canin Österreich GmbH, Wien, Österreich).

Die Paraparese zeigte während des gesamten Krankheitsverlaufes keine Veränderungen, es kamen keine weiteren neurologischen Symptome hinzu. Zur weiteren Verlaufskontrolle und Therapieplanung wurde in Folge mehrfach wiederholt ein Ultraschall des Adomens durchgeführt. Die Leber zeigte multiple hyperechogene Rundherde. Weiters wurden im Abdomen drei Umfangsvermehrungen die keinem Organ zuordenbar waren gefunden. Zwei davon lagen *cranial* und eine *caudal* der rechten Niere. Die restlichen abdominalen Lymphknoten waren unauffällig. Es konnte keine freie Flüssigkeit festgestellt werden.

Eine erneute am 4.8. Blutuntersuchung brachte folgendes Ergebnis:

**Tabelle 4: Ergebnisse der zweiten Hämatologie und Blutchemie**

<u>Parameter</u>	<u>Gemessener Wert</u>	<u>Referenzbereich</u>
Glukose	83 mg/dl	64-147 mg/dl
Harnstoff	10 mg/dl	5-30 mg/dl
Kreatinin	0,67 mg/dl	0,5-1,5 mg/dl
Natrium	140 mmol/l	138-148 mmol/l
Kalium	4,40 mmol/l	3,5-5 mmol/l
Chlorid	113 mmol/l	110-118 mmol/l
Amylase	453 U/l	388-1007 U/l
Kalzium	2,46 mg/dl	2,43-3,05 mg/dl
Phosphor	1,14 mmol/l	0,71-2,55 mmol/l
Totalprotein	6,5 mg/dl	4,8-6,6 mg/dl
Albumin	3,16 g/dl	2,9-3,9 g/dl
ALT	32 U/l	3-50 U/l

AP	46 U/l	20-155 U/l
Bilirubin	0,43 mg/dl	0,1-0,7 mg/dl
Hämatokrit	43,2 %	37-55 %
Hämoglobin	15,1 mg/dl	10-18 mg/dl
Leukozyten	4,9	6-17
Granulozyten	3,34	3-12
Lymphozyten	1,08	0,6-5,1
Monozyten	0,42	0,3-2
Thrombozyten	313 10/l	175-500

Bei einer erneuten Blutuntersuchung zehn Tage nach der Erstvorstellung zeigte sich ein Abfall des Hämatokrits auf 30,60 %, eine ggr. Monozytose, eine ggr. Hyperglykämie, sowie ein vermindertes Totalprotein. Der cPL Snap-Test (SNAP cPL-Test<sup>®</sup> IDEXX , Ludwigsburg, Deutschland) war abnormal.

Die bisher durchgeführte symptomatische Therapie zeigte keinerlei Verbesserung der Symptomatik.

Eine erneute klinische Untersuchung fünfzehn Tage nach der Erstvorstellung zeigte keine Auffälligkeiten, der Hund war nicht dehydriert, hatte allerdings an Gewicht verloren. Es wurde erneut ein Ultraschall vorgenommen. Bei dem sich die Umfangsvermehrungen *cranial* der rechten Niere ggr. größer und die *caudalen* ggr. kleiner darstellten.



Abbildung 1: Umfangsvermehrung cranial der rechten Niere

Die echoreichen runden Herde in der Leber schienen zahlenmäßig mehr sowie größer zu werden und teilweise zu konfluieren; wenige der größeren Herde wiesen zentral bis eher peripher echoärmere Anteile auf. Erneut konnte keine freie Flüssigkeit festgestellt werden.



Abbildung 2: multiple Umfangsvermehrung in der Leber, die gestrichelte Linie zeigt den Durchmesser dieser Umfangsvermehrung



**Abbildung 3: multiple Umfangsvermehrung in der Leber, die gestrichelte Linie zeigt den Durchmesser einer dieser Umfangsvermehrungen**

Zudem wurde ggr. Gallensludge bei unauffälliger Gallenblasenwand festgestellt. Der Gallengang war ohne besonderen Befund womit ein Gallengangsstau ausgeschlossen werden konnte.

Ein Thoraxröntgen in drei Richtungen wurde durchgeführt um eine eventuelle Metastasierung in die Lunge beurteilen zu können. Dieses präsentierte sich frei von pulmonalen Rundschatten.



**Abbildung 4: (links) Röntgen Thorax latero-lateral**



**Abbildung 5: (rechts) Röntgen Thorax ventro-dorsal**

Aufgrund der unklaren Befunde wurde eine Probelaaparatomie vorgenommen mit dem Ziel Proben von den veränderten Leberarealen und den Umfangsvermehrungen zu nehmen. Im Zuge dieser wurde eine diffus mit Knoten durchsetzte Leber vorgefunden. Der Hund wurde intraoperativ auf Grund der *in-fausten* Prognose eines inoperablen malignen Lebertumors euthanasiert.

### 3.2. Pathologisch-histologische Untersuchung

Die bei der Probelaaparatomie entnommenen Leberproben wurden pathohistologisch untersucht. Ergebnis:

„Es können Anteile einer unbekapselten, zellreichen, infiltrativ wachsenden Neoplasie nachgewiesen werden. Die Tumorzellen sind in variabel breiten Trabekeln angeordnet, welche teils um zentrale, blutgefüllte Hohlräume assoziiert sind. Daneben finden sich Bereiche mit solider Tumorzellanordnung. Die polygonalen Tumorzellen haben mäßig bis viel eosinophiles, feingranuläres Zytoplasma und einen großen, runden Zellkern mit 1-2 großen, prominenten Nukleoli. Die Zellen weisen eine mittelgradige Anisozytose und Anisokaryose mit multifokaler Megakaryose auf. Es finden sich 2-6 Mitosen/HPF (Blickfeld bei 400 facher Vergrößerung), teils in Formbizarrer Mitosen. Es finden sich geringgradige, multifokale Nekroseareale. In allen Gewebeproben findet sich in der Peripherie ein sehr schmaler Saum von präexistentem Lebergewebe.

Diagnose: hepatozelluläres Karzinom“

## 4. Allgemeines – die Leber

### 4.1. Allgemein

Die Lebermasse beträgt etwa 4 % des Körpergewichtes, bei Jungtieren deutlich mehr. Das Lebergewebe hat abhängig vom Blutgehalt eine bräunlich-rote Farbe die Konsistenz ist brüchig.

### 4.2. Lage

Die Leber liegt teilweise intrathorakal, direkt hinter dem Zwerchfell, wobei etwa 60 % rechts der Medianen liegen.

### 4.3. Aufbau und Aufgaben

Die Leber ist in einen linken und einen rechten Leberlappen (*Lobus hepatis dexter et sinister*) und einen dorsalen (*Lobus caudatus*) und ventralen (*Lobus quadratus*) gegliedert.

Beim Hund ist der linke Leberlappen durch eine Fissur in einen *Lobus hepatis sinister lateralis* und *medialis* geteilt. Rechts der Gallenblase liegt der ebenfalls geteilte *Lobus hepatis dexter lateralis* und *medialis*. Zwischen Gallenblase und *Incisura Ligamenti teretis* unterhalb der *Porta hepatis* erreicht der *Lobus quadratus* den ventralen Leberrand. Oberhalb der Leberpforte liegt der *Lobus caudatus*.

Als zentrales Stoffwechselorgan des Körpers erfüllt die Leber wichtige Aufgaben. So ist sie in die Steuerung des Glukose-, Fett- und Eiweißstoffwechsels eingebunden, spielt als Entgiftungszentrale eine wichtige Rolle bei dem Abbau von Schadstoffen, Medikamenten und körpereigenen Stoffen, bildet Ausgangsprodukte für Sexualhormone, reguliert den Vitamin- und Spurenelement-Stoffwechsel etc. Zudem besitzt die Leber eine ausgeprägte Fähigkeit zur Regeneration und kann als einziges Organ nach Verletzungen oder Operationen neues Gewebe nachbilden. (Engelhardt et al. 2015)

### 4.4. Die wichtigsten Leberparameter

Die folgende Tabelle zeigt die Veränderung der gebräuchlichsten Leberenzymparameter bei unterschiedlichen Lebererkrankungen.

**Tabelle 5: Veränderungen der gebräuchlichsten Leberparameter bei unterschiedlichen Lebererkrankungen: ggr. erhöht, ++ = mgr. erhöht, +++ = hgr. erhöht, - = erniedrigt, o. B. = unverändert, Quelle: nach (klinische Labordiagnostik der Kleintiere, Kraft 2005)**

<u>Krankheit</u>	<u>Leberenzym</u>	<u>Cholestasemarker</u>	<u>Gallensäure</u>	<u>Albumin</u>
Akutes Leberversagen	+++	+	++	o. B.
Akute Hepatitis	+++	+	+	o. B.
Chronische Hepatitis	+ / ++	++	++	-
Leberdegeneration	+ / ++	+	o. B.	o. B.
Zirrhose	+	++	+	-
Primärer Lebertumor	++	++	+ / ++	o. B.
Lymphom	++	+	+	o. B.
Portosystemischer Shunt	+	+	+++	-

#### Alanin-Amino-Transferase (ALT)

Leberzellen enthalten im Zytosol große Mengen an ALT demnach wird eine Erhöhung der ALT prinzipiell durch jeglichen Leberschaden ausgelöst. Aufgrund der Lokalisation im Zytosol führt bereits eine leichte Leberschädigung zu einem ggr. Anstieg der ALT (bis zu dreifach). Hohe Serumaktivitäten treten bei schweren Leberzellnekrosen oder akuter Hepatitis auf. Chronische degenerative Hepatopathien führen aufgrund der fehlenden Zellzerstörung nur zu einem leichten Anstieg der ALT. Die Halbwertszeit der ALT liegt bei ungefähr ein bis zwei Tagen. (Kraft 2005)

#### Aspartat-Amino-Transferase (AST)

Die AST kommt in großen Mengen in den Mitochondrien der Hepatozyten vor, demnach bedeutet eine Erhöhung der selbigen einen Zellmembrandefekt und deutet somit auf einen schweren Leberschaden hin. Allerdings kommt die AST auch in vielen anderen Geweben wie zum Beispiel der Muskulatur vor. Deshalb ist ein Anstieg weniger spezifisch für eine Lebererkrankung als ein Anstieg der ALT. Ein kombinierter Anstieg beider Parameter deutet auf ein leberassoziertes Problem hin. Die Halbwertszeit liegt bei unter einem Tag.

Erhöhungen um bis zu dem dreifachen gelten als geringgradig. Höchste Werte werden bei Leberzellnekrosen und akuten Hepatitiden gemessen. (Kraft 2005)

#### Glutamatdehydrogenase (GLDH)

Die GLDH ist leberspezifisch und zeigt ihr höchste Aktivität im Bereich der zentrolobulären Hepatozyten, in diesem Bereich ist der partielle Sauerstoffdruck besonders niedrig und somit führt eine Hypoxie hier zu besonders negativen Auswirkungen. Die GLDH befindet sich zum größten Teil in den Mitochondrien der Hepatozyten, was zu Folge hat das eine besonders schwere irreversible Zerstörung zu einem Anstieg führt. Die Halbwertszeit liegt bei achtzehn Stunden. (Kraft 2005)

#### Quotient aus ALT+(AST/GLDH)

Um eine bessere Aussage über den Umfang der Leberschädigung treffen zu können wird dieser Quotient berechnet. Die unterschiedliche Verteilung in der Zelle sowie die unterschiedlichen Halbwertszeiten lassen Rückschlüsse zu. Ein Quotient von fünf bis zwölf spricht für eine hochgradige. Schädigung einer von dreizehn bis zwanzig für eine mittelgradige. und einer über zwanzig für eine geringgradige. (Neumann 2007)

#### Alkalische Phosphatase (AP)

Die AP ist ein membrangebundenes Enzym, welches in zahlreichen Geweben vorkommt wie Leber, Knochen, Darmmukosa. Auch in den Epithelien der Gallengänge ist sie lokalisiert und gilt als Cholestasemarker. Hyperadrenokortizismus und bestimmte Medikamente führen ebenso zu einer AP Erhöhung. Akute wie auch chronische Lebererkrankungen führen zu einem Anstieg der AP. Insbesondere Krankheiten bei denen die Gallengänge mitbetroffen sind. (Kraft 2005)

#### $\gamma$ -Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ -GT)

Die  $\gamma$ -GT ist ein membrangebundenes mikrosomales Enzym welches in zahlreichen Gewebearten vorkommt. Innerhalb der Leber kommt es im Gallengangsepithel und den Hepatozyten vor. Sie gilt beim Hund zusammen mit der AP als Cholestasemarker. Ursachen für einen Anstieg sind analog zu denen eines AP Anstieges zu sehen, allerdings steigt die  $\gamma$ -GT bei akuten Lebernekrosen nicht an. (Kraft 2005)

### Laktatdehydrogenase (LDH)

LDH wird in zahlreichen Geweben gefunden, weshalb eine Messung nicht spezifisch ist und nicht empfohlen wird. (Kraft 2005)

### Gallensäure

Gallensäure stellt einen zuverlässigen Parameter zur Überprüfung der Leberfunktion dar. Bei schwerwiegenden Parenchymveränderungen die die Hepatozytenfunktion beeinflussen und bereits vaskuläre Veränderungen in anderen Organen hervorrufen sowie beim portosystemischen Shunt werden die höchsten Werte gemessen. (Kraft 2005)

Albumin wird ausschließlich in der Leber synthetisiert. Störungen der Leberfunktion machen sich ab einem Parenchymverlust von 50-80 % in Form von einer Hypoalbuminämie bemerkbar. (Kraft 2005)

### Ammoniak

Im Darmtrakt gebildeter Ammoniak diffundiert passiv durch die Darmwand und wird via Portalvene zur Leber transportiert. Der größte Teil wird intrahepatisch im Krebs-Henseleit-Zyklus zu Harnstoff abgebaut. Die Leber übernimmt die überwiegende Funktion der Entgiftung des Ammoniaks aus dem Gastrointestinal Trakt. Die Ausscheidung erfolgt als Harnstoff über die Niere (Webster, 2005). Daraus ergeben sich drei Möglichkeiten zur Entstehung eines erhöhten Blutammoniakspiegels: portovaskuläre Anomalien wie ein portosystemischer Shunt, hochgradiges Leberinsuffizient und Harnstoffzyklusdefekte. (Kraft 2005)

### Gerinnungsfaktoren

Alle Gerinnungsfaktoren werden in der Leber synthetisiert, außer Faktor acht und Kalzium. Somit führt eine Hepatopathie zu einer Störung der Gerinnung und somit zu erhöhter Prothrombinzeit (PT) und erhöhter aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT). (Kraft 2005)

### Bilirubin

Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Hämoglobins welches in der Leber gebildet wird, eine Erhöhung entsteht durch Hepatopathien oder Hämolyse. (Kraft 2005)

## 5. Das hepatozelluläre Karzinom

### 5.1. Allgemein

Primäre Lebertumore sind selten bei Hunden, sie betreffen nur 0,6 bis 1,3 % aller Neoplasien. Von diesen ist das hepatozelluläre Karzinom der häufigste maligne Tumor, als am öftesten vorkommenden benignen Tumor wäre das hepatozelluläre Adenom zu nennen. Deutlich seltener kommen intra- oder extrahepatische Gallengangskarzinome und -adenome vor. (Kessler 1999)

### 5.2. Ätiologie

Beim Menschen ist ein Zusammenhang zwischen einer Infektion mit Hepatitis B Viren und dem Auftreten von Lebertumoren bekannt, beim Hund sind keine auslösenden oder begünstigenden Faktoren bekannt. Es wird jedoch ein Zusammenhang mit caninen Adenoviren diskutiert da ein deutlicher Rückgang der Inzidenz nach Einführung der Impfung gegen Hepatitis-contagiosa canis (HCC Viren) beobachtet werden konnte (Kessler u. a. 1997). Einige chemische und radioaktive Substanzen konnten experimentell die Entstehung von Leberkrebs begünstigen wie Aflatoxine, O-Aminoazotoluene, Strontium 90 und Cäsium. (Kraft 2005)

### 5.3. Arten des hepatozellulären Karzinoms

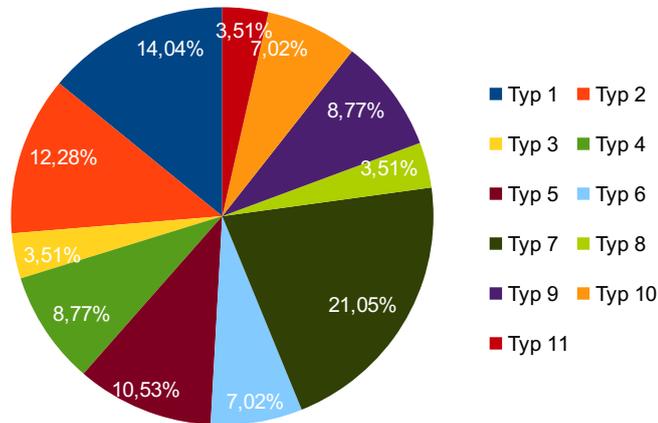
Makroskopisch können drei Arten unterschieden werden; das solitäre, noduläre sowie das diffuse HCK. Bei dem solitären Typ ist nur ein Leberlappen betroffen, bei dem nodulären wie auch dem diffusen Typ sind mehrere Leberlappen involviert. Etwa 61 % der HCK sind dem solitären Typ zuzuordnen, 29 % dem nodulären und 10 % dem diffusen. (Patnaik et al. 1981)

Histologisch lässt sich das HCK in elf Subtypen unterteilen, diese sind in Tab.6 dargestellt. (Patnaik et al. 1981)

**Tabelle 6: Einteilung des hepatozellulären Karzinomes nach Patnaik et al. 1981**

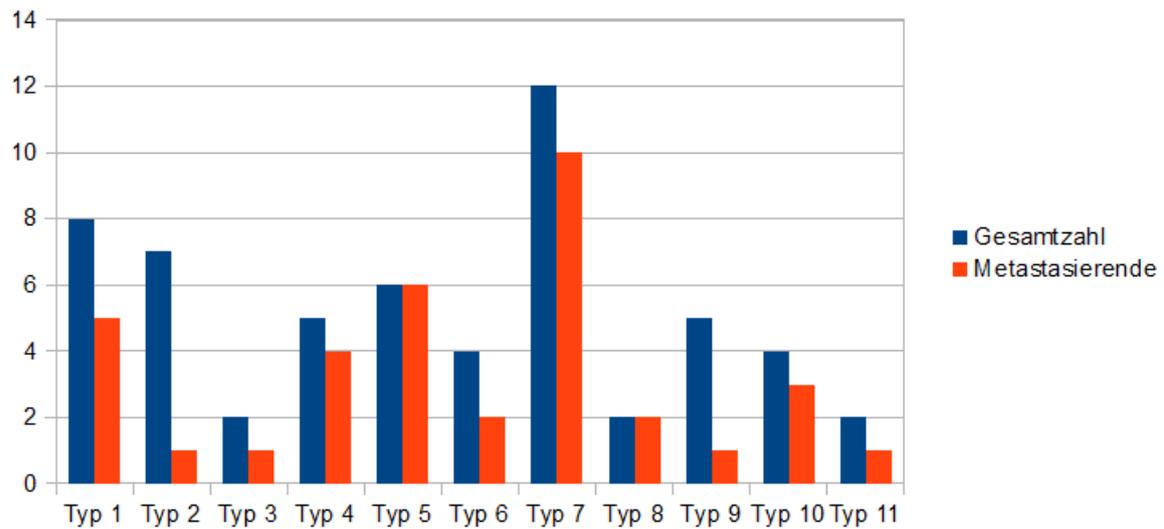
Typ 1	trabecular	gut differenzierte Zellen die sich nicht von normalen Hepatozyten unterscheiden
Typ 2	peliod	große Nekroseareale die teilweise mit Blut gefüllt sind, gut differenzierte Zellen die deutlich größer sind als normale Hepatozyten
Typ 3	cobblestone	eng aneinander liegende Cluster aus polygonalen oder spindelförmigen Hepatozyten die durch Fibrinfasern getrennt sind. Die Zellen haben helles eosinophiles Zytoplasma, einen großen Nuclei und prominente Nucleoli
Typ 4	peritheliomatous	Gruppen von Hepatozyten die durch eine dünne Kapillare getrennt sind. Pleomorphe Zellen mit hyperchromatischen Nuclei
Typ 5	anaplastic	polygonale, Spindel und Riesenzellen mit erhöhter Mitoserate
Typ 6	pseudoglandular	hyperchromatische Zellen mit Nucleus, geringe Mitoseraten
Typ 7	pleomorphic	stark pleomorphe Zellen ohne trabekulären Aufbau, viel Zellen mit multiplen Nuclei und prominenten Nucleoli
Typ 8	scirrhous	exzessive Nekrosen, geringe Mitoseraten
Typ 9	clear-cell	gut differenzierte Hepatozyten
Typ 10	solid	gut differenzierte Hepatozyten, runde bis polygonale Zellen mit eosinophilem Zytoplasma und prominenten Nucleoli
Typ 11	combined	hepatozellulärs Karzinom und Cholangiokarzinom kombiniert

Die folgende Grafik zeigt die Häufigkeit der histologischen Typen:



**Abbildung 6: Häufigkeit der verschiedenen histologischen Typen nach Patnaik et al. 1981:** Typ 1: trabecular, Typ 2: peliod, Typ 3: cobblestone, Typ 4: peritheliomatous, Typ 5: anaplastic, Typ 6: pseudoglandular, Typ 7: pleomorphic, Typ 8: scirrhus, Typ 9: clear-cell, Typ 10: solid, Typ 11: combined

In der Studie von Patnaik et al. wiesen 61 % der Patienten mit HCK Metastasen auf, davon 39 % in Lymphknoten, 38 % in die Lunge und 18 % in das Peritoneum. Aufgeteilt auf die Tumorart zeigten 93 % der nodulären Tumore Metastasen und 100 % der diffusen sowie 36,6 % der soliden. Bezogen auf den histologischen Typ können große Unterschiede in Bezug auf die Metastasierungsrate der Tumore festgestellt werden die in der folgenden Tabelle dargestellt werden.



**Abbildung 7: Häufigkeit der Metastasierung der verschiedenen histologischen Typen**

#### 5.4. Das paraneoplastische Syndrom

Unter einem paraneoplastischen Syndrom versteht man eine indirekte Einwirkung des Tumors auf den Organismus, sie entsteht durch die tumorbedingte Produktion von biologisch aktiven Substanzen. Die biologische Grundlage ist meist noch ungeklärt, teilweise können die Symptome durch Produktion von Wachstumsfaktoren, Peptidhormone, Interleukinen und Leukinen erklärt werden.

Paraneoplastische Syndrome werden je nach betroffenem Endorgan in Gruppen eingeteilt.

- Krebskachexie
- paraneoplastische Endokrinopathien
- Störungen des hämatopoetischen und hämostatischen Systems
- neuromuskuläre Syndrome
- kutane Syndrome

Zu den beim Hund bekannten neurologischen Paraneoplasien zählen beim Hund Myasthenia gravis und die beim Insulinom vorkommende Polyneuropathie. (Kessler 1999)

## 6. Literaturvergleich und TIS-Recherche

### 6.1. Anamnese und erste klinische Untersuchung und Blutuntersuchungen

Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt elf Jahre wobei 81 % der Tiere älter als zehn Jahre sind, es sind mehr männliche als weibliche Tiere betroffen. In der Literatur konnte keine Rasseprädisposition gefunden werden.

Anorexie (39%), Lethargie (39%), Gewichtsverlust (16%) und Vomitus (30%) sind die am häufigsten berichtete Symptome. Seltener wurde über Diarrhöe (11%), Dyspnoe (5%), Anämie (9%) Myelopathien (9%) und Meläna (7%) berichtet werden. (Patnaik et al. 1980)

Die an der Veterinärmedizinischen Universität Wien in den letzten fünf Jahren vorgestellten Patienten waren durchschnittlich zehneinhalb Jahre alt. Bei der Erstvorstellung wurde bei zwei von sechs Tieren Erbrechen berichtet, und Durchfall zeigten zwei von sechs Tieren. Anorexie fiel bei drei von sechs Tieren auf. Keines der Tiere zeigte neurologische Auffälligkeiten.

In der Studie von Patnaik et al. wurde bei der klinischen Untersuchung wurde zumeist eine palpierbare Hepatopathie festgestellt (48%), zudem fanden die Untersucher häufig Aszites (25%) und Ikterus (18%) als klinische Veränderungen. (Patnaik et al. 1981)

Bei den an der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellten Fällen zeigte einer der fünf Hunde eine mgr. verminderte Hautelastizität, und ein weiterer eine ggr. verminderte Hautelastizität der Rest der Tiere war in der klinischen Untersuchung unauffällig.

In der retrospektiven Studie von Liptak et al. wurden die labordiagnostischen Veränderungen von 48 bestätigten Fällen von hepatozellulären Karzinom untersucht. Neumann untersuchte die Parameter von sechs Fällen. (Neumann 2004) Im Rahmen meiner TIS Recherche wurden sechs bestätigte Fälle untersucht.

Die folgende Tabelle zeigt die Zahl der pathologischen Werte in Prozent.

**Tabelle 7: pathologische Werte in den unterschiedlichen Studien sowie in meiner Recherche**

	<u>Liptak et. al</u>	<u>Neumann</u>	<u>TIS</u>
Anämie	53,70 % (41 von 48)		40,00 % (5 von 6)
PTT	10,70 % (28 von 48)		60,00 % (5 von 6)
aPTT	17,20 % (29 von 48)		20,00 % (5 von 6)

AP	95,20 % (42 von 48)	100,00 %	50,00 % (4 von 6)
AST	65,90 % (41 von 48)		66,67 % (3 von 6)
ALT	88,10 % (42 von 48)	83,33 %	75,00 % (4 von 6)
GLDH		66,67 %	100,00 % (3 von 6)
GGT	53,80 % (39 von 48)		100,00 % (3 von 6)
Albumin	7,10 % (42 von 48)	50,00 %	0,00 % (5 von 6)
Bilirubin		33,33 %	66,67 % (3 von 6)
Gallensäure		50,00 %	

## 6.2. Ultraschall und Röntgen

In der Studie von Liptak et al. wurde bei 31 Hunden eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens vorgenommen. In 93,5 % der Fälle konnte eine Lebermasse nachgewiesen werden. Von 34 Hunden wurde ein Thorax Röntgen durchgeführt, welches in keinem der Fälle Hinweise auf pulmonale Rundschatten lieferte. Bei weiteren neun Hunden wurde ein Röntgen des Abdomens veranlasst, welches in allen Fällen eine craniale abdominale Masse zeigte. Von siebzehn Hunden wurde eine FNA der Leber durchgeführt, die in allen Fällen entweder ein HCK oder ein anderes Karzinom der Leber zeigte.

Bei den an der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellten Fällen wurde bei fünf von sechs der vorgestellten Patienten eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens durchgeführt die sehr unterschiedliche Ergebnisse lieferte.

Diese zeigte in einem Fall eine Lebermasse die vermutlich dem *Lobus quadratus* bzw. *caudatus* zuzuordnen ist, diese stellte sich heterogen, vor allem hyperechogen mit einem hypoechogenen Saum und multiplen unscharf begrenzten Arealen unterschiedlicher Größe dar. Bei einem anderen Fall zeigte sich eine hgr. vergrößerte Leber die von zahlreichen zystischen breitwandigen Gebilden unterschiedlicher Stadien durchsetzt war. Bei dem nächsten Hund ließ sich eine hgr. inhomogene raumfordernde unscharf begrenzte Masse die wahrscheinlich im medialer Leberlappen liegt sowie ein echoreicher Knoten im rechten Leberlappen darstellen. Zudem zeigte dieses Tier eine hgr. Nebennierenvergrößerung. Bei dem nächsten Fall zeigte sich ein sehr großer Lebertumor, zudem ggr. freie Flüssigkeit, sowie eine hgr. Splenomegalie. Der letzte untersuchte Fall zeigte einen paramedian links liegenden inhomogenen echoarmen, scharf begrenzten Leberknoten sowie einen Knoten in der rechten Nebenniere.

Ein Röntgen des Thorax wurde in fünf von sechs Fällen vorgenommen. Diese zeigte bei vier Tieren keine Hinweise auf pulmonale Rundschatten und bei einem Tier eine Lymphknotenvergrößerung bzw. einen Tumor anderer Genese im kranialen Mediastinum. Ein Röntgen des Abdomens wurde bei keinem der vorgestellten Tiere veranlasst.

### 6.3. Histologisch Untersuchung und Pathologie

In der Studie von Liptak et al. wurden 37 Lebertumore histopathologisch untersucht; 29 Proben zeigten ein sehr gut differenziertes HCK, sieben zeigten ein gut differenziertes HCK und eine zeigte ein schlecht differenziertes. Weitere histologische Untersuchungen wurden nicht vorgenommen. Alle 42 Hunde zeigten einen solitären großen Lebertumor, bei 68,3 % lag dieser am linken Leberlappen bei 19,5 % am zentraler Leberlappen und bei 12,2 % am rechten Leberlappen.

Masserdotti und Drigo zeigten in ihrer Studie aus dem Jahr 2012 dass das Vorliegen von Nekrosen, nackten Kernen, Anisokaryose und multiplen Nukleoli auf das Vorliegen eines HCK hindeuten. Sowie ein azinärer oder pallisadenartiger Aufbau.

Bei den von mir untersuchten Fällen wurde bei zwei von sechs Tieren ausschließlich eine FNA der Leber durchgeführt. Bei vier von sechs Tieren wurden die Leber bzw. die Knoten zur pathohistologischen Untersuchung eingereicht und bei zwei dieser Tiere wurde eine FNA und eine pathologische Untersuchung durchgeführt. Die beiden nur mittel FNA beprobten Fälle zeigten einmal eine hgr. Leberzelldegeneration mit ausgeprägter Einwanderung neutrophiler Granulozyten sowie atypische Leberzellen und im anderen Fall einen hgr. nekrotischen Hintergrund mit Pyknosen und kaum erkennbaren Strukturen, dazwischen liegen Cluster kohäsiver großer Zellen die teilweise Zellgrenzen zeigen und teilweise nicht, nackte Kerne ++, daneben liegen mgr. bis hgr. degenerierte Leberzellcluster mit intrazellulär schwarzem Pigment. In beiden Fällen erscheint deshalb ein HCK als sehr wahrscheinlich.

Die beiden nur pathohistologisch beprobten Fälle zeigten in dem einen Fall in der gesamten Leber befindliche, bis zu vierzehn Zentimeter große, schwärzlich, leicht brüchige multiple Knoten. Dies führte zur Diagnose eines hochdifferenzierten HCK.

Der andere Fall zeigte eine teilweise mit bindegewebiger Kapsel umgeben Umfangsvermehrung welche stellenweise deutlich fibrosiert war. Reguläres Lebergewebe war nicht erkennbar und die Umfangsvermehrung war diffus infiltrierend. Relativ große runde

bis polygonale mäßig pleomorphe Tumorzellen mit deutlichen Zellgrenzen und relativ hohem Gehalt an eosinophilem teilweise auch vakuolisiertem Zytoplasma. Herdförmig waren hgr. hydropische Zellschwellung zu erkennen. Die Kerne zeigten sich überwiegend rund mit undeutlichen Nukleolen und niedriger Mitoserate, multifokal waren ausgedehnte Nekrosen, Fibrinergüsse und Blutungen zu sehen. Oligofokal zeigte sich eine Infiltration der Sinusoide mit neutrophilen Granulozyten bzw. eine eitrige Demarkation nekrotischer Areale. Aufgrund dieser Befunde wurde die Diagnose eines soliden hepatozellulären Karzinoms gestellt

Die beiden doppelt beprobten Fälle zeigten beide ein sehr gut differenziertes HCK. Einmal eine gut begrenzte an einigen Stellen jedoch infiltrativ wachsende Proliferation von Hepatozyten in trabekulärer Formation, sowie gut differenzierte Hepatozyten mit reichlich basophilen oft vakuolisiertem Zytoplasma. Die Kerne stellten sich oval dar und ohne Mitosen in 10hpf. In dem anderen Fall zeigten sich mgr. hydropische Hepatozyten die in unterschiedlich dicken Trabekeln bzw. scheinbar solide angeordnet sind. Selten wurden zwei Kerne oder multiple Nukleoli bei einer moderaten Mitoserate (2/5) gesehen. In der ganzen Probe zeigte sich kein normales Lebergewebe mehr.

## 7. Diskussion

In dieser Arbeit wird der Fall eines sechs Jahre und zwei Monate alten, männlich kastrierten, Golden Retrievers mit perakut aufgetretener Paraparese und einem hepatozellulären Karzinoms mit unveränderten Leberenzymwerten und abdominaler Metastasierung beschrieben. Der Fall wird mit den in der Literatur beschriebenen Fällen von Hunden mit hepatozellulären Karzinom beziehungsweise den an der veterinärmedizinischen Universität Wien im Zeitraum zwischen 1.1.2012 und 31.12.2018 vorgestellten Patienten mit HZK verglichen.

Das Alter des beschriebenen Patienten ist im Vergleich zum durchschnittlichen Alter der Patienten mit hepatozellulären Karzinom in der recherchierten Literatur deutlich jünger. In der Literatur wird ein durchschnittliches Erkrankungsalter von elf Jahren bzw. zwischen acht und fünfzehn Jahren angegeben (Patnaik et al. 1981). Ein deutlich jüngerer Fall findet sich in der Literatur, die Beschreibung von einem Fall eines 25 Monate alten Chihuahuas mit hepatozellulärem Karzinom. Dieser Patient hatte keinerlei Symptome es wurden jedoch bei einer Routineuntersuchung erhöhte Leberenzymwerte festgestellt (Teshima et al. 2013). Auch bei den an der Universitätsklinik vorgestellten Fällen lag der Altersdurchschnitt bei Erstvorstellung mit zehneinhalb Jahren deutlich höher. Keines der Tiere war jünger als sieben Jahre, damit stimmt das durchschnittliche Erkrankungsalter mit dem in der Studie von Patnaik et al. aus dem Jahr 1981 überein. Allerdings ist grundsätzlich eine Erkrankung in jedem Lebensalter möglich.

Die klinischen Symptome beim hepatozellulären Karzinom sind meist unspezifisch wie Inappetenz, Gewichtsverlust, Lethargie, Erbrechen, Polyurie/Polydipsie und Aszites. Schwäche, Ataxie und Anfälle kommen seltener vor und es wird vermutet, dass diese durch ein hepatoenzepales Syndrom, paraneoplastische Hypoglykämie oder Metastasen im Zentralendnervensystem ausgelöst werden. (Patnaik et al. 1981)

Die an der Veterinärmedizinischen Universität vorgestellten Patienten zeigten überwiegend Vomitus, Anorexie und Durchfall und decken sich mit den in der Literatur am häufigsten genannten Symptomen.

Die auffälligste Veränderung im vorgestellten Fall war die initial perakut aufgetretene Paraparese. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre ein hepatoenzepales Syndrom. Toxine, vor allem Ammoniak, die von der Leber nicht mehr ausgeschieden werden können sammeln sich im Körper und führen zu neurologischen Auffälligkeiten. Allerdings führt dies zu

Schwäche, Wesensänderung und beim Hund spezielle zu Polydipsie. Keines dieser Symptome konnte in dem hier beschriebenen Fall festgestellt werden. Aus diesem Grund, aufgrund der nicht veränderten Leberenzyme und wegen der akuten klinischen Verschlechterung wurde keine weitere Diagnostik für ein hepatoenzephalales Syndrom durchgeführt. In der Literatur findet sich aber kein Fall eines hepatoenzephalalen Syndroms, dass zu einer Paraparese der Hinterextremitäten geführt hat. Auch bei den an der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellten Fällen gab es keinen mit neurologischen Symptomen.

In der Humanmedizin ist bekannt das 17 % aller Karzinompatienten im Verlauf der Krankheit neurologische Auffälligkeiten aufweisen, nur 45 % davon sind durch Metastasen zu erklären. Allgemein kommt es bei 0,5 %-3 % der Tumorpatienten zu einem paraneoplastischen Syndrom. (Clouston et al. 1992)

Die Humanmedizin berichtet über zwei Fälle in denen hepatozelluläre Karzinome eine Polyneuropathie ausgelöst haben. Allerdings ist bei diesen Fällen nicht sicher ob das hepatozelluläre Karzinom tatsächlich die Ursache der Polyneuropathie war. Sugai et al. berichten in einem Case Report von 1997 von einem Fall von hepatozellulärem Karzinom bei einem 54 Jahre alten Mann welches zu einer chronischen entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) führte. Der Mann klagte über Muskelschwäche sowie Taubheit in Armen und Beinen, die tiefen Sehnenreflexe waren in allen Extremitäten aufgehoben. Matsui et al. berichten über den Fall einer 55-jährigen Frau mit hepatozellulärem Karzinom die über Gefühlsstörungen und fortschreitende Schwäche in den Beinen berichtete. In diesem Fall konnten anti-Hu Antikörper nachgewiesen werden. Diese kommen normalerweise bei kleinzelligen Lungenkarzinomen vor und sind einer der bedeutendsten Faktoren für paraneoplastische neurologische Symptome wie periphere Neuropathie, Enzephalopathie und cerebrale Ataxie. (Matsui et al. 2015)

Es wäre also möglich das es beim Hund ebenfalls möglich ist das hepatozelluläre Karzinome periphere Neuropathien verursachen allerdings habe ich in der Literatur keinen entsprechenden Beleg finden können und keiner des an der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellten Patienten zeigte ähnliche Symptome.

Eine weitere Möglichkeit wäre das eine zentralnervale Störung zu der Paraparese führte, allerdings erscheint dies unwahrscheinlich da es weder weiteren klinischen Symptome noch Veränderungen in der bildgebenden Diagnostik gab.

Die Paraparese könnte auch unabhängig von dem hepatozellulären Karzinom aufgetreten sein und keinen Zusammenhang zu diesem besitzen. Als mögliche Ursache wären zum Beispiel eine Myelopathie oder eine diabetische Neuropathie zu nennen. In der Studie von Leela-Arporn et al., aus dem Jahre 2019, zur Epidemiologie des hepatozellulären Karzinomes hatten von 44 untersuchten Fällen 33 eine Zusatzerkrankung. Allerdings waren die untersuchten Hunde zwischen acht und fünfzehn Jahre alt mit einem medianen Gewicht von sieben Kilogramm bzw. zwischen 1,7 kg und 32,5 kg. Die Autoren fanden dabei auch Fälle mit idiopathische Epilepsie (n=1), Cauda equina Syndrome (n=1), und Meningiom (n=1). Zudem könnte ein Morbus Addison entsprechende klinische Symptome auslösen. Aufgrund des schnellen Verlaufes, dem Fehlen von weiteren Hinweisen, dem klinischen Bild, den Laborbefunden und den MRT und CT-Befunden mit dem Hauptbefund einer Leberneoplasie mit intraoperativer Euthanasie (Pathohistologische Diagnose: hepatozelluläres Karzinom) wurden mögliche weitere Differentialdiagnosen aber nicht abgeklärt.

Die im gesamten Zeitraum der bekannten Erkrankung nicht erhöhten Leberenzymwerte könnten durch eine späte Erkennung des Problems erklärt werden. Bei bereits früher stattgefundenen Zerstörung des Großteils der Leberzellen wären keine Leberenzyme im Blut mehr nachweisbar, da die Halbwertszeit der Leberenzyme mit einigen Stunden bis maximal drei Tage relativ kurz ist. Allerdings erscheint fraglich warum es bei so einem massiven Krankheitsgeschehen keine entsprechenden klinischen Symptome gab. Es wäre auch möglich, dass die Progression des Tumors so langsam vorangeschritten ist, dass die Leberzellschädigung zu keinem Enzymanstieg geführt hat. Dazu passt allerdings die pathohistologische Beschreibung des Tumors mit infiltrativem Wachstum, Mitoserate von zwei bis sechs Mitosen/HPF (bei 400-facher Vergrößerung) und Nekrosearealen sowie der perakute Krankheitsverlauf nicht.

Wäre es zu einem Enzymanstieg gekommen, so wäre es laut Neumann 2004 die AP mit der man am ehesten zwischen degenerativ und tumorös unterscheiden kann. Allerdings sind Zusatzerkrankungen wie zum Beispiel ein Hypoadrenokortizismus zu berücksichtigen.

In den Studien von Liptak et al. aus dem Jahre 2004 und Patnaik et al. aus dem Jahre 1981 wird ebenfalls die AP als der am häufigsten veränderte Blutparameter ausgewiesen. Bei den an der Veterinärmedizinischen Universität vorgestellten Fällen war die GLDH und die GGT

in 100 % der Fälle verändert (jeweils bestimmt bei drei von sechs Tieren), die ALT war in 75 % der Fällen verändert (bestimmt bei vier von sechs Tieren) und die AP nur bei der Hälfte der Tiere (bestimmt bei vier von sechs Tieren). Dies deckt sich demnach nicht mit den in der Literatur beschriebenen Pathologien allerdings handelte es sich um eine sehr geringe Fallzahl.

Eine mögliche Erklärung für die hinsichtlich eines Tumorverdacht negative FNA ist, dass trotz Ultraschallunterstützung das zu beprobende Areal in der Leber verfehlt wurde. Wang u.a. haben in einer Studie aus der Humanmedizin aus dem Jahr 2008 eine Sensitivität von 91,5 % und eine Spezifität von 100 % für FNAs bei Lebertumoren ermittelt, dementsprechend ist es auch möglich, dass die FNA nicht diagnostisch war. Als Alternative zur FNA wäre eine ultraschall-gestützte Hohlnadelbiopsie möglich gewesen. (Kessler 2013)

Die Tatsache dass kein lymphatisches Gewebe in der beprobten Stelle im Bereich der rechten Nebenniere gefunden wurde könnte darauf hinweisen dass es sich bei der beschriebenen Umfangsvermehrung nicht um einen Lymphknoten handelte wie zuerst im MRT vermutet sondern um eine Metastase des HCKs. Metastasen in die Nebenniere finden sich in der Literatur mehrfach allerdings werden sie dort mit 4 % Prozent als eher seltene Stelle ausgewiesen werden (Patnaik et al. 1981). In den von mir untersuchten TIS Fällen kam es jedoch auffällig oft zu Umfangsvermehrungen an dieser Stelle (einer von 3 mittels Ultraschall untersuchten Fällen), welche leider nicht weiter beprobt wurden. Es liegt der Verdacht nahe, dass es sich auch bei diesen um Tumormetastasen handelt. Möglich wäre allerdings auch ein Adenom, Lymphom oder ein Phäochromozytom.

Die Entscheidung zur intraoperativen Euthanasie fiel in diesem Fall aufgrund der Inoperabilität des Tumors da er multizentrisch in allen Leberlappen auftrat und der andauernden Anorexie trotz symptomatischer Therapie.

Bei einem solitären HZK wäre eine chirurgische Resektion der wichtigste therapeutische Schritt da dies zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit mit nur einer niedrigen lokalen Rezidivrate führt, diese war aber in diesem Fall nicht möglich. Auch eine partielle Resektion wurde als positiver Faktor für eine bessere Überlebenszeit beschrieben.

(Matsuyama et al. 2017) Ob dies im beschriebenen Fall wirklich hilfreich sein hätte können ist aber nicht anzunehmen.

Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass Bestrahlungstherapie in der Behandlung von primären Lebertumoren nicht sinnvoll ist, da die Leber keine Bestrahlung toleriert. (Hawkins und Dawson 2006)

Mori et al. berichten in ihrer Studie aus dem Jahr 2015 von einer 3D-Bestrahlungstherapie bei sechs Hunden mit solitären hepatozellulären Karzinomen. Durch die 3D Bestrahlung wird deutlich weniger gesundes Lebergewebe verletzt, nur einer der Hunde hatte eine aus der Therapie folgende Hepatopathie, die sich jedoch symptomlos präsentierte und wieder abheilte. Die durchschnittliche Überlebenszeit lag bei 534 Tagen, mit einer Spanne von 281 bis 1057 Tagen. In dem von mir vorgestellten Fall wäre eine Bestrahlungstherapie auf Grund des multifokalen Auftretens des Tumors in allen Leberlappen jedoch keine Alternative gewesen.

In der Humanmedizin wird bei einem inoperablen hepatozellulären Karzinom eine Lebertransplantation empfohlen, dies ist jedoch beim Hund aufgrund der Rechtslage in Österreich nicht möglich.

Yang et al. haben in ihrem Artikel aus dem Jahr 2016 über fünf Hunde mit inoperablen hepatozellulären Karzinomen berichtet die mit Mikrowellenablation behandelt wurden. Bei diesen Verfahren werden Mikrowellen mittels einer Sonde in das Tumorgewebe eingeführt und durch die Erhitzung kommt es zum Absterben der Tumorzellen. Diese Methode dient zur Verkleinerung von Tumoren und kann bei einer Größe von 0,5-2,5 cm angewendet werden. In meinem Fall waren die Knoten bereits größer, nichtsdestotrotz hätte man damit vielleicht insgesamt eine Größenminderung des Tumors erreichen können. Es bleibt aufgrund der zahlreichen Knoten sowie des immer schlechteren Allgemeinzustandes des Hundes fraglich ob dies zu einer Besserung des Zustandes beigetragen hätte.

In der Humanmedizin wird das hepatozelluläre Karzinom häufig als chemotherapieresistent beschrieben. Beim Hund gibt es nur wenige Studien zur Chemotherapie beim Hund mit

HZK. Aber Studien mit Gemcitabin oder Mitoxantron haben beim nicht resezierbaren HZK keinen bzw. nur einen geringen Effekt gezeigt. Der Tyrosinkinase Inhibitor Toceranib hätte eine therapeutische Option darstellen können. In der Studie von Heishima et al. zeigte Toceranib bei sechs Hunden mit nicht resezierbarem HZK eine partial response in 3 Fällen, stable disease bei einem Hund und eine progressive disease bei zwei Fällen. Toceranib wurde als Therapieoption nicht gewählt, könnte aber bei anderen Fällen zum Einsatz kommen.

Trotz der Analyse der Datenbank der Veterinärmedizinischen Universität über fünf Jahre konnten nur sechs bestätigte Fälle gefunden werden es ist also eine sehr geringe Fallzahl gegeben welche die Vergleichsmöglichkeiten dieser Arbeit einschränkt. Dies passt in etwa zu der Inzidenz des hepatozellulären Karzinomes in der Literatur die bei 0,46 % liegt. (Patnaik et al. 1981) Zudem fehlen bei den behandelten Fällen Blutparameter, Feinnadelaspirationen oder andere Daten, dies schränkt die Aussagekraft dieser Arbeit weiter ein. Bei dem vorgestellten Fall wurde keine Bestimmung der Gallensäure und Ammoniak im Serum durchgeführt. Trotzdem ist es möglich einen generellen Vergleich zu meinem Fall und der Literatur zu ziehen und auf Grund der vorliegenden Daten scheint es sich hier um die erste Beschreibung eines Hundes mit HZK und Paraparese als klinischem Hauptsymptom zu handeln.

## 8. Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom ist eine seltene Erkrankung unter den neoplastischen jedoch die häufigste beim Hund. Meist tritt die Erkrankung nach dem 8. Lebensjahr auf jüngere Tiere sind nur sehr selten betroffen. Die am häufigsten aufgetretenen Symptome sind Inappetenz, Vomitus, Diarrhöe und Ikterus. Veränderungen im Blutbefund kommen bei allen Patienten vor.

Diese Arbeit berichtet von einem atypischen Fall von hepatozellulären Karzinom bei einem jungen Hund. Der Hund zeigte initial ausschließlich eine Paraparese der Hinterhand mit verminderter Propriozeption. Aufgrund der neurologischen Symptome wurde ein MRT durchgeführt, da der initiale Verdacht ein Bandscheibenvorfall war. Bei diesem konnten keine Auffälligkeiten an der Wirbelsäule gefunden werden, allerdings befanden sich in der Leber multiplen Herde. Diese wurden mittels einer FNA weiter abgeklärt, diese bestätigte den Tumorverdacht nicht. Auch die Leberwerte zeigte keine Auffälligkeiten. Ein durchgeführtes MRT zeigte abgesehen von den schon bekannten Leberherden keine weiteren Pathologien. Im Verlauf der Erkrankung über drei Wochen zeigte der Hund Inappetenz und Hypersalivation sowie eine zunehmende Schwäche. Mehrere Ultraschalluntersuchungen zeigten eine zunehmende Größe der Leberherde im Verlauf der Erkrankung. Aufgrund des sich zunehmend verschlechternden Zustand des Hundes sowie der immer noch unklaren genauen Diagnose wurde eine Probelaparatomie durchgeführt. Bei dieser präsentierte sich die Leber höckrig und vollständig von Knoten durchzogen. Da eine chirurgische Entfernung nicht möglich war und sich der Hund mittlerweile in einem schlechten Allgemeinzustand befand wurde er euthanasiert.

Die von mir untersuchten Fälle die an der Veterinärmedizinischen Universität auftraten verhielten sich ähnlich wie in der Literatur beschrieben, keiner der vorgestellten Hunde zeigte neurologische Auffälligkeiten. Zudem wiesen alle diverse leberbezogene Veränderungen im Blutbefund auf.

In der Literatur ist kein Zusammenhang zwischen hepatozellulären Karzinom und neurologischen Auffälligkeiten beim Hund beschrieben. Beim Menschen gibt es vereinzelte Berichte darüber. Diese Arbeit könnte der erste Bericht über einen Patienten sein bei dem die neurologischen Probleme im Vordergrund stehen.

## 9. Summary

Although hepatocellular carcinoma is rare for dogs it is still the most common proliferative disease of a dog's liver. Mostly, dogs older than eight years are affected. Typical clinical signs are inappetence, vomitus, diarrhea and icterus. All patients show abnormal blood results.

This case report describes a very atypical case of hepatocellular carcinoma in a young dog. The dog was presented with paraparesis of the hind legs as initial clinical sign. Based on a disc prolapse as the suspected diagnose, an MRT was done. The spine didn't show any abnormalities but spots in the liver where discovered. For further diagnostic an FNA of the spots in the liver was done but a suspected proliferative reason could not be found. The liver values where normal during the whole progression of the illness and the dog never showed any typical clinic signs. Several ultrasound examinations showed that the liver spots where getting bigger. Because of the still unclear diagnosis and the worsening state of the dog, a laparotomy was done, which revealed that there were proliferative spots in all parts of the liver. Since it was impossible to remove them the dog was put asleep.

Neither at the veterinary university of Vienna nor in similar literature there are any cases of hepatocellular carcinoma where neurological symptoms were major. Additionally, there have been no cases reported were dogs with hepatocellular cacrinoma solely shown neurological problems. Although, there are a few reports in human medicine where neurological deficits are the major symptom, there was no cohesion found in dogs. This is why this case might be the first one reported.

## 10. Literaturverzeichnis

Clouston, Paul D., Lisa M. DeAngelis, und Jerome B. Posner. 1992. „The Spectrum of Neurological Disease in Patients with Systemic Cancer“. *Annals of Neurology* 31 (3): 268–73. <https://doi.org/10.1002/ana.410310307>.

von Engelhardt Wolfgang, Breeves Gerhard, Diener Martin, Gäbel Gotthold. 2015. *Physiologie der Haussäugetiere*. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Enke Verlag

Hawkins, Maria A., und Laura A. Dawson. 2006. „Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: From Palliation to Cure“. *Cancer* 106 (8): 1653–63. <https://doi.org/10.1002/cncr.21811>.

Heishima, Kazuki, Ryota Iwasaki, Mifumi Kawabe, Mami Murakami, Hiroki Saki, Kohji Maruo und Takashi Mori. 2019. „Short-term Administration of Single-Agent Toceranib in Six Cases of Inoperable Massive Canine Hepatocellular Carcinoma“. *Journal of the American Animal Hospital Association* 55 (1): 35-41

Kessler Martin, Tassani-Prell M, Maurus Y, Roberto Koestlin, und Ulrike Matis. 1999. *Tumoren der Bauch- und Beckenhöhle beim Hund. Klinische, röntgenologische und labordiagnostische Befunde bei 145 Patienten*. Bd. 25.

Kessler Martin und Ammer Hermann. 2013. *Kleintieronkologie: Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze*. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Enke.

Kraft, Wilfried. 2005. *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. Schattauer Verlag.

Leela-arporna, Ohtaa, Nagataa, Sasaokaa, Tamuraa, Dermlima, Nisaa, Morishita. Sasakia, Nakamurab, Takagib, Hosoyab, Takiguchia. 2019. Epidemiology of massive hepatocellular carcinoma in dogs: A 4-year retrospective study. *The Veterinary Journey* Volume 248: 74-78

Liptak, Julius, William Dernell, Eric Monnet, Barbara E Powers, Annette M Bachand, Juanita G Kenney, und Stephen J Withrow. 2004. *Massive hepatocellular carcinoma in dogs: 48 Cases (1992-2002)*. Bd. 225. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.225.1225>.

Matsui. Takahiro, Yumiko Hori, Hiroaki Nagano, Hidetoshi Eguchi, Shigeru Marubashi, Hiroshi Wada, Naoki Wada, Jun-ichiro Ikeda, Michiie Sakamoto und Eiichi Morii. 2015. „Poorly Differentiated Hepatocellular Carcinoma Accompanied by Anti-Hu Antibody-Positiv Paraneoplastic Peripheral Neuropathy“. *Pathology International* 65 (7): 388-92. <https://doi.org/10.1111.pin.12304>.

Masserdotti, Carlo, und Michele Drigo. 2012. „Retrospective Study of Cytologic Features of Well-Differentiated Hepatocellular Carcinoma in Dogs“. *Veterinary Clinical Pathology* 41 (3): 382–90. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2012.00436.x>.

Matsuyama A., Takagi S., Hosoya K., Kagawa Y., Nakamura K., Deguchi T und Takiguchi M. 2017. “Impact of surgical margins on survival of 37 dogs with massive hepatocellular carcinoma”. *New Zealand Veterinary Journal* 65 (5): 227-31. <https://doi.org/10.1080/00480169.2017.1319304>.

Mori. T., Y. Ito, M. Kawabe, R. Iwasaki, H. Sakai, M. Murakami und K. Maruo. 2015. “Three Dimension Conformal Radiation Therapy for Inoperable Massive Hepatocellular Carcinoma in Six Dogs”. *The Journal of Small Animal Practice* 56 (7): 441-45. <https://doi.org/10.1111/jsap12352>.

Neumann. 2004. Comparison of blood parameters in degenerative liver disease and liver neoplasia in dogs. *Comp Clin Path*, 12: 206–210 Springer London.

Neumann. 2007. Möglichkeiten zur Beurteilung des histologischen Grades entzündlicher Lebererkrankungen beim Hund mit dem Quotienten aus ALT+ AST/GLDH. *Tierärztliche Monatsschrift*, 94: 158-168

Patnaik, A. K., A. I. Hurvitz, P. H. Lieberman, und G. F. Johnson. 1981. „Canine Hepatocellular Carcinoma“. *Veterinary Pathology* 18 (4): 427–38. <https://doi.org/10.1177/030098588101800402>.

Patnaik, A. K., A. I. Hurvitz, und P. H. Lieberman. 1980. „Canine Hepatic Neoplasms: A Clinicopathologic Study“. *Veterinary Pathology* 17 (5): 553–64. <https://doi.org/10.1177/030098588001700504>.

Sugai, Fuminobu, Kazuo Abe, Tetsuo Fujimoto, Seiichi Nagano, Harutoshi Fujimura, Yoshiro Kayanoki, Osamu Oshikawa, u. a. 1997. „Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Accompanied by Hepatocellular Carcinoma.“ *Internal Medicine* 36 (1): 53–55. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.36.53>.

Teshima, Takahiro, Hirotaka Matsumoto, Kae Shigihara, Harumi Sawada, Masaki Michishita, Kimimasa Takahashi, und Hidekazu Koyama. 2013. „Hepatocellular Carcinoma in a Young Dog“. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne* 54 (9).

Wang, P., Zq Meng, Z. Chen, Jh Lin, B. Ping, Lf Wang, Bh Wang, und Lm Liu. 2008. „Diagnostic Value and Complications of Fine Needle Aspiration for Primary Liver Cancer and Its Influence on the Treatment Outcome - A Study Based on 3011 Patients in China“. *Ejso* 34 (5): 541–546. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.07.013>.

Yang, Toni, J. Brad Case, Sarah Boston, Michael J. Dark, und Beau Toskich. 2016. „Microwave ablation for treatment of hepatic neoplasia in five dogs“. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 250 (1): 79–85. <https://doi.org/10.2460/javma.250.1.79>.

**11. Abkürzungsverzeichnis**

ggr. = geringgradig

mgr. = mittelgradig

hgr. = hochgradig

bds. = beidseits

HCK = hepatozelluläres Karzinom

ALT = Alanin-Amino-Transferase

AST = Aspartat-Amino-Transferase

GLDH = Glutamatdehydrogenase

AP = Alkalische Phosphatase

o.B. = ohne Besonderheit

$\gamma$ -GT =  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase

LDH = Laktatdehydrogenase

PT = Prothrombinzeit

aPTT = Thromboplastinzeit

FNA = Feinnadelaspiration

MRT = Magnetresonanztomographie

CT = Computertomographie

## 12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Umfangsvermehrung cranial der rechten Niere.....	10
Abbildung 2: multiple Umfangsvermehrung in der Leber, die gestrichelte Linie zeigt den Durchmesser dieser Umfangsvermehrung .....	10
Abbildung 3: multiple Umfangsvermehrung in der Leber, die gestrichelte Linie zeigt den Durchmesser einer dieser Umfangsvermehrungen .....	11
Abbildung 4: (links) Röntgen Thorax latero-lateral .....	11
Abbildung 5: (rechts) Röntgen Thorax ventro-dorsal.....	11
Abbildung 6: Häufigkeit der verschiedenen histologischen Typen nach Patnaik et al. 1981 .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Abbildung 7: Type 1- trabecular, Type 2 - peliod, Type 3 - cobblestone , Type 4 - peritheliomatous Type 5 - anaplastic, Type 6 - pseudoglandular, Type 7 - pleomorphic, Type 8 - scirrhou, Type 9 - clear-cell, Type 10 - solid, Type 11 - combined .....	20
Abbildung 8: Häufigkeit der Metastasierung der verschiedenen histologischen Typen .....	21

**13. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Ergebnisse der allgemeinen klinischen Untersuchung .....	3
Tabelle 2: Ergebnisse der neurologischen Untersuchung .....	5
Tabelle 3: Ergebnisse der ersten Hämatologie und Blutchemie.....	6
Tabelle 4: Ergebnisse der zweiten Hämatologie und Blutchemie .....	8
Tabelle 5: Veränderungen der gebräuchlichsten Leberparameter bei unterschiedlichen Lebererkrankungen: ggr. erhöht, ++ = mgr. erhöht, +++ = hgr. erhöht, - = erniedrigt, o. B. = unverändert, Quelle: nach (klinische Labordiagnostik der Kleintiere, Kraft 2005).....	14
Tabelle 6: Einteilung des hepatozellulären Karzinomes nach Patnaik et al. 1981 .....	19
Tabelle 7: pathologische Werte in den unterschiedlichen Studien sowie in meiner Recherche .....	22