

Aus dem Department für Kleintiere und Pferde
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Plattform Radioonkologie und Nuklearmedizin

(Leiterin: Ao.Univ.-Prof. Dr. vet. med. Miriam Kleiter, Dipl. ACVR-RO Dipl. ECVIM-CA
(Oncol))

Laktatdehydrogenase-Aktivität bei Diagnosestellung kaniner Non-Hodgkin Lymphome

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von
Julia Hechelbauer

Wien, im August 2022

Betreuerin:

Ao.Univ.-Prof. Dr. med. vet. Miriam Kleiter, Dipl. ACVR-RO, Dipl. ECVIM-CA

Plattform Radioonkologie und Nuklearmedizin

Department für Kleintiere und Pferde

Veterinärmedizinische Universität Wien

Begutachterin:

Ass.-Prof. Dr. med. vet. Ilse Schwendenwein, Dipl.ECVCP

Plattform Labordiagnostik

Veterinärmedizinische Universität Wien

Abkürzungsverzeichnis

CD	Cluster of Differentiation
CR	komplette Remission
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
IMHA	immunmedierte hämolytische Anämie
IPI	Internationaler Prognostischer Index
LDH	Laktatdehydrogenase
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MZL	marginal zone lymphoma
PARR	PCR auf antigen receptor rearrangement
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified
PTH-rP	Parathormom-related Polypeptide
REAL	Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms
T-LBL	T-lymphoblastic lymphoma
TZL	T-zone lymphoma
VMU	Veterinärmedizinische Universität Wien
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung.....	1
2	Literaturübersicht.....	2
2.1	Tumormarker.....	2
2.2	LDH als Tumormarker.....	2
2.2.1	LDH als Tumormarker in der Humanmedizin.....	2
2.2.2	LDH als Tumormarker in der Veterinärmedizin.....	3
2.3	Kanines Non-Hodgkin Lymphom.....	3
2.3.1	Ätiologie.....	3
2.3.2	Klassifizierung.....	4
2.3.2.1	Anatomische Formen.....	4
2.3.2.2	Zytologische und histologische Einteilungen.....	6
2.3.2.3	Immunphänotypisierung und Klonalitätsprüfung mittels PARR.....	7
2.3.3	Diagnosestellung.....	8
2.3.4	Klinische Stadieneinteilung.....	11
2.3.5	Therapie.....	11
2.3.5.1	Chirurgie.....	12
2.3.5.2	Strahlentherapie.....	12
2.3.5.3	Chemotherapie.....	13
2.3.6	Prognose.....	14
3	Material und Methode.....	16
3.1	Einschlusskriterien.....	16
3.2	LDH-Aktivität und LDH-Cut-Off.....	16
3.3	Statistische Auswertung.....	16
4	Ergebnisse.....	18
4.1	Epidemiologische Daten.....	18

4.2	WHO Krankheitsstadium und Substadium	20
4.3	Immunphänotyp	21
4.4	LDH-Aktivität bei Diagnosestellung	22
4.4.1	LDH-Aktivität und Krankheitsstadium	22
4.4.2	LDH-Aktivität und Substadium	24
4.4.3	LDH-Aktivität und Immunphänotyp	25
4.5	LDH-Kategorie über und unter Cut-Off Wert	26
4.5.1	LDH-Kategorie und Krankheitsstadium	26
4.5.2	LDH-Kategorie und Substadium	27
4.5.3	LDH-Kategorie und Immunphänotyp	28
5	Diskussion	30
6	Zusammenfassungen	33
6.1	Deutsche Zusammenfassung	33
6.2	English Summary	35
7	Literaturverzeichnis	37
8	Tabellenverzeichnis	46
9	Abbildungsverzeichnis	47

1 Einleitung und Fragestellung

Das maligne Non-Hodgkin Lymphom beim Hund, welches mit den humanen Non-Hodgkin Lymphomen vergleichbar ist, ist eine stark heterogene Tumorgruppe, welche sich in ihrem biologischen Verhalten stark unterscheiden kann (Kessler, 2012, Kohn und Schwarz, 2018). Je nachdem, welcher Lymphom Subtyp vorliegt, müssen diesem die Prognose und Therapie angepasst werden. Während aggressivere Lymphome mit einer intensiven und aufwändigeren Therapie behandelt werden, kann dies bei weniger invasiven, indolenten Formen nicht erforderlich werden (Zandvliet 2016). Des Weiteren bleibt es in der Veterinärmedizin oft eine große Herausforderung, Krebserkrankungen früh zu erkennen, die Prognose korrekt einzuschätzen oder rechtzeitig ein Rezidiv zu diagnostizieren. Potentielle Tumormarker, die hierbei helfen können, gewinnen daher zunehmende Beachtung, beispielsweise das Enzym Laktatdehydrogenase (LDH) (Marconato et al. 2009).

Ziel dieser Diplomarbeit war es, die Laktatdehydrogenase Aktivität im Blutplasma unbehandelter Hunde mit Non-Hodgkin Lymphom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu untersuchen und zu analysieren, ob ein Zusammenhang von LDH-Aktivität mit Krankheitsstadium, Substadium oder Immunphänotyp besteht.

2 Literaturübersicht

2.1 Tumormarker

Serum Biomarker, welche ein Lymphom aufzeigen, sind seit mehr als einem Jahrzehnt von klinischem Interesse für Diagnose, Prognose und Therapieüberwachung (Bryan 2016). Tumormarker sind Makromoleküle, welche im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten zirkulieren und deren Präsenz oder Konzentrationsänderung auf das Wachstum eines malignen Tumors hinweisen können. Alle bisher bekannten Tumormarker kommen physiologischer Weise im Körper vor. Dies erschwert es, vor allem im Anfangsstadium, krank und gesund eindeutig zu unterscheiden, da die Konzentrationsänderungen meist noch nicht aussagekräftig sind. Pathologische Konzentrationen stehen aber in Korrelation mit der Entstehung und der Expansion von malignen Tumoren. Durch geeignete Tumormarker wünschen sich Onkologen rasch, kostengünstig und nicht-invasiv möglichst viele Informationen über eine Tumorerkrankung zu bekommen (Stieber und Heinemann 2008).

2.2 LDH als Tumormarker

Laktatdehydrogenase ist ein Enzym, welches ubiquitär in Körperzellen vorkommt. Es ist an der finalen Reaktion der anaeroben Glykolyse beteiligt und katalysiert die reversible Reaktion von Pyruvat und NADH zu L-Laktat und NAD⁺. Letzteres wird dazu gebraucht, auch bei fehlendem Sauerstoff ATP zu generieren, um die Glykolyse aufrecht zu halten. Dies ermöglicht es, Zellen mit einer hohen glykolytischen Aktivität, Phasen ohne Sauerstoff zu überleben. Um die gleiche Menge an Energie zu erhalten wie unter sauerstoffreichen Bedingungen, werden hierbei jedoch mehr Glukosemoleküle verbraucht (Forkasiewicz et al. 2020). Tumorzellen benötigen viel Energie für Wachstum, weshalb sie einen höheren Glukosebedarf als normale Zellen haben. Diese Energie gewinnen sie aber nicht wie normale Zellen durch die Atmungskette, sondern betreiben anaerobe Glykolyse, was als Warburg-Effekt bezeichnet wird. Durch den Warburg-Effekt spielt LDH eine große Rolle in der Tumorbologie (Jurisic et al. 2015).

2.2.1 LDH als Tumormarker in der Humanmedizin

In der Humanmedizin ist LDH als Tumormarker schon seit den frühen 60er Jahren bekannt (Jurisic et al. 2015). Der Serum LDH-Wert ist Bestandteil des Internationalen Prognostischen Index (IPI). Dieser Index wurde als klinisches Scoring System etabliert, um die Prognose von Non-Hodgkin Lymphom Patienten besser abschätzen zu können (A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma, 1993). Erhöhte LDH-Werte verschlechtern die

Prognose zunehmend, die Überlebenszeit verkürzt sich und der Therapieerfolg verringert sich bei diesen Patienten (Dumontet et al. 1999).

2.2.2 LDH als Tumormarker in der Veterinärmedizin

Durch die anerkannte Bedeutung von LDH als Tumormarker in der Humanmedizin steigt auch in der Kleintiermedizin das Interesse, LDH als potentiellen Tumormarker zu etablieren. Trotzdem wurde in der Tiermedizin bisher nur wenig dazu geforscht. Aus der bisherigen Literatur geht hervor, dass sich die LDH-Aktivität bei kaninen und felinen Lymphomen erhöht, für andere Tumorarten wie Sarkome und Karzinome liegen noch keine Daten vor (Marconato et al. 2009).

2.3 Kanines Non-Hodgkin Lymphom

Das kanine Non-Hodgkin Lymphom ist eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren aus der hämatopoetischen Reihe, die alle ihren Ursprung in jugendlichen oder reifzelligen lymphatischen Zellen haben (Kohn und Schwarz, 2018). Es ist die am häufigsten diagnostizierte Malignität bei Hunden, die jährliche Inzidenzrate wird auf 13-114 pro 100.000 Hunde geschätzt und ist in den letzten Jahrzehnten weiter gestiegen (Vail et al., 2020). Am häufigsten betroffen sind mittelalte bis alte Hunde mit einem durchschnittlichen Alter von 6-9 Jahren, wobei Hunde mit T-Zell Lymphom oft jünger sind. Des Weiteren wurde festgestellt, dass mittelgroße bis große Hunderassen häufiger erkranken als kleine Hunde (Ernst et al. 2016). Die Mehrheit der erkrankten Hunde kann nicht geheilt werden, sondern wird mit entsprechender Therapie über einen längeren Zeitraum in Remission gehalten (Zandvliet 2016).

2.3.1 Ätiologie

Die Ätiologie des kaninen Lymphoms ist weitestgehend unbekannt und wird von vielen Faktoren beeinflusst (Vail et al., 2020). Verschiedene Studien zeigen, dass es sowohl genetische, autoimmune, infektiöse als auch Umweltfaktoren gibt, die die Entstehung eines Lymphoms begünstigen können. Eine Studie von Santoro et al. 2007 hat herausgefunden, dass Hunde, die an einer atopischen Dermatitis erkrankt sind, ein erhöhtes Risiko aufweisen, im späteren Leben an einem kutanen Lymphom zu erkranken (Santoro et al. 2007). Zudem wurden in verschiedenen Studien chromosomale Veränderungen der Tumorzellen bei Hunden mit Lymphom entdeckt, die häufigsten Veränderungen waren Trisomien der Chromosomen 13 und 31 und Monosomie des Chromosoms 14. Hunde, bei denen eine Trisomie 13 festgestellt wurde, hatten eine verlängerte erste Remissionsdauer und auch eine

längere Gesamtüberlebenszeit (Hahn et al. 1994). In der Humanmedizin wurde bereits eine direkte Verbindung zwischen Helicobacter Infektionen und der Entstehung von Magenlymphomen nachgewiesen (Blaser et al. 1995, Parsonnet et al. 1994), dies versuchte Rossi et al. 1999 auch bei Hunden zu belegen. Die Studie fand lymphoide Follikelformationen, die als Vorläuferzellen für das Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) Lymphom bekannt sind (Rossi et al. 1999). Auch bei autoimmunen Erkrankungen, wie der immunmedierten Thrombozytopenie ist das Auftreten eines Lymphoms wahrscheinlicher als bei nicht erkrankten Hunden (Keller 1992). Umweltbedingte Faktoren werden beim Menschen schon länger mit Krebserkrankungen in Verbindung gebracht und können auch auf den Hund übertragen werden. Die Exposition mit Rasenpflegeprodukten und professionell angewendeten Pestiziden zeigt auch bei Hunden ein erhöhtes Risiko ein kanines Lymphom zu entwickeln (Takashima-Uebelhoer et al. 2012). Eine Studie von Pinello et al. aus dem Jahr 2017 berichtet bei Hunden, die passiv Tabakrauch ausgesetzt sind, eine hohe Zellteilungsrate des Tumors (Pinello et al. 2017).

2.3.2 Klassifizierung

Für die Klassifizierung des kaninen Non-Hodgkin Lymphoms gibt es mehrere anerkannte Klassifizierungsschemata. Die Klassifizierung kann anhand der anatomischen Lokalisation im Körper erfolgen, anhand pathohistologischer Kriterien und anhand einer Immunphänotypisierung (Vail et al., 2020).

2.3.2.1 Anatomische Formen

Mittels der anatomischen Lokalisation unterscheidet man fünf Formen: multizentrisch/generalisiert, alimentär/gastrointestinal, mediastinal, kutan und extranodal (Owen, 1980).

Über 80 % der Hunde werden mit einer multizentrischen Form vorgestellt, die mit einer generalisierten Lymphknotenvergrößerung (peripher, abdominal und thorakal) einhergeht. In der Regel sind die vergrößerten Lymphknoten gut abgrenzbar und nicht schmerzhaft. Des Weiteren sind oft auch Milz und/oder Leber vergrößert, bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf ist auch das Knochenmark betroffen (Kessler, 2012, Vail et al., 2020). Viele der Hunde mit multizentrischem Lymphom werden symptomlos (WHO Substadium a) vorgestellt, wenn bereits Symptome (WHO Substadium b) vorhanden sind, sind diese unspezifisch. Folgende Symptome wurden von verschiedenen Quellen berichtet: Anorexie,

Apathie, Fieber, Erbrechen, Durchfall, Gewichtsverlust, Abmagerung, Atemnot, Polydipsie, Polyurie u.v.m. (Gavazza et al. 2008, Kessler, 2012, Vail et al., 2020).

Das gastrointestinale Lymphom macht je nach Literatur, etwa 2-7 % der Fälle aus (Gavazza et al. 2008, Kohn und Schwarz, 2018). Es werden verschiedene Formen unterschieden: solitäre, abgrenzbare Tumoren und diffuse Infiltrationen der Darm-/Magenwand (Kessler, 2012). Wobei diese Formen auch multifokal, sprich an mehreren Stellen gleichzeitig auftreten können (Frank et al. 2007). Die mesenterialen Lymphknoten sowie Leber und Milz können mitbetroffen sein (Vail et al., 2020). Da der Gastrointestinaltrakt befallen ist, richten sich nach diesem auch die Symptome wie Erbrechen, Durchfall, Abmagerung, Apathie, Anorexie, Hämatochezie und Meläna (Coyle und Steinberg 2004, Frank et al. 2007, Kessler, 2012). Bei den solitären Tumoren kann es neben den oben beschriebenen Symptomen auch zu einem Darmverschluss oder gar -durchbruch kommen (Kessler, 2012). Beim Hund ist eher der T-Zell Typ vorherrschend, während beim Menschen das gastrointestinale Lymphom fast ausschließlich B-Zell assoziiert ist (Coyle und Steinberg 2004).

Etwa 2-5 % der Hunde werden mit einem mediastinalen Lymphom vorgestellt (Gavazza et al. 2008, Kohn und Schwarz, 2018). Diese Form ist charakterisiert durch die Vergrößerung der mediastinalen Lymphknoten und/oder des Thymus, zusätzlich können auch Pleuraergüsse auftreten (Kessler, 2012). Durch die Masseexpansion im Thorax werden vor allem folgende Symptome beobachtet: Dyspnoe, Husten, Regurgitation, Schluckbeschwerden, Leistungsabfall, in fortgeschrittenen Stadien können auch Ödeme der Kopfes, Halses und der Vordergliedmaßen auftreten, was als craniales Vena-Cava-Syndrom bezeichnet wird (Kessler, 2012, Kohn und Schwarz, 2018, Zandvliet 2016). Da je nach Literatur 10-40 % der mediastinalen Lymphome mit paraneoplastischer Hyperkalzämie einhergehen, werden bei diesen Hunden als zusätzliche Symptome Polyurie und Polydipsie vom Besitzer oder der Besitzerin genannt (Kessler, 2012, Kohn und Schwarz, 2018). Die paraneoplastische Hyperkalzämie tritt hauptsächlich bei T-Zell Lymphomen auf (Ruslander et al. 1997).

Das kutane Lymphom kann sowohl die Haut als auch die Schleimhaut betreffen und die Läsionen treten generalisiert, multifokal oder auch solitär auf (Vail et al., 2020). Es werden zwei Formen unterschieden, die häufigere epitheliotrope Form, auch bekannt als Mycosis fungoides, die aus T-Zellen besteht und die seltenere nicht-epitheliotrope Form (Day 1995). Erstere wird auch als primäres Hautlymphom betrachtet, die zweite Form tritt eher sekundär in Verbindung mit anderen Lymphomformen auf (Kessler, 2012). Die Symptome im

Anfangsstadium sind nur schwer von anderen Hauterkrankungen zu unterscheiden (Vail et al., 2020). Folgende Hautveränderungen werden in der Literatur beschrieben: Alopezie, Schuppen, Hautrötungen, fokale Hypopigmentation, Knötchen, Krusten, Plaques, Ulzera bis zur generalisierten exfoliativen Dermatitis. Juckreiz kommt eher bei der epitheliotropen als der nicht-epitheliotropen Form vor (Kessler, 2012, Kohn und Schwarz, 2018, Moore et al. 2013, Vail et al., 2020).

Die extranodale Form des kaninen Lymphoms ist selten und die Symptome richten sich nach den betroffenen Organen. In der Literatur werden folgende Lokalisationen beschrieben: Auge, Nervensystem, Nasenhöhle, Harnblase, Uterus, Niere, Herz, Prostata, u.v.m. (Kessler, 2012, Vail et al., 2020, Zandvliet 2016).

Die anatomische Einteilung hat nur fraglichen prognostischen Wert, da Lymphome der gleichen Lokalisation trotzdem eine starke Heterogenität in ihrem histologischen Bild und klinischem Verhalten haben (Kessler, 2012).

2.3.2.2 Zytologische und histologische Einteilungen

Lymphome werden anhand einer Vielzahl von morphologischen Kriterien charakterisiert, dazu gehören das Wachstumsmuster, die Kerngröße und -morphologie, der mitotische Index und der Immunphänotyp (Zandvliet 2016). Im letzten halben Jahrhundert wurden deshalb mehrere Klassifizierungsschemata veröffentlicht, um die Eingliederung zu erleichtern. Viele dieser Schemata stammen aus der Humanmedizin und wurden an den Hund und andere Tiere adaptiert (Vail et al., 2020). Das erste Schema wurde 1966 von Rappaport veröffentlicht, dieses hatte jedoch den Nachteil, dass es nicht weiter modifiziert werden konnte, als neue Erkenntnisse hinzukamen. Deshalb wurde dann in den 70er Jahren ein neues Klassifizierungsschema etabliert. In Amerika war dies die „Lukes und Collins“ Klassifizierung und in Europa die Kiel-Klassifizierung. Erstere wurde dann 1982 durch die „Working Formulation“ des National Cancer Institutes ersetzt, während die Kiel-Klassifikation mehrmals überarbeitet wurde (M. Uppenkamp, 30.05.2003a). Die Working Formulation kategorisiert die Tumoren nach Wachstumsmuster (diffus oder follikulär) und nach Zelltyp (kleinzellig, großzellig, immunoblastisch), berücksichtigte aber den Immunphänotyp noch nicht (National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project, 1982). Die aktualisierte Kiel-Klassifikation umfasst das Architekturmuster, die Morphologie (zentroblastisch,

zentrozystisch, immunoblastisch) und den Immunphänotyp (B- oder T-Zell) des Tumors (Lennert und Feller, 1992). In beiden Klassifizierungen kann der Tumor in low-grade, intermediate-grade und high-grade unterteilt werden (Vail et al., 2020). Durch die unterschiedlichen Schemata konnten nur eingeschränkt Vergleiche von veröffentlichten Studien durchgeführt werden und weitere neue Entdeckungen wurden zu wenig berücksichtigt. Deshalb wurde 1990 in Berlin die „International Lymphoma Study Group“ gegründet. Diese publizierte 1994 die „Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms“ (REAL). Die daran beteiligten Experten und Expertinnen wurden noch im selben Jahr von der World Health Organisation (WHO) gebeten, eine neue Klassifikation für alle hämatopoetischen Tumoren zu erstellen, daraus geht die aktuelle WHO-Klassifikation hervor, die 2001 veröffentlicht wurde (M. Uppenkamp, 30.05.2003a). Die WHO-Klassifikation unterteilt die hämatopoetischen Malignitäten anhand ihrer Linienzugehörigkeit in Mastzellerkrankungen, Lymphome (Non-Hodgkin und Hodgkin), myeloische-, histiozytische- und dendritische Neoplasien. In jeder Gruppe werden die Malignitäten nach Morphologie, Immunphänotyp, genetischen Eigenschaften und klinischem Verhalten unterschieden. Lymphome werden nach Linienzugehörigkeit (B- oder T-Zell-Linie) und nach ihrem Differenzierungsgrad (Vorläufer- oder reife Lymphome) eingeteilt (M. Uppenkamp, 30.05.2003b). Die REAL/WHO-Klassifizierung sieht jeden Lymphomsubtyp als eigenständige Krankheit, basierend auf ihren Merkmalen, ihrem biologischem Verhalten (indolent oder aggressiv) und ihrem Ansprechverhalten auf Therapie (Valli et al. 2013). Ziel der herausgearbeiteten Schemata ist es, eine möglichst genaue, einheitliche und reproduzierbare Diagnose spezifischer Lymphomtypen zu bekommen. Dies konnte für die WHO-Klassifizierung in einer großen Studie von Valli et al. 2011 belegt werden, in welcher 300 Fälle von verschiedenen Pathologen untersucht wurden und eine Übereinstimmung bei 83 % dieser Fälle erzielen konnten (Valli et al. 2011). Eine noch höhere Übereinstimmung von 87 % wurde bei den sechs am häufigsten vertretenen Lymphomen erzielt, diese sind in absteigender Reihenfolge: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS), T-zone lymphoma (TZL), T-lymphoblastic lymphoma (T-LBL), and marginal zone lymphoma (MZL) (Valli et al. 2011, Valli et al. 2013).

2.3.2.3 Immunphänotypisierung und Klonalitätsprüfung mittels PARR

Die Immunphänotypisierung wird benötigt, um Lymphome in B- und T-Zell Lymphome einzuteilen. Diese Unterscheidung geschieht mittels monoklonaler Antikörper gegen die CD- (Cluster of Differentiation) Oberflächenantigene von B- und T-Zell Lymphomen. Die

Untersuchung kann mittels Immunzytochemie, Immunhistochemie oder Durchflusszytometrie erfolgen (Vail et al., 2020). Für den Nachweis eines B-Zell-Lymphoms werden am häufigsten Antikörper gegen CD20, CD21 und CD79a benutzt, beim T-Zell Lymphom kommen hauptsächlich Antikörper gegen CD3, CD4 und CD8 zum Einsatz (Caniatti et al. 1996, Culmsee et al. 2001, Wilkerson et al. 2005).

Eine weitere Untersuchungsmethode für die Lymphomdiagnostik ist die PCR auf antigen receptor rearrangement (PARR). Sie detektiert Änderungen an der variablen Region des Gens, beim B-Zell-Lymphom sind es Änderungen der schweren Ketten der Immunglobuline (IgH), beim T-Zell-Lymphom Änderungen am T-Zell Rezeptor γ (TCR γ) (Moritz, 2014). Die Klonalitätsprüfung kann unterscheiden, ob eine poly- oder monoklonale Lymphozytenpopulation vorliegt. Klonalität ist ein wichtiges Kennzeichen für das Vorliegen eines Lymphoms, da alle Tumorzellen den Ursprung in einer Stammzelle haben und somit alle die gleiche DNA aufweisen (Vail et al., 2020).

2.3.3 Diagnosestellung

Für die Diagnosestellung eines Lymphoms ist eine problemorientierte Aufarbeitung des Patienten notwendig. Neben einer gründlichen Anamnese und der klinischen Untersuchung des Patienten bedarf es weiterführender Diagnostik, um den Tumor und dessen Ausbreitung adäquat zu identifizieren.

Die klinische Untersuchung sollte stets gewissenhaft und sorgfältig durchgeführt werden. Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Schleimhäute gelegt werden, es können blasse oder ikterische Schleimhäute, Petechien oder Ulzerationen auftreten, diese können auf Anämie, Gerinnungsstörungen, Urämie, Organversagen und weitere Störungen hinweisen. Alle tastbaren Lymphknoten sollten palpiert und ihre Größe und Konsistenz notiert werden, für generalisierte Lymphadenopathie sollten neben dem Lymphom noch weitere Differentialdiagnosen wie verschiedene Infektionen mit Bakterien, Viren oder Protozoen bedacht werden. Bei der abdominalen Palpation können vergrößerte Organe, verdickte Darmwände oder vergrößerte mesenteriale Lymphknoten ertastet werden. Die Auskultation des Brustkorbes kann manchmal Hinweise auf eine raumfordernde Masse und/oder einen Pleuraerguss geben (Vail et al., 2020). Des Weiteren sollte auch eine gründliche Untersuchung der Augen vorgenommen werden, da Studien belegen, dass etwa ein Viertel bis ein Drittel der Hunde mit Lymphom Veränderungen aufweisen (Krohne et al. 1995, Massa et al. 2002).

Hämatologische und biochemische Blutuntersuchungen werden meist routinemäßig durchgeführt, zeigen aber wegen der Heterogenität der Lymphome oft eine große Breite an unspezifischen Befunden (Zandvliet 2016). Die Anämie ist die häufigste hämatologische Veränderung, die mit Lymphomen assoziiert ist. Viele Hunde weisen eine nicht-regenerative Anämie auf (Gavazza et al. 2008), die beim Lymphom oft multifaktoriell bedingt ist (Kessler, 2012), aber auch durch andere Probleme, wie z.B. Blutverlust oder eine immunvermittelte hämolytische Anämie (IMHA) auftreten kann (Day 1996). Bei Hunden mit Anämie oder Blutungsverdacht ist zusätzlich eine Untersuchung der Thrombozytenzahl, Retikulozytenzahl und ein Gerinnungsprofil angezeigt (Vail et al., 2020). Thrombozytopenie tritt bei ca. 30-50 % der Patienten auf, Blutungen sind jedoch nur selten ein Problem, da es eher milde asymptomatische Thrombozytopenien sind (Grindem et al. 1994, Vail et al., 2020). Die Leukozyten sind meistens im Referenzbereich, es werden aber sowohl Leukozytose als auch Leukopenie in der Literatur beschrieben (Zandvliet 2016). Treten atypische Lymphozyten im Blutbild auf, so kann dies auf eine Beteiligung des Knochenmarks oder eine Leukämie hinweisen. In diesem Fall ist es wichtig, ein Lymphom Stadium V von einer primären Leukämie zu unterscheiden, da die Prognosen dieser verschiedenen Erkrankungen unterschiedlich sind (Vail et al., 2020). Im Serum von Hunden mit Lymphom treten diverse unspezifische biochemische Veränderungen auf (Kessler, 2012). Hypoproteinämie tritt bei alimentären Lymphomen häufiger auf (Vail et al., 2020). Erhöhte Leberenzyme und Nierenwerte können bei Organinfiltration oder auch sekundär durch eine sekundäre Hepathopathie oder Dehydratation auftreten (Zandvliet 2016). Eine paraneoplastische Hyperkalzämie ist auf die Überproduktion von Parathormon-related Polypeptide (PTH-rP) durch die Tumorzellen zurückzuführen. Sie kommt bei 10-40 % der Hunde mit Lymphom vor, hauptsächlich beim T-Zell Lymphom (Kessler, 2012, Ruslander et al. 1997, Teske 1994).

Bei Harnuntersuchungen zeigt sich bei Lymphom-Patienten oft eine milde Proteinurie, deren klinische Auswirkung aber eher als gering betrachtet wird (Di Bella et al. 2013).

Röntgenbilder von Thorax und Abdomen zeigen häufig nicht spezifische Veränderungen, bei denen das Lymphom nur als eine der Differentialdiagnosen genannt werden kann. Deshalb kann die Röntgenuntersuchung alleine nicht zur Diagnosestellung benutzt werden, es kann aber das Ausmaß der Erkrankung besser überblickt werden (Blackwood et al. 1997).

Eine Ultraschalluntersuchung von Abdomen und Lymphknoten hilft die Struktur und Lymphknotengröße zu beurteilen und eine Involvierung von Milz und/oder Leber zu

detektieren (Crabtree et al. 2010, Nyman et al. 2005). Beim gastrointestinalen Lymphom ist das Erscheinungsbild uneinheitlich und es können auch keine Veränderungen sichtbar sein, obwohl ein gastrointestinales Lymphom histologisch diagnostiziert wurde (Frances et al. 2013).

Die Zytologische Untersuchung einer Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) aus einem betroffenen Lymphknoten ist eine minimalinvasive, schnelle und sensitive Technik, um Lymphome zu diagnostizieren, da über 80% der Lymphome mit großzelligen Lymphozyten einhergehen. Trotzdem ist die FNAB als Einzeldiagnostik für bestimmte Subtypen ungeeignet, vor allem für noduläre und kleinzellige Varianten (Seelig et al. 2016). Mittels FNAB ist es manchmal schwierig, ein Lymphom von einer reaktiven Hyperplasie, die mit einer vermehrten Anzahl an großen Lymphozyten einhergeht, zu unterscheiden (Vail et al., 2020). In solchen Fällen reicht eine zytologische Untersuchung alleine nicht aus und es sollte eine histologische Untersuchung angeschlossen werden. Ultraschall-gestützte FNABs von Milz, Leber und abdominalen Lymphknoten haben sich als nützlich erwiesen, um deren Beteiligung zu evaluieren. Bei der Milz hat sich herausgestellt, dass die Probenentnahme nur sinnvoll ist, wenn sonographisch bereits Veränderungen der Milz sichtbar sind, von der Leber sollten unabhängig vom sonographischen Erscheinungsbild Proben entnommen werden, um eine mögliche Beteiligung auszuschließen (Crabtree et al. 2010).

Für eine histologische Untersuchung zur WHO Klassifikation ist ein vollständig entnommener Lymphknoten am besten geeignet. In vielen Fällen sind aber auch eine Inzisionsbiopsie oder eine Hohlnadelbiopsie für eine Lymphomklassifizierung ausreichend (Vail et al., 2020, Zandvliet 2016). Die Mandibularlymphknoten sind eine weniger geeignete Entnahmestelle für die Biopsie, da reaktive Prozesse in der Maulhöhle ablaufen können und damit die Beurteilung der Probe erschwert wird (Kohn und Schwarz, 2018). Besteht der Verdacht auf ein alimentäres Lymphom, so wird eine offene, chirurgische Keilbiopsie bevorzugt. Auch wenn diese nur sehr aufwendig zu gewinnen ist, ist sie meist nötig, um ein Lymphom von einer lymphoplasmazellulären Enteritis eindeutig zu unterscheiden (Vail et al., 2020). Beim kutanen Lymphom sind Stanzbiopsien der Haut aus repräsentativen, infiltrierten Hautläsionen zu entnehmen, es sollte jedoch keine sekundäre Infektion am Entnahmeort vorliegen (Vail et al., 2020). Durch Stanzbiopsien kann obendrein zwischen der epitheliotropen und nicht-epitheliotropen Form des Lymphoms unterschieden werden (Kessler, 2012).

Die Verfügbarkeit genetischer und molekularer Diagnostik nimmt in der Tiermedizin immer weiter zu. Beim Menschen werden genetische Techniken schon häufig zur Diagnosestellung und Subklassifizierung von Non-Hodgkin Lymphomen verwendet (Seelig et al. 2016, Vail et al., 2020). Unterschiedliches Probenmaterial kann mit molekularen und zytogenetischen Untersuchungsmethoden analysiert werden. Dies ist vor allem nützlich, wenn bei der zytologischen und/oder histologischen Standarduntersuchung keine eindeutige Aussage getroffen werden kann (Vail et al., 2020). Diese Diagnostikformen umfassen histo- und zytochemische, immunhisto- und immunzytochemische, durchflusszytometrische, PCR basierte und zytogenetische Techniken. (Vail et al., 2020).

2.3.4 Klinische Stadieneinteilung

Nachdem eine Diagnose gestellt wurde, dient die klinische Stadieneinteilung, das Staging, dazu, das Ausmaß der Erkrankung zu evaluieren. Hierzu wird das von der WHO veröffentlichte System genutzt. Es unterscheidet fünf verschiedene Krankheitsstadien, welche nochmal in ein Substadium a (ohne klinische Symptome) und Substadium b (mit klinischen Symptomen) unterteilt werden (Tab.1). Die meisten Hunde werden erst in fortgeschrittenen Stadien (III, IV, V) vorstellig (Kessler, 2012).

2.3.5 Therapie

Die Therapie ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig, begonnen beim Patienten, mit dessen Lymphomsubtyp, klinischen Stadium, Substadium und seinem aktuellen Gesundheitszustand. Weiter liegen aber auch viele Faktoren beim Tierhalter, der finanzielle Status, der Zeitfaktor und dessen Verständnis für den Erfolg oder Nebenwirkungen der Behandlung (Vail et al., 2020).

Tab. 1 Klinische Stadieneinteilung nach WHO

Klinisches Stadium	betroffene Strukturen
I	ein Lymphknoten oder lymphatisches Gewebe eines Organs (außer Knochenmark)
II	mehrere Lymphknoten einer Region betroffen (+/- Tonsillen)
III	generalisierte Lymphknotenvergrößerung
IV	Leber oder Milz betroffen (+/- Stadium III)
V	Blut und Knochenmark und/oder andere Organsysteme betroffen (+/- Stadium I-IV)
Jedes Stadium wird in ein Substadium unterteilt: a – ohne klinische Symptome b – mit klinischen Symptomen	

2.3.5.1 Chirurgie

Die Chirurgie spielt aufgrund des systemischen Charakters der Erkrankung und der i.d.R. erst spät erfolgenden Vorstellung des Patienten eine untergeordnete Rolle. In Einzelfällen eines Lymphoms im solitären Stadium I oder einer extranodalen Form kann der Tumor chirurgisch entfernt werden. Manchmal kommt eine Operation auch palliativ zum Einsatz, wenn einzelne Knoten das Tier mechanisch behindern oder eine Resistenz gegenüber der eingesetzten Medikamente beobachtet wird (Vail et al., 2020). Die chirurgische Entfernung der Milz wird in der Literatur kontrovers diskutiert, sie sollte nur durchgeführt werden, wenn die Milz nach gründlichem Staging als einziges Organ betroffen ist, wenn das Lymphom als eine indolente Form klassifiziert wurde oder die Gefahr einer Ruptur besteht oder sie bereits rupturiert ist (Kessler, 2012, Vail et al., 2020, van Stee et al. 2015).

2.3.5.2 Strahlentherapie

Lymphomzellen sind sehr strahlensensibel, deshalb kann eine Strahlentherapie in ausgewählten Fällen zum Einsatz kommen. Sie kann sowohl als Monotherapie als auch ergänzend zur Chemotherapie angewandt werden (Zandvliet 2016). Die Monotherapie wird angewendet bei solitären Stadium I Lymphomen und bei singulären extranodalen Formen, die mit der Chirurgie schwer zu erreichen sind, z.B. Nasenhöhle, Spinalkanal oder Rectum.

Eine Monotherapie ist der unterstützenden Therapie untergeordnet (Vail et al., 2020). Die Strahlentherapie kann in Kombination während oder am Ende einer Chemotherapie eingesetzt werden. Es kommt vor allem die Halbkörperbestrahlung zum Einsatz, da diese eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zur Ganzkörperbestrahlung aufweist und einer Knochenmarksdepression vorgebeugt wird (Kessler, 2012). Lurie et al. 2009 fand heraus, dass eine kombinierte Therapie höhere Remissionsraten und eine verlängerte Überlebenszeit erzielen kann als eine alleinige Chemotherapie (Lurie et al. 2009). Die Strahlentherapie kann auch als „Rescue Therapie“ bei Medikamentenresistenz eingesetzt werden, hat bei dieser Indikation aber nur kurzzeitige Remissionen erreicht (Brown et al. 2006). Ein weiteres Einsatzgebiet ist auch die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten, z.B. um beim mediastinalen Lymphom oder auch dem oralen epitheliotropen Lymphom schnell eine Remission zu erreichen und so die oben beschriebenen Symptome zu lindern (Kessler, 2012). Am effektivsten wäre eine Ganzkörper-Bestrahlung in Zusammenhang mit einer Knochenmarks- oder Blutstammzelltransplantation, dies wird jedoch auf Grund des hohen Aufwandes, der Kosten und der hohen Komplikationsrate nur sehr selten durchgeführt (Appelbaum et al. 1986, Deeg et al. 1985).

2.3.5.3 Chemotherapie

Aufgrund des systemischen Charakters eines Lymphoms ist die Chemotherapie vor allem bei intermediate- und high-grade Lymphomen das Mittel der Wahl. Ziel dabei ist es, eine möglichst lange und vollständige Remission zu erreichen und dabei so wenig Nebenwirkungen wie möglich zu erzeugen (Zandvliet 2016). Es gibt sowohl Monotherapie als auch Kombinationstherapie-Protokolle, wobei die Protokolle mit mehreren verwendeten Medikamenten bessere Ergebnisse erzielen (Kessler, 2012).

Als Monotherapie wurden früher oft Kortikosteroide (hauptsächlich Prednisolon) eingesetzt, da diese kostengünstig und die Einnahme weitestgehend ohne Nebenwirkungen erfolgt. Die mit 1-3 Monaten aber eher kurz ausfallende mittlere Überlebenszeit muss bei dieser Therapie bedacht werden (Kessler, 2012). Des Weiteren verschlechtert eine vorangegangene Kortikosteroidtherapie das Ansprechen auf eine weitere Chemotherapie, da eine Multiresistenz induziert wird. Deshalb sollte Prednisolon nur eingesetzt werden, wenn der Tierhalter keine weitere Behandlung mit einer Chemotherapie wünscht (Gavazza et al. 2008, Marconato et al. 2011, Price et al. 1991). Neben den Kortikosteroiden wurde als weiteres Medikament für eine Monotherapie Doxorubicin eingesetzt. Es wird 5-6-mal im Abstand von 3 Wochen als i. v. Infusion verabreicht. Behandelte Hunde zeigten mittlere

Überlebenszeiten von 230-295 Tagen und bei ca. 59-76 % ging der Tumor in Komplettrmission (CR) (Kessler, 2012, Kohn und Schwarz, 2018). Die Ansprechrate auf die Doxorubicin-Therapie ist bei T-Zell Lymphomen schlechter als bei B-Zell Lymphomen (Beaver et al. 2010). Bei Hunden die bereits an einer dilatativen Kardiomyopathie erkrankt sind, ist Doxorubicin wegen seiner Kardiotoxizität kontraindiziert (Kohn und Schwarz, 2018).

In der Kombinationstherapie gibt es viele verschiedene Protokolle, die nur teilweise miteinander vergleichbar sind. Am weitesten verbreitet ist das sogenannte CHOP-Protokoll, welches aus der Humanmedizin übernommen wurde und als Gold-Standard angesehen wird. Es enthält folgende Medikamente: C – Cyclophosphamid, H – Hydroxidaunorubicin (Doxorubicin), O - Oncovin (Handelsname für Vincristin) und P - Prednison bzw. Prednisolon. Nachdem in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, dass kurze Protokolle, die i.d.R. eine Dauer von 12-25 Wochen haben, genauso effektiv sind wie lange Erhaltungsprotokolle, werden hauptsächlich Protokolle ohne eine Erhaltungstherapie eingesetzt (Garrett et al. 2002, Kessler, 2012, Simon et al. 2006). Ein bekanntes CHOP-Protokoll ist das „Madison-Wisconsin“-Protokoll (Kessler, 2012). Hunde, die mit einem CHOP-Protokoll behandelt wurden, zeigen 80-95%ige Remissionsraten, eine mediane Überlebenszeit von 10-12 Monaten und bis zu 25 % leben auch nach zwei Jahren noch (Vail et al., 2020). Wenn sich der Patient nach Beendigung des Protokolls in kompletter Remission befindet, werden alle Medikamente abgesetzt, bis es irgendwann zu einem Rezidiv kommt. War die Behandlung bereits beendet, kann eine Reinduktion mit demselben Protokoll erfolgen. Tritt das Rezidiv während der Behandlung oder während der Reinduktion auf, wird auf ein sogenanntes „Rescue“ Protokoll umgestiegen, welches neue Medikamente als Mono- oder Kombinationstherapie enthält, die vorher noch nicht verabreicht wurden (Kessler, 2012). Ca. 40-90 % der Hunde reagieren auf das Rescue Protokoll und gehen erneut in Remission. Die mediane Remissionsdauer ist mit 1,5-2,5 Monaten wesentlich kürzer als nach der ersten Therapie. Das liegt vor allem an den resistenteren Tumorklonen und Tumorstammzellen, die schlechter auf die Behandlung ansprechen (Vail et al., 2020).

2.3.6 Prognose

Die Prognose für Hunde mit kaninen Non-Hodgkin Lymphom ist sehr unterschiedlich und hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, z.B. Immunphänotyp, WHO Stadium und Substadium, histologische Klassifizierung, anatomische Lokalisation, usw. (Vail et al., 2020). Eine vorausgegangene Behandlung mit Kortikosteroiden wirkt sich negativ auf die Überlebenszeit aus (Piek et al. 1999). Ohne jegliche Behandlung versterben die meisten

Hunde, bei denen ein intermediate-grade oder ein high-grade Lymphom diagnostiziert wurde, innerhalb der nächsten 4-6 Wochen (Vail et al., 2020). Hunde mit einem intermediate- oder high-grade T-Zell-Lymphom zeigen sowohl kürzere Remissionsdauer als auch kürzere Überlebenszeiten als Hunde mit einem intermediate- oder high-grade B-Zell-Lymphom (Greenlee et al. 1990, Ruslander et al. 1997). Dagegen haben viele Hunde, bei denen ein low-grade/indolentes Lymphom diagnostiziert wurde, oft eine fast normale Lebensspanne und sterben später meist aus anderen Gründen, ohne überhaupt eine aggressive Chemotherapie erhalten zu haben (Flood-Knapik et al. 2013, Vail et al., 2020) Hunde im Krankheitsstadium I oder II haben eine bessere Prognose, als Hunde mit weiter fortgeschrittenen Stadien (III, IV, V) (Vail et al., 2020). Außerdem wurde das Vorliegen eines Substadium b in verschiedenen Studien als negativer prognostischer Faktor nachgewiesen (Garrett et al. 2002, Greenlee et al. 1990, Jagielski et al. 2002, Keller et al. 1993, Romano et al. 2016). Anatomisch gesehen haben diffuse kutane, diffuse gastrointestinale und primäre ZNS Lymphome eine schlechte Prognose und Therapieerfolge sind meist nur kurzfristig (Kohn und Schwarz, 2018).

3 Material und Methode

3.1 Einschlusskriterien

In diese retrospektive Diplomarbeitsstudie wurden Hunde eingeschlossen, die aufgrund eines Non-Hodgkin Lymphoms in der Onkologieambulanz der VMU zwischen 2008-2019 vorstellig wurden. Alle inkludierten Patienten waren onkologisch unbehandelt und wurden vor Therapiebeginn einem Staging unterzogen, um WHO-Krankheitsstadium, Substadium und Immunphänotyp zu erheben. In diesem Rahmen wurde bei allen Patienten die LDH-Aktivität im Blutplasma gemessen. Des Weiteren wurden nur Hunde in die Studie aufgenommen, bei denen keine mgr.- oder hgr. Hämolyse im Blutplasma festgestellt wurde, da Hämolyse zu falsch hohen Messwerten führt (Schwendenwein und Moritz, 2020).

3.2 LDH-Aktivität und LDH-Cut-Off

Die LDH-Aktivität im Blutplasma wurde von der Plattform Labordiagnostik mit einem Cobas 501c™ Analysegerät (Roche Diagnostics) unter Anwendung eines kommerziellen Assays bestimmt (Lactatedehydrogenase LDHI2™, Roche Diagnostics, gemäß IFCC Version 2). Der obere LDH-Referenzbereich des Labors liegt bei 1,0 $\mu\text{kat/L}$.

Eine 2-fach über den Referenzbereich erhöhte LDH Aktivität ($> 2,0 \mu\text{kat/L}$) wurde in Anlehnung an die Humanmedizin als Cut-Off für eine Einteilung der Patienten in Kategorie 1 (unter Cut-Off) und Kategorie 2 (über Cut-Off) festgesetzt. In der Humanmedizin korreliert eine LDH-Aktivität über diesem Cut-Off von $2,0 \mu\text{kat/L}$ mit einer schlechteren Prognose bei Patienten mit DLBCL (Painschab et al. 2018, Sandlund und Martin 2016, Villa et al. 2010).

3.3 Statistische Auswertung

Die Daten aller inkludierten Hunde wurden in eine Excel-Tabelle aufgenommen (Microsoft Excel 2019). Es wurden TIS-Nummer, Name, Rasse, Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium und Substadium, Immunphänotyp, LDH-Aktivität und LDH Kategorie erhoben. Die Patiententabelle wurde im Anschluss in SPSS (IBM statistics, Version 25) bzw. Graph Pad Prism (Version 8.0) importiert. Normalverteilte Daten wurden mittels t-Test, nicht normalverteilte Daten mittels Mann-Whitney U-test bzw. Kruskal-Wallis Test analysiert. Ein Zusammenhang der LDH-Kategorie mit den Variablen Krankheitsstadium, Substadium und Immunphänotyp wurde mittels Pearson-Chi-Quadrat Test untersucht. Für alle Analysen

wurde ein p-Wert < 0.05 als statistisch signifikant definiert. Die Auswertung erfolgte mit Unterstützung der statistischen Ambulanz.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologische Daten

In die Studie wurden 64 Hunde mit Non-Hodgkin Lymphom inkludiert, davon waren 40 Hündinnen (31 kastriert) und 24 Rüden (13 kastriert) (Abb. 1).

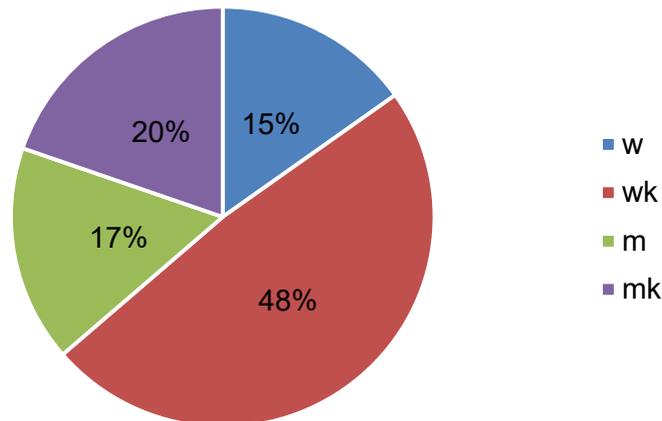


Abb. 1 Geschlechterverteilung der 64 Hunde mit Non-Hodgkin Lymphom

Die häufigste Hunderasse in der untersuchten Patientenkohorte waren Mischlinge mit 22 Individuen. Als Rassenhunde waren Rottweiler mit sechs Hunden am häufigsten vertreten, gefolgt von drei English Cocker Spaniels und je zwei Tieren der Rassen American Staffordshire Terrier, Australian Shepherd, Border Collie, Boxer, Golden Retriever, Mops und Parson Russel Terrier. Alle anderen 19 Rassen waren mit je einem Individuum vertreten (Tab. 2).

Das mittlere Alter aller 64 Patienten lag bei 9 Jahren. Der jüngste Hund war zum Zeitpunkt der Diagnose 3 Jahre alt und der älteste Patient war 15 Jahre alt. Die Altersverteilung der Hunde kann Abb. 2 entnommen werden.

Tab. 2 Rassenverteilung der 64 Hunde mit Non-Hodgkin Lymphom

Rasse	Anzahl	Rasse	Anzahl
American Pit Bull Terrier	1	Foxterrier	1
American Staffordshire Terrier	2	Golden Retriever	2
Australian Cattle Dog	1	Hrvatski Ovcар	1
Australian Shepherd	2	Irish Red Setter	1
Beagle	1	Magyar Vizsla	1
Berner Sennenhund	1	Malinois	1
Border Collie	2	Mischling	22
Boxer	2	Mops	2
Brandlbracke	1	Parson Russel Terrier	2
Chihuahua	1	Rauhaardackel	1
Deutsche Dogge	1	Riesenschnauzer	1
Dobermann	1	Rottweiler	6
Dogo Argentino	1	Staffordshire Bullterrier	1
English Cocker Spaniel	3	Zwergpinscher	1
Flat Coated Retriever	1		

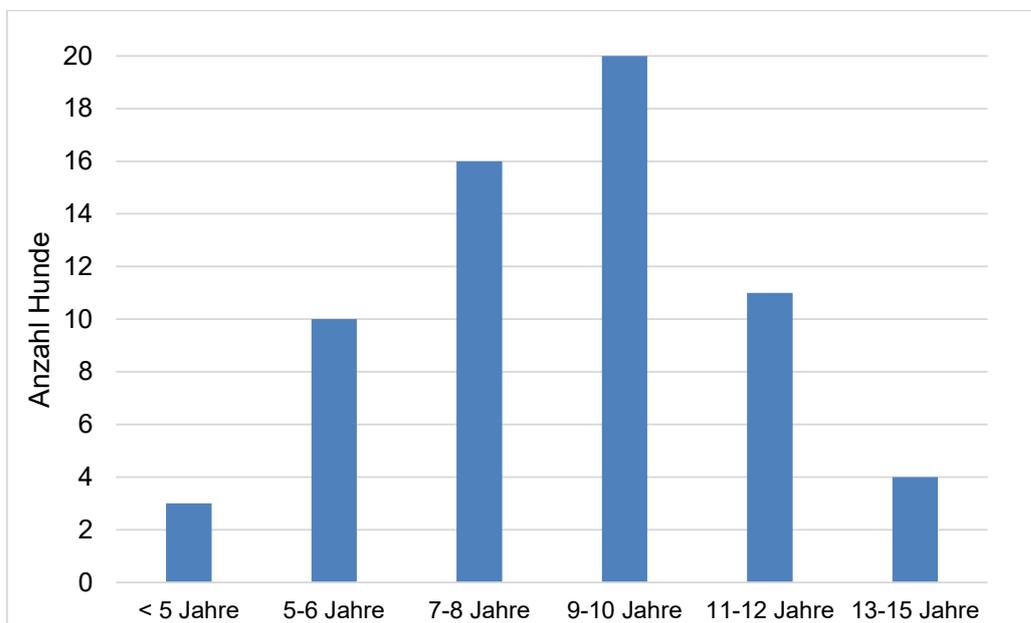


Abb. 2 Altersverteilung der 64 Hunde mit Non-Hodgkin Lymphom

4.2 WHO Krankheitsstadium und Substadium

Alle Hunde wurden anhand der Ausdehnung ihrer Lymphomerkrankung in die fünf Krankheitsstadien der WHO eingeteilt. Zwei Hunde (3 %) wurden in Stadium I, keiner in Stadium II (0 %), zwölf in Stadium III (19 %), 23 in Stadium IV (36 %) und 27 in Stadium V (42 %) vorgestellt (Tab. 3).

Anhand der Anamnese und der klinischen Untersuchung konnte jedem Hund ein Substadium zugeordnet werden. Achtundzwanzig Hunde (44 %) zeigten keine klinischen Symptome und wurden deshalb dem Substadium a zugeteilt, 36 Hunde (56 %) zeigten bereits klinische Symptome und wurden in Substadium b eingeordnet (Tab. 3). Der Anteil an Patienten mit klinischen Symptomen nahm mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium zu. In Stadium I wies nur ein Tier (50 %) der zwei Patienten klinische Symptome auf, in Stadium III waren acht Hunde (66 %) ohne Symptome, vier Hunde (33 %) wurden bereits mit Symptomen vorstellig, in Stadium IV zeigten zehn Hunde (43 %) keine Symptome, bei 13 Hunden (57 %) wurden Symptome festgestellt, in Stadium V waren neun (33 %) Hunde symptomfrei und bei 18 (66 %) konnten klinische Symptome diagnostiziert werden. Zur Veranschaulichung dient Abb. 3.

Tab. 3: Anzahl der Hunde mit Substadium a und b in den verschiedenen Krankheitsstadien

Krankheitsstadium	Substadium		Gesamt
	a	b	
I	1	1	2
III	8	4	12
IV	10	13	23
V	9	18	27
Gesamt	28	36	64

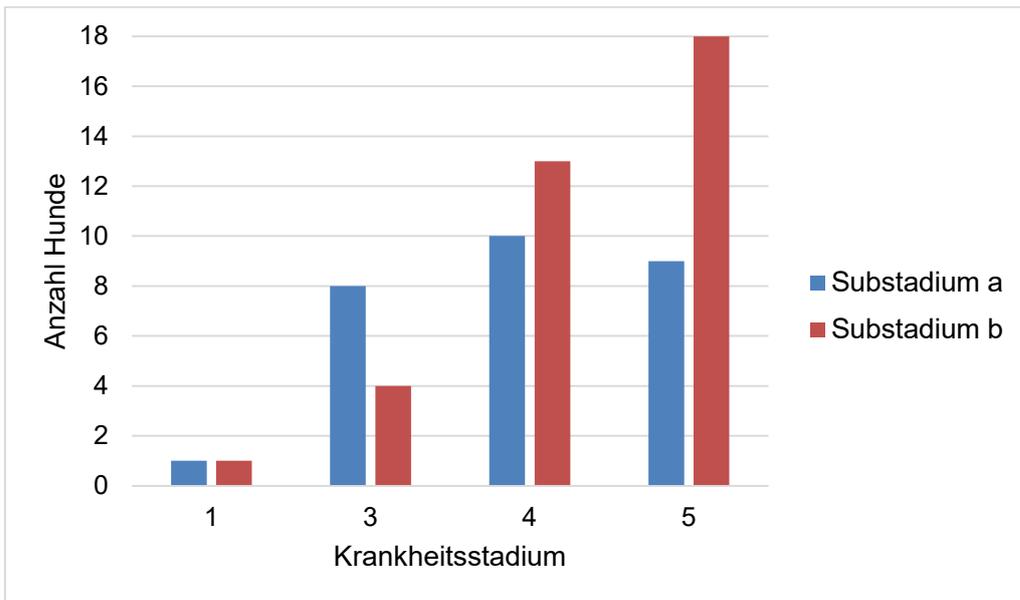


Abb. 3 Verteilung des Substadiums nach Krankheitsstadium bei allen 64 Hunden mit Non-Hodgkin Lymphom

4.3 Immunphänotyp

Anhand des Immunphänotyps konnten die Lymphome in B- und T-Zell Lymphome unterteilt werden. Dreiundvierzig (67%) Hunde hatten ein B-Zell Lymphom und 21 (33%) Tiere ein T-Zell Lymphom (Abb. 4). Tab. 4 zeigt die Unterteilung der B- und T-Zelllymphome in den verschiedenen Krankheitsstadien.

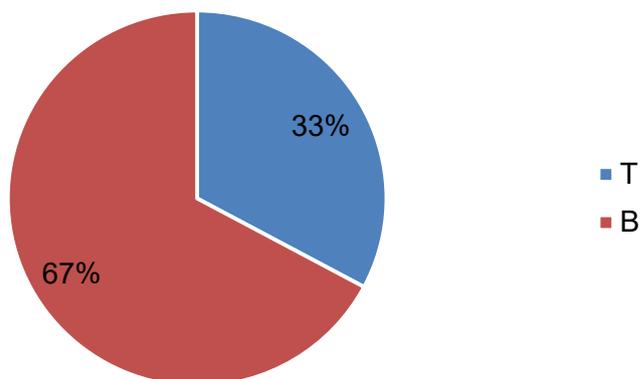


Abb. 4 Verteilung des Immunphänotyps bei 64 Hunden mit Non-Hodgkin Lymphom

Tab. 4 Häufigkeit der Immunphänotypen B und T in den verschiedenen Krankheitsstadien

Krankheitsstadium	Immunphänotyp		Gesamt
	B-Zell	T-Zell	
I	0	2	2
III	8	4	12
IV	20	3	23
V	15	12	27
Gesamt	43	21	64

4.4 LDH-Aktivität bei Diagnosestellung

Die mittlere LDH-Aktivität aller 64 Hunde lag zum Diagnosezeitpunkt bei 2,33 $\mu\text{kat/L}$ (Spanne 0,41 - 8,52 $\mu\text{kat/L}$) (Tab. 5).

Tab. 5 LDH Aktivität ($\mu\text{kat/L}$) aller 64 Hunde mit Non-Hodgkin Lymphom

Patientenanzahl	64
Mittelwert	2,33
Minimum	0,41
Median	1,73
Maximum	8,52
Standardabweichung	1,91
Standardfehler	0,24
Untere Grenze 95% KI	1,85
Obere Grenze 95% KI	2,81

*KI: Konfidenzintervall

4.4.1 LDH-Aktivität und Krankheitsstadium

Bei Hunden mit Krankheitsstadium I lag die mittlere LDH-Aktivität bei 1,66 $\mu\text{kat/L}$ (Spanne 1,05 – 2,26 $\mu\text{kat/L}$). Im Krankheitsstadium III lag die mittlere LDH-Aktivität bei 1,90 $\mu\text{kat/L}$ (Spanne 0,46 - 5,97 $\mu\text{kat/L}$). Die mittlere LDH-Aktivität der Hunde im Stadium IV betrug 1,93 $\mu\text{kat/L}$ (Spanne 0,51 - 5,36 $\mu\text{kat/L}$) und im Stadium V 2,91 $\mu\text{kat/L}$ (Spanne 0,41 $\mu\text{kat/L}$ - 8,52 $\mu\text{kat/L}$) (Tab. 6, Abb. 5).

Zunächst wurde untersucht, ob sich die LDH-Aktivität zwischen den verschiedenen Krankheitsstadien voneinander unterscheidet. Hier wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden ($p = 0.678$). Auch die LDH-Aktivität von Krankheitsstadium V im Vergleich zu den weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadien I-IV unterschied sich nicht signifikant ($p = 0.229$).

Tab. 6 LDH Aktivität ($\mu\text{kat/L}$) nach Krankheitsstadium

Krankheitsstadium	I	III	IV	V
Patientenanzahl	2	12	23	27
Mittelwert	1,66	1,90	1,93	2,91
Maximum	2,26	5,97	5,36	8,52
Minimum	1,05	0,46	0,51	0,41
Median	1,66	1,57	1,60	2,04
Standardabweichung	0,86	1,49	1,29	2,42
Standardfehler	0,60	0,43	0,27	0,47
Untere Grenze 95% KI*	-6,03	0,96	1,37	1,95
Obere Grenze 95% KI	9,34	2,85	2,49	3,87

*KI: Konfidenzintervall

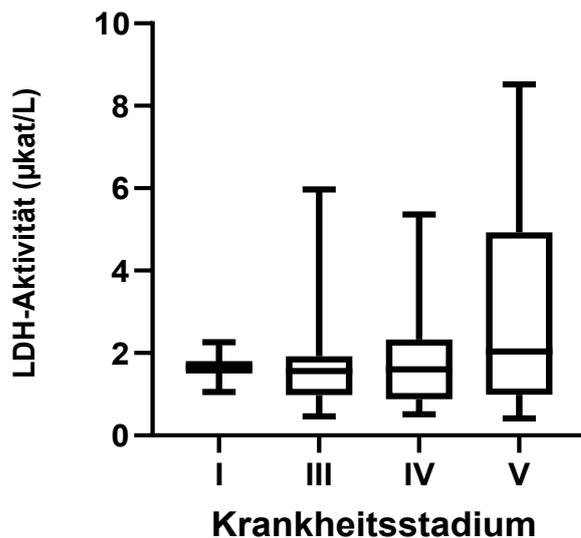


Abb. 5 Boxplot Diagramm der LDH-Aktivität aller Patienten nach Krankheitsstadium

4.4.2 LDH-Aktivität und Substadium

Die mittlere LDH-Aktivität bei Hunden im Substadium a betrug 1,51 $\mu\text{kat/L}$ (Spanne 0,41 – 4,2 $\mu\text{kat/L}$). Im Substadium b lag diese bei 2,96 $\mu\text{kat/L}$ (Spanne 0,54 – 8,52 $\mu\text{kat/L}$) (Tab. 7, Abb. 6). Es wurde ein signifikanter Unterschied der LDH-Aktivität zwischen den beiden Substadien festgestellt ($p = 0.001$).

Tab. 7 LDH-Aktivität ($\mu\text{kat/L}$) in Substadium a und b

Substadium	a	b
Patientenanzahl	28	36
Mittelwert	1,51	2,96
Minimum	0,41	0,54
Median	1,22	2,11
Maximum	4,20	8,52
Standardabweichung	1,08	2,17
Standardfehler	0,20	0,36
Untere Grenze 95% KI*	1,09	2,23
Obere Grenze 95% KI	1,93	3,70

*KI: Konfidenzintervall

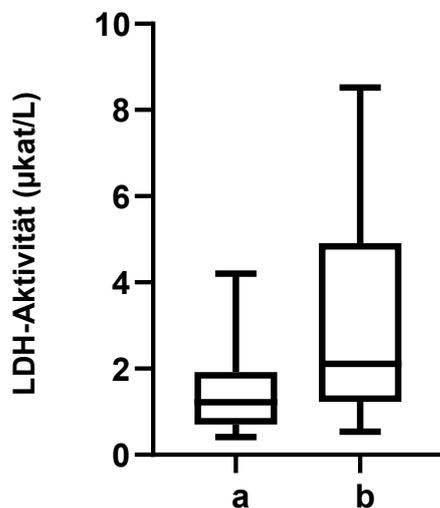


Abb. 6 Boxplot Diagramme der LDH-Aktivität aller 64 Hunde nach Substadium a und b

4.4.3 LDH-Aktivität und Immunphänotyp

Die mittlere LDH-Aktivität bei Hunden mit einem B-Zell Lymphom betrug 2,65 $\mu\text{kat/L}$ (Spanne 0,46 - 8,52 $\mu\text{kat/L}$). Bei T-Zell Lymphomen betrug die mittlere LDH-Aktivität 1,67 $\mu\text{kat/L}$ (Spanne 0,41 - 6,09 $\mu\text{kat/L}$) (Tab. 8, Abb. 7). Die LDH-Aktivität unterschied sich signifikant zwischen B- und T-Zell Lymphomen ($p = 0.03$).

Tab. 8 LDH-Aktivität ($\mu\text{kat/L}$) nach Immunphänotyp

Immunphänotyp	B-Zell	T-Zell
Anzahl	43	21
Mittelwert	2,65	1,67
Minimum	0,46	0,41
Median	1,94	1,16
Maximum	8,52	6,09
Standardabweichung	2,03	1,48
Standardfehler	0,31	0,32
Untere Grenze 95% KI*	2,03	1,00
Obere Grenze 95% KI	3,28	2,34

*KI: Konfidenzintervall

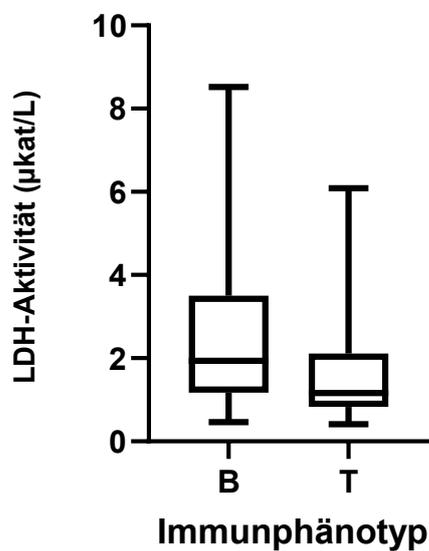


Abb. 7 Boxplot Diagramm der LDH-Aktivität aller 64 Hunde nach Immunphänotyp

4.5 LDH-Kategorie über und unter Cut-Off Wert

Von den 64 Hunden mit Non-Hodgkin Lymphom wiesen 39 Hunde (61%) eine LDH-Aktivität unterhalb des festgesetzten Cut-Offs von 2,0 $\mu\text{kat/L}$ auf und wurden in Kategorie 1 eingeordnet. Bei 25 Hunden (39%) wurde eine LDH-Erhöhung über dem Cut-Off erhoben und diese Patienten wurden in Kategorie 2 eingeordnet (Abb. 8).

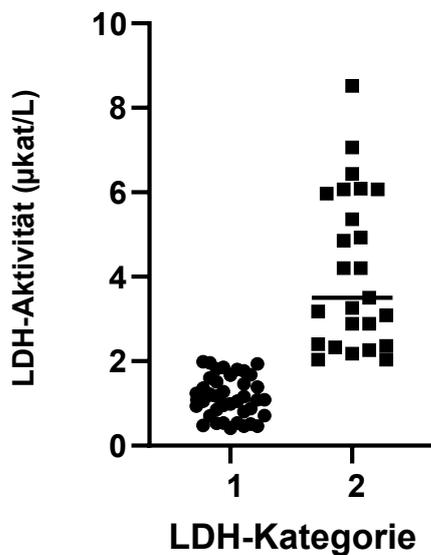


Abb. 8 Verteilung der LDH-Aktivität aller 64 Hunde in der Kategorie 1 und 2

4.5.1 LDH-Kategorie und Krankheitsstadium

Mit steigendem Krankheitsstadium III-V nahm der Anteil an Patienten mit einer LDH-Erhöhung über dem Cut-Off zu. Im Krankheitsstadium I wurde einer von zwei Patienten Kategorie 2 zugeteilt (Tab. 9, Abb. 9).

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen LDH-Kategorie und Krankheitsstadium nachgewiesen werden ($p=0.198$).

Tab. 9 Häufigkeit von LDH-Kategorie 1 und 2 in den verschiedenen Krankheitsstadien

Krankheitsstadium	LDH-Kategorie		Gesamt
	1	2	
I	1	1	2
III	10	2	12
IV	15	8	23
V	13	14	27
Gesamt	39	25	64

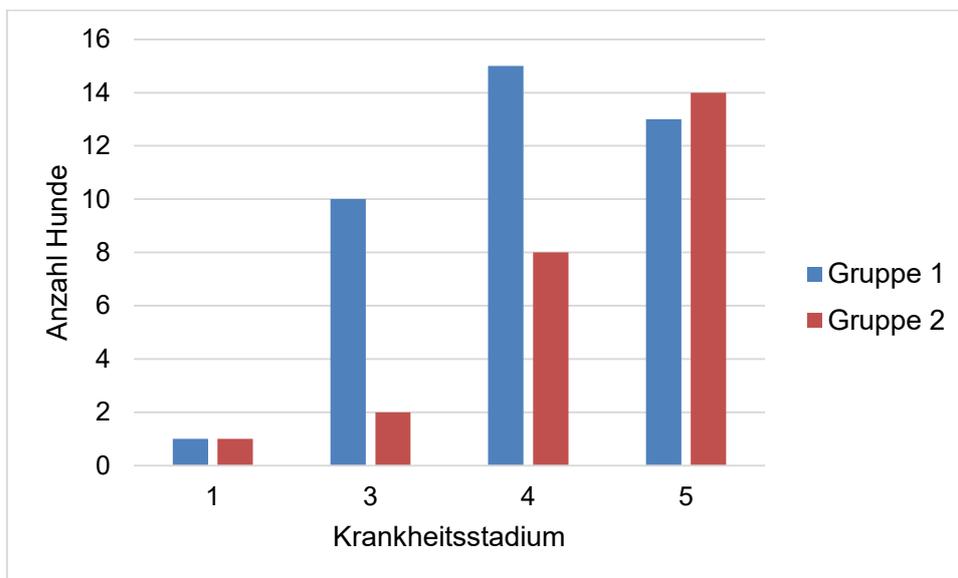


Abb. 9 Graphische Darstellung der LDH-Kategorie 1 und 2 nach Krankheitsstadium

4.5.2 LDH-Kategorie und Substadium

Bei Patienten mit klinischen Symptomen (Substadium b) wurde ein höherer Anteil an Patienten mit einer LDH-Erhöhung oberhalb des Cut-Offs beobachtet (53%) als bei Tieren ohne Symptome (21%) (Tab. 10, Abb. 10). Es konnte ein signifikanter Zusammenhang von LDH-Kategorie und Substadium nachgewiesen werden ($p=0,011$).

Tab. 10 Häufigkeit von LDH-Kategorie 1 und 2 in Substadium a und b

Substadium	LDH-Kategorie		Gesamt
	1	2	
a	22	6	28
b	17	19	36
Gesamt	39	25	64

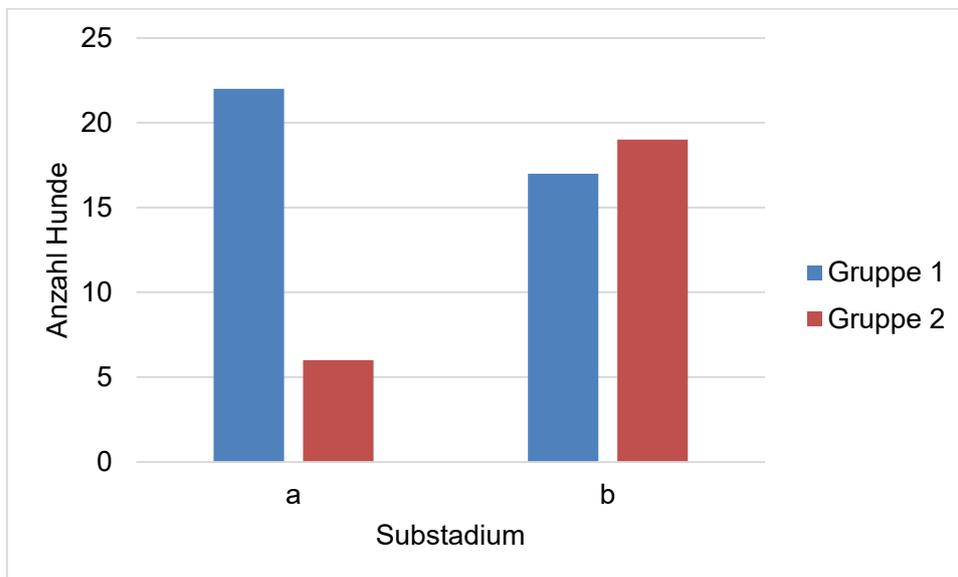


Abb. 10 Anzahl der Hunde von LDH-Kategorie 1 und 2 nach Substadium

4.5.3 LDH-Kategorie und Immunphänotyp

Bei Patienten mit einem B-Zell Lymphom wurde ein höherer Anteil an Patienten mit einer LDH-Erhöhung oberhalb des Cut-Offs beobachtet (47%) als bei Tieren mit T-Zell Lymphom (24%) (Tab. 11, Abb. 11).

Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang von LDH-Kategorie und Immunphänotyp nachgewiesen werden ($p=0.08$).

Tab. 11 Häufigkeit von LDH-Kategorie 1 und 2 nach Immunphänotyp

Immunphänotyp	LDH-Kategorie		Gesamt
	1	2	
B-Zell	23	20	43
T-Zell	16	5	21
Gesamt	39	25	64

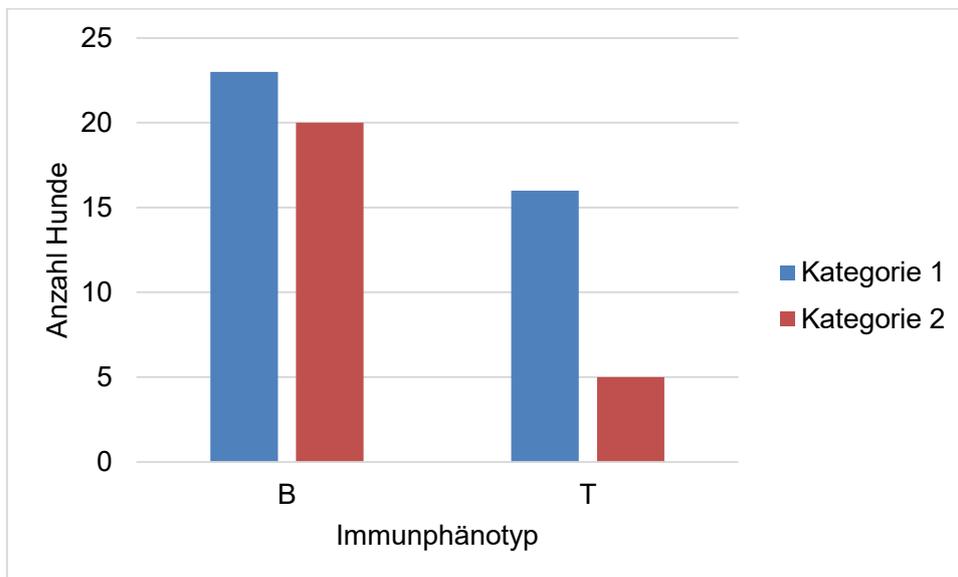


Abb. 11 Häufigkeiten der Immunphänotypen B und T in den verschiedenen LDH-Kategorien

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Serum LDH-Aktivität bei Hunden mit Non-Hodgkin Lymphom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung genauer zu untersuchen.

In der untersuchten Studienkohorte aus 64 Patienten war die Mehrheit der Tiere weiblich (62,5%). In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob für Hündinnen ein erhöhtes Risiko besteht, an einem Non-Hodgkin Lymphom zu erkranken (Kessler, 2012). Bei der Rassenverteilung fiel auf, dass 17 der 28 vertretenen Hunderassen mittelgroße bis große Rassen waren. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien überein (Kohn und Schwarz, 2018, Zandvliet 2016). Die häufigste Hunderasse in unserer Studie war der Rottweiler. Dieser Rasse wird eine genetische Prädisposition nachgesagt, an einem Lymphom zu erkranken (Edwards et al. 2003, Jagielski et al. 2002, Lobetti 2009, Teske et al. 1994, Villamil et al. 2009). Das mittlere Alter der Hunde in unserer Arbeit lag zum Zeitpunkt der Diagnose bei 9 Jahren. Dies deckt sich mit anderen Studien, die ein mittleres Alter von 6-9 Jahren beschreiben (Ernst et al. 2016, Merlo et al. 2008, Teske 1994). Auch die Altersverteilung der Tiere zeigte eine Normalverteilung.

Bei der Untersuchung des Immunphänotyps wurde bei 43 Hunden ein B-Zell Lymphom (67 %) und bei 21 Hunden ein T-Zell Lymphom (33 %) nachgewiesen. In der Literatur wird von einer ähnlichen Verteilung berichtet. Zwischen 60-80 % der Non-Hodgkin Lymphome sind vom B-Zell Typ und etwa 10-38 % sind vom T-Zell Typ (Ernst et al. 2016, Fournel-Fleury et al. 2002, Greenlee et al. 1990, Ruslander et al. 1997, Vail et al., 2020, Wilkerson et al. 2005).

Lediglich zwei Hunde in unserer Studie wurden in einem frühen Krankheitsstadium I vorgestellt, die anderen 62 (97 %) wurden in den weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien III-V vorgestellt. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit der Literatur (Kessler, 2012, Vail et al., 2020). Achtundzwanzig Hunde wurden in Substadium a eingeteilt und 36 Tiere in Substadium b. Hunden in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bzw. Substadium b wird eine schlechtere Prognose mit kürzerer Überlebenszeit und Remissionsrate zugesprochen (Vail et al., 2020). Bei Hunden mit klinischen Symptomen (Substadium b) fiel auf, dass die meisten dieser Tiere (86%) bereits ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium IV oder V aufwiesen. Bei Patienten im Substadium a war die Verteilung in die verschiedenen Krankheitsstadien ausgeglichener, es waren etwa gleich viele Patienten in den Stadien III-V vertreten. Auch bei der Gruppe der T-Zell Lymphome wurde die Mehrheit (57%) bereits mit einem Krankheitsstadium V diagnostiziert, wohingegen bei den B-Zell Lymphomen die

Verteilung auf die Stadien III-V gleichmäßiger war. T-Zell Lymphome werden in der Literatur als ungünstiger eingestuft (Kessler, 2012, Vail et al., 2020).

Die LDH-Aktivität der Patienten in den verschiedenen Krankheitsstadien unterschied sich nicht signifikant voneinander, jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied der LDH-Aktivität zwischen Substadium a und b. Beim weiteren Vergleich des Substadiums mit der LDH-Kategorie zeigte sich, dass bei Substadium a die Mehrheit der Patienten der LDH-Kategorie 1 (79%) zugeordnet wurde. Dies bedeutet, die meisten Hunde mit Substadium a wiesen keine LDH-Erhöhung über dem festgesetzten Cut-Off auf. Bei Substadium b nahm der Anteil an Hunden in Kategorie 2 deutlich zu (53%). Eine LDH-Erhöhung über dem Cut-Off trat bei klinisch kranken Tieren häufiger auf, als bei Tieren ohne klinische Symptome. Dieser Zusammenhang zwischen Substadium und LDH-Kategorie war statistisch ebenfalls signifikant. Die Verwendung einer erhöhten LDH-Aktivität als potentieller Tumormarker wird in der Tiermedizin kontrovers diskutiert. Zanatta et. al 2003 konnten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang von niedriger LDH-Aktivität bei Diagnosestellung und einer längeren Überlebenszeit feststellen (Zanatta et al. 2003). In einer Studie von Marconato et. al. 2009 wurde die LDH-Aktivität in gesunden Hunden, Hunden mit einer Tumorerkrankung und Hunden mit anderen Erkrankungen gemessen. Es wurden signifikant höhere LDH Werte bei Patienten mit einer Tumorerkrankung nachgewiesen, jedoch wurden erhöhte Werte auch bei gesunden Hunden beobachtet. Dies erschwert die Verwendung von LDH als verlässlichen Tumormarker im Einzelpatienten. Des Weiteren wurde kein Zusammenhang zwischen höherer LDH-Aktivität und dem vorliegenden Krankheitsstadien gefunden (Marconato et al. 2009). Dies deckt sich mit Ergebnissen unserer Studie. In einer weiteren Publikation aus dem Jahr 2010 konnte kein signifikanter Zusammenhang der LDH-Aktivität zum Zeitpunkt der Diagnose und der allgemeinen Überlebenszeit nachgewiesen werden. Die relativ niedrige Spezifität der LDH-Messung limitiert den Einsatz als Screening Werkzeug für eine Erstdiagnose, steigt die LDH-Aktivität jedoch in der Remissionsphase nach Behandlung unerklärt wieder an, kann es sich um einen Relapse der Lymphomkrankung handeln und der Patient sollte nachuntersucht werden (Marconato et al. 2010). In einer neuen Studie aus dem Jahr 2015 konnte gezeigt werden, dass sich sowohl erhöhte LDH-Aktivität als auch Substadium b negativ auf die progressionsfreie Überlebenszeit auswirken (Marconato et al. 2015). In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2019 beobachtete die Autorengruppe, dass Hunde mit B-Zell Lymphom und erhöhter LDH-Aktivität von der Anwendung einer Immunchemotherapie mittels Autologer Vakzine profitieren. Diese Patienten erreichten

deutlich längere Überlebenszeiten als Tiere, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden (Marconato et al. 2019). In unserer Studie wurde noch kein Therapie-Parameter der Patienten untersucht. Jedoch wiesen Patienten mit einem B-Zell Lymphom häufiger eine LDH-Erhöhung oberhalb des Cut-Offs auf als Tiere mit T-Zell Lymphom. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Die Studien aus der Literatur zeigen, dass die Bestimmung der LDH-Aktivität als Tumormarker bei bestimmten Fragestellungen weiterhelfen kann. Zusammenfassend wurde in unserer Arbeit ein signifikanter Unterschied der LDH-Aktivität und der LDH-Kategorie zwischen Substadium a und b nachgewiesen. Ob eine LDH-Aktivitätserhöhung über dem festgelegten Cut-Off auch als prognostischer Tumormarker für die Überlebenszeit genutzt werden kann, muss in Folgestudien untersucht werden.

6 Zusammenfassungen

6.1 Deutsche Zusammenfassung

Das kanine Non-Hodgkin-Lymphom zählt zu den am häufigsten diagnostizierten Malignitäten bei Hunden, jedoch ist diese Tumorgruppe stark heterogen, was eine adäquate Prognose und Therapie nicht immer einfach macht. Auch in der Tiermedizin steigt das Interesse an geeigneten Tumormarkern und die Laktatdehydrogenase (LDH) im Blutplasma wird in der Humanmedizin schon lange als solcher verwendet.

Deshalb wurde in dieser Diplomarbeit die LDH-Aktivität im Blutplasma von Hunden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Non-Hodgkin-Lymphoms retrospektiv untersucht. Es wurden 64 Patienten eingeschlossen, die aufgrund eines Non-Hodgkin Lymphoms zwischen 2008-2019 in der onkologischen Ambulanz der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorstellig wurden. Alle inkludierten Hunde waren onkologisch unbehandelt und wurden vor Therapie einem Staging unterzogen, um WHO-Krankheitsstadium, Substadium und Immunphänotyp zu erheben. Eine 2-fach über den Referenzbereich erhöhte LDH Aktivität ($> 2,0 \mu\text{kat/L}$) wurde in Anlehnung an die Humanmedizin als Cut-Off für eine Einteilung der Patienten in Kategorie 1 (unter Cut-Off) und Kategorie 2 (über Cut-Off) festgesetzt.

Von den 64 Hunden, waren 40 Hündinnen (31 kastriert) und 24 Rüden (13 kastriert). Zweiundzwanzig Individuen waren Mischlinge und 42 Tiere waren reinrassige Hunde. Von diesen war die häufigste Rasse der Rottweiler mit 6 Hunden, gefolgt von 3 English Cocker Spaniels. Je 2 Hunde waren American Staffordshire Terrier, Australian Shepherd, Border Collie, Boxer, Golden Retriever, Mops und Parson Russel Terrier. Alle anderen 19 Rassen waren je einmal vertreten. Das mittlere Alter aller Patienten lag bei 9 Jahren, der jüngste Hund war 3 Jahre, der älteste 15 Jahre alt. Zwei Hunde wurden in Krankheitsstadium I vorgestellt, 12 in Stadium III, 23 in Stadium IV und 27 in Stadium V. Achtundzwanzig Hunde wurden in Substadium a und 36 Tiere in Substadium b eingeteilt. Zudem wurde bei 43 Hunden ein B-Zell Lymphom und 21 ein T-Zell Lymphom diagnostiziert.

Die mittlere LDH-Aktivität aller 64 Hunde lag bei $2,33 \mu\text{kat/L}$ (Spanne $0,41 - 8,52 \mu\text{kat/L}$). In Krankheitsstadium I lag die mittlere LDH-Aktivität bei $1,66 \mu\text{kat/L}$, in Stadium III bei $1,90 \mu\text{kat/L}$, in Stadium IV $1,93 \mu\text{kat/L}$ und in Stadium V $2,91 \mu\text{kat/L}$. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,678$). Die mittlere LDH-Aktivität im Substadium a betrug $1,51 \mu\text{kat/L}$ und im Substadium b $2,96 \mu\text{kat/L}$. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,001$). Die mittlere LDH-Aktivität bei den B-Zell Lymphomen betrug $2,65 \mu\text{kat/L}$ und bei

den T-Zell Lymphomen 1,67 $\mu\text{kat/L}$. Auch hier war der Unterschied signifikant ($p = 0,03$). Jedoch konnte nur für das Substadium auch ein signifikanter Unterschied für LDH-Kategorie nachgewiesen werden ($p = 0,011$). Hier zeigten Hunde im Substadium b deutlich häufiger eine LDH-Aktivität über dem Cut-Off Wert (53%) als im Substadium a (21%). Von allen 64 Patienten wurden 39 Hunde in Kategorie 1 eingeordnet mit einer LDH-Aktivität unterhalb des festgelegten Cut-Off Wertes. Fünfundzwanzig Patienten wurden in Kategorie 2 eingeteilt mit einer LDH-Aktivität über dem Cut-Off Wert. Mit steigendem Krankheitsstadium nahm zwar der Anteil der Hunde mit LDH-Werten über dem Cut-Off zu, jedoch war dies statistisch nicht signifikant. Auch für den Immunphänotyp wurde kein signifikanter Unterschied bei der LDH-Kategorie gefunden ($p = 0,08$), auch wenn Hunde mit B-Zell Lymphom häufiger Kategorie 2 zugeordnet wurden (47%) als Hunde mit T-Zell Lymphom (24%).

6.2 English Summary

The canine non-hodgkin's lymphoma is the most commonly diagnosed malignancy in dogs. This tumor group is highly heterogeneous, so that adequate prognosis and therapy are challenging. The interest in suitable tumor markers is increasing in veterinary medicine and lactate dehydrogenase has long been used as such in human oncology.

Therefore, the lactate dehydrogenase activity at the time of diagnosis was investigated retrospectively in dogs with non-Hodgkin lymphoma. 64 Dogs were included that were presented at the oncology unit at the animal hospital at the University of Veterinary Medicine in Vienna between 2008 and 2019 due to non-hodgkin's lymphoma. All dogs included were untreated and were subjected to staging prior to therapy in order to determine WHO disease stage, substage and immune phenotype. Lactate dehydrogenase activity was measured in blood plasma. In addition, based on human medicine, a cut-off value twice above the reference range of 1,0 $\mu\text{kat/L}$ was specified.

Of the 64 dogs, 40 were female (31 spayed) and 24 male (13 neutered). 22 were mixed breed, 6 were rottweiler, 3 english cocker spaniel, 2 each were american staffordshire terrier, australian shepherd, border collie, boxer, golden retriever, pug and parson russel terrier, all other 19 breeds were represented once each. The median age was 9 years, the youngest dog was 3 years old and the oldest was 15 years old. 2 dogs were graded in WHO disease stage I, none in stage II, 12 in stage III, 23 in stage IV and 27 in stage V. 28 dogs were classified as substage a and 36 were allocated in substage b. 43 dogs had a B-cell lymphoma and 21 dogs a T-cell lymphoma. The mean lactate dehydrogenase activity of all dogs was 2,33 $\mu\text{kat/L}$ (range 0,41 – 8,52 $\mu\text{kat/L}$). In WHO disease stage I the mean activity was 1,66 $\mu\text{kat/L}$, in stage III 1,90 $\mu\text{kat/L}$, in stage IV 1,93 $\mu\text{kat/L}$ and in stage V 2,91 $\mu\text{kat/L}$; no statistically significant difference was found ($p = 0,678$). The mean activity in substage a was 1,51 $\mu\text{kat/L}$, in substage b it was 2,96 $\mu\text{kat/L}$; the difference between the two substages was statistically significant ($p = 0,001$). The mean activity in B-cell lymphomas was 2,65 $\mu\text{kat/L}$ and 1,67 $\mu\text{kat/L}$ in T-cell lymphomas, the difference was significant ($p = 0,03$). 39 of the dogs showed an activity below the defined cut-off value (2,0 $\mu\text{kat/L}$), 25 above the cut-off value. The proportion of dogs with values above the cut-off also increased with increasing disease stage, but no statistical relationship could be demonstrated ($p = 0,198$). In substage b dogs, a higher proportion had values above the cut-off (53%) compared to only 21% in substage a, the relationship was significant ($p = 0,011$). The dogs with B-cell lymphoma had

a higher proportion of elevated values (47%) than the dogs with T-cell lymphoma (24%), but no significant association could be demonstrated ($p = 0,08$).

7 Literaturverzeichnis

1993. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 329 (14): 987–994. DOI 10.1056/NEJM199309303291402.
- Appelbaum FR, Deeg HJ, Storb R, Graham TC, Charrier K, Bensinger W. 1986. Cure of malignant lymphoma in dogs with peripheral blood stem cell transplantation. *Transplantation*, 42 (1): 19–22. DOI 10.1097/00007890-198607000-00004.
- Beaver LM, Strottner G, Klein MK. 2010. Response rate after administration of a single dose of doxorubicin in dogs with B-cell or T-cell lymphoma: 41 cases (2006-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237 (9): 1052–1055. DOI 10.2460/javma.237.9.1052.
- Blackwood L, Sullivan M, Lawson H. 1997. Radiographic abnormalities in canine multicentric lymphoma: a review of 84 cases. *The Journal of small animal practice*, 38 (2): 62–69. DOI 10.1111/j.1748-5827.1997.tb02989.x.
- Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, Stemmermann GN, Nomura A. 1995. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer research*, 55 (10): 2111–2115.
- Brown EM, Ruslander DM, Azuma C, Moore AS, Bengtson AE, Quesenberry PJ, Frimberger AE. 2006. A feasibility study of low-dose total body irradiation for relapsed canine lymphoma. *Veterinary and comparative oncology*, 4 (2): 75–83. DOI 10.1111/j.1476-5810.2006.00095.x.
- Bryan JN. 2016. The Current State of Clinical Application of Serum Biomarkers for Canine Lymphoma. *Frontiers in veterinary science*, 3: 87. DOI 10.3389/fvets.2016.00087.
- Burnett RC, Vernau W, Modiano JF, Olver CS, Moore PF, Avery AC. 2003. Diagnosis of canine lymphoid neoplasia using clonal rearrangements of antigen receptor genes. *Veterinary pathology*, 40 (1): 32–41. DOI 10.1354/vp.40-1-32.
- Caniatti M, Roccabianca P, Scanziani E, Paltrinieri S, Moore PF. 1996. Canine lymphoma: immunocytochemical analysis of fine-needle aspiration biopsy. *Veterinary pathology*, 33 (2): 204–212. DOI 10.1177/030098589603300210.
- Coyle KA, Steinberg H. 2004. Characterization of lymphocytes in canine gastrointestinal lymphoma. *Veterinary pathology*, 41 (2): 141–146. DOI 10.1354/vp.41-2-141.
- Crabtree AC, Spangler E, Beard D, Smith A. 2010. Diagnostic accuracy of gray-scale ultrasonography for the detection of hepatic and splenic lymphoma in dogs. *Veterinary*

radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association, 51 (6): 661–664.

DOI 10.1111/j.1740-8261.2010.01725.x.

Culmsee K, Simon D, Mischke R, Nolte I. 2001. Possibilities of flow cytometric analysis for immunophenotypic characterization of canine lymphoma. *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*, 48 (4): 199–206. DOI 10.1046/j.1439-0442.2001.00351.x.

Day MJ. 1995. Immunophenotypic characterization of cutaneous lymphoid neoplasia in the dog and cat. *Journal of Comparative Pathology*, 112 (1): 79–96. DOI 10.1016/S0021-9975(05)80091-X.

Day MJ. 1996. Serial monitoring of clinical, haematological and immunological parameters in canine autoimmune haemolytic anaemia. *The Journal of small animal practice*, 37 (11): 523–534. DOI 10.1111/j.1748-5827.1996.tb02313.x.

Deeg HJ, Appelbaum FR, Weiden PL, Hackman RC, Graham TC, Storb RC. 1985. Autologous marrow transplantation as consolidation therapy for canine lymphoma: efficacy and toxicity of various regimens of total body irradiation. *American journal of veterinary research*, 46 (9): 2016–2018.

Di Bella A, Maurella C, Cauvin A, Schmidt JM, Tapia BB, North SM. 2013. Proteinuria in canine patients with lymphoma. *The Journal of small animal practice*, 54 (1): 28–32.

DOI 10.1111/jsap.12004.x.

Dumontet C, Draï J, Bienvenu J, Berard EN, Thieblemont C, Bouafia F, Bayle F, Moullet I, Salles G, Coiffier B. 1999. Profiles and prognostic values of LDH isoenzymes in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia*, 13 (5): 811–817. DOI 10.1038/sj.leu.2401417.

Edwards DS, Henley WE, Harding EF, Dobson JM, Wood JLN. 2003. Breed incidence of lymphoma in a UK population of insured dogs. *Veterinary and comparative oncology*, 1 (4): 200–206. DOI 10.1111/j.1476-5810.2003.00025.x.

Ernst T, Kessler M, Lautscham E, Willimzig L, Neiger R. 2016. Das multizentrische Lymphom bei 411 Hunden - eine epidemiologische Studie. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*, 44 (4): 245–251. DOI 10.15654/TPK-150338.

Flood-Knapik KE, Durham AC, Gregor TP, Sánchez MD, Durney ME, Sorenmo KU. 2013. Clinical, histopathological and immunohistochemical characterization of canine indolent

lymphoma. *Veterinary and comparative oncology*, 11 (4): 272–286. DOI 10.1111/j.1476-5829.2011.00317.x.

Forkasiewicz A, Dorociak M, Stach K, Szlachowski P, Tabola R, Augoff K. 2020. The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice. *Cellular & molecular biology letters*, 25: 35. DOI 10.1186/s11658-020-00228-7.

Fournel-Fleury C, Ponce F, Felman P, Blavier A, Bonnefont C, Chabanne L, Marchal T, Cadore JL, Goy-Thollot I, Ledieu D, Ghernati I, Magnol JP. 2002. Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases. *Veterinary pathology*, 39 (1): 92–109. DOI 10.1354/vp.39-1-92.

Frances M, Lane AE, Lenard ZM. 2013. Sonographic features of gastrointestinal lymphoma in 15 dogs. *The Journal of small animal practice*, 54 (9): 468–474. DOI 10.1111/jsap.12117.

Frank JD, Reimer SB, Kass PH, Kiupel M. 2007. Clinical outcomes of 30 cases (1997-2004) of canine gastrointestinal lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43 (6): 313–321. DOI 10.5326/0430313.

Garrett LD, Thamm DH, Chun R, Dudley R, Vail DM. 2002. Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 16 (6): 704–709. DOI 10.1892/0891-6640(2002)016<0704:eoacpw>2.3.co;2.

Gavazza A, Lubas G, Valori E, Gugliucci B. 2008. Retrospective survey of malignant lymphoma cases in the dog: clinical, therapeutical and prognostic features. *Veterinary research communications*, 32 Suppl 1: S291-3. DOI 10.1007/s11259-008-9131-1.

Greenlee PG, Filippa DA, Quimby FW, Patnaik AK, Calvano SE, Matus RE, Kimmell M, Hurvitz AI, Lieberman PH. 1990. Lymphomas in dogs a morphologic, immunologic, and clinical study. *Cancer*, 66 (3): 480–490. DOI 10.1002/1097-0142(19900801)66:3<480::AID-CNCR2820660314>3.0.CO;2-X.

Grindem CB, Breitschwerdt EB, Corbett WT, Page RL, Jans HE. 1994. Thrombocytopenia associated with neoplasia in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 8 (6): 400–405. DOI 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03258.x.

Hahn KA, Richardson RC, Hahn EA, Chrisman CL. 1994. Diagnostic and prognostic importance of chromosomal aberrations identified in 61 dogs with lymphosarcoma. *Veterinary pathology*, 31 (5): 528–540. DOI 10.1177/030098589403100504.

- Jagielski D, Lechowski R, Hoffmann-Jagielska M, Winiarczyk S. 2002. A retrospective study of the incidence and prognostic factors of multicentric lymphoma in dogs (1998-2000). *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*, 49 (8): 419–424. DOI 10.1046/j.1439-0442.2002.00458.x.
- Jurisc V, Radenkovic S, Konjevic G. 2015. The Actual Role of LDH as Tumor Marker, Biochemical and Clinical Aspects. *Advances in experimental medicine and biology*, 867: 115–124. DOI 10.1007/978-94-017-7215-0_8.
- Keller ET. 1992. Immune-mediated disease as a risk factor for canine lymphoma. *Cancer*, 70 (9): 2334–2337. DOI 10.1002/1097-0142(19921101)70:9<2334::aid-cncr2820700920>3.0.co;2-7.
- Kessler M. 2012. *Kleintieronkologie. Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze. Dritte., vollst. überarb. und erw. Aufl.* Stuttgart: Enke, 532.
- Kohn B, Schwarz G, Hrsg. 2018. *Praktikum der Hundeklinik. Zwölfte., aktualisierte Auflage.* Stuttgart: Enke Verlag, 1352.
- Krohne SG, Henderson NM, Richardson RC, Vestre WA. 1995. Prevalence of ocular involvement in dogs with multicentric lymphoma: Prospective evaluation of 94 cases. *Ophthalmic Literature*.
- Lennert K, Feller AC. 1992. The Kiel Classification. In: Lennert K, Feller AC, Hrsg. *Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 13–52.
- Lobetti RG. 2009. Lymphoma in 3 related Rottweilers from a single household. *Journal of the South African Veterinary Association*, 80 (2): 103–105. DOI 10.4102/jsava.v80i2.180.
- Lurie DM, Gordon IK, Théon AP, Rodriguez CO, Suter SE, Kent MS. 2009. Sequential low-dose rate half-body irradiation and chemotherapy for the treatment of canine multicentric lymphoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 23 (5): 1064–1070. DOI 10.1111/j.1939-1676.2009.0353.x.
- M. Uppenkamp. 30.05.2003a. <https://www.onkodin.de/e106/e12154/e12157/> (Zugriff 22.02.2022).
- M. Uppenkamp. 30.05.2003b. <https://www.onkodin.de/e106/e12154/e12231/> (Zugriff 22.02.2022).
- Marconato L, Aresu L, Stefanello D, Comazzi S, Martini V, Ferrari R, Riondato F, Rouquet N, Frayssinet P, Sabattini S. 2019. Opportunities and challenges of active immunotherapy in

dogs with B-cell lymphoma: a 5-year experience in two veterinary oncology centers. *Journal for immunotherapy of cancer*, 7 (1): 146. DOI 10.1186/s40425-019-0624-y.

Marconato L, Crispino G, Finotello R, Mazzotti S, Salerni F, Zini E. 2009. Serum lactate dehydrogenase activity in canine malignancies. *Veterinary and comparative oncology*, 7 (4): 236–243. DOI 10.1111/j.1476-5829.2009.00196.x.

Marconato L, Crispino G, Finotello R, Mazzotti S, Zini E. 2010. Clinical relevance of serial determinations of lactate dehydrogenase activity used to predict recurrence in dogs with lymphoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236 (9): 969–974. DOI 10.2460/javma.236.9.969.

Marconato L, Martini V, Stefanello D, Moretti P, Ferrari R, Comazzi S, Laganga P, Riondato F, Aresu L. 2015. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio as a useful prognostic factor in dogs with diffuse large B-cell lymphoma receiving chemoimmunotherapy. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 206 (2): 226–230. DOI 10.1016/j.tvjl.2015.07.009.

Marconato L, Stefanello D, Valenti P, Bonfanti U, Comazzi S, Roccabianca P, Caniatti M, Romanelli G, Massari F, Zini E. 2011. Predictors of long-term survival in dogs with high-grade multicentric lymphoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238 (4): 480–485. DOI 10.2460/javma.238.4.480.

Massa KL, Gilger BC, Miller TL, Davidson MG. 2002. Causes of uveitis in dogs: 102 cases (1989-2000). *Veterinary ophthalmology*, 5 (2): 93–98. DOI 10.1046/j.1463-5224.2002.00217.x.

Merlo DF, Rossi L, Pellegrino C, Ceppi M, Cardellino U, Capurro C, Ratto A, Sambucco PL, Sestito V, Tanara G, Bocchini V. 2008. Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *Journal of veterinary internal medicine*, 22 (4): 976–984. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0133.x.

Moore PF, Affolter VK, Keller SM. 2013. Canine inflamed nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: a diagnostic conundrum. *Veterinary dermatology*, 24 (1): 204-11.e44-5. DOI 10.1111/j.1365-3164.2012.01106.x.

Moritz A. 2014. *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. Siebte., vollst. aktualisierte u. erweiterte. Stuttgart: Schattauer GmbH.

1982. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *The Non-*

Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer*, 49 (10): 2112–2135.

DOI 10.1002/1097-0142(19820515)49:10<2112::aid-cnrcr2820491024>3.0.co;2-2.

Nyman HT, Kristensen AT, Skovgaard IM, McEvoy FJ. 2005. Characterization of normal and abnormal canine superficial lymph nodes using gray-scale B-mode, color flow mapping, power, and spectral Doppler ultrasonography: a multivariate study. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 46 (5): 404–410. DOI 10.1111/j.1740-8261.2005.00074.x.

Owen LN. 1980. *TNM Classification of Tumours in Domestic Animals*.

Painschab MS, Kasonkanji E, Zuze T, Kaimila B, Tomoka T, Nyasosela R, Nyirenda R, Dhungel BM, Mulenga M, Chikasema M, Tewete B, Mtangwanika A, Chiyoyola S, Mhango W, Chimzimu F, Kampani C, Krysiak R, Shea TC, Montgomery ND, Fedoriw Y, Gopal S. 2018. Mature outcomes and prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma in Malawi: a prospective cohort. *British journal of haematology*, 184 (3): 364–372.

DOI 10.1111/bjh.15625.

Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD. 1994. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 330 (18): 1267–1271. DOI 10.1056/NEJM199405053301803.

Piek CJ, Rutteman GR, Teske E. 1999. Evaluation of the results of a L-asparaginase-based continuous chemotherapy protocol versus a short doxorubicin-based induction chemotherapy protocol in dogs with malignant lymphoma. *The veterinary quarterly*, 21 (2): 44–49.

DOI 10.1080/01652176.1999.9694990.

Pinello KC, Santos M, Leite-Martins L, Niza-Ribeiro J, Matos AJ de. 2017.

Immunocytochemical study of canine lymphomas and its correlation with exposure to tobacco smoke. *Veterinary World*, 10 (11): 1307–1313. DOI 10.14202/vetworld.2017.1307-1313.

Price GS, Page RL, Fischer BM, Levine JF, Gerig TM. 1991. Efficacy and toxicity of doxorubicin/cyclophosphamide maintenance therapy in dogs with multicentric lymphosarcoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 5 (5): 259–262. DOI 10.1111/j.1939-1676.1991.tb03131.x.

Rossi G, Rossi M, Vitali CG, Fortuna D, Burroni D, Pancotto L, Capecchi S, Sozzi S, Renzoni G, Braca G, Del Giudice G, Rappuoli R, Ghiara P, Taccini E. 1999. A conventional beagle

- dog model for acute and chronic infection with *Helicobacter pylori*. *Infection and immunity*, 67 (6): 3112–3120. DOI 10.1128/IAI.67.6.3112-3120.1999.
- Ruslander DA, Gebhard DH, Tompkins MB, Grindem CB, Page RL. 1997. Immunophenotypic characterization of canine lymphoproliferative disorders. *In vivo* (Athens, Greece), 11 (2): 169–172.
- Sandlund JT, Martin MG. 2016. Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2016 (1): 589–597. DOI 10.1182/asheducation-2016.1.589.
- Santoro D, Marsella R, Hernandez J. 2007. Investigation on the association between atopic dermatitis and the development of mycosis fungoides in dogs: a retrospective case-control study. *Veterinary dermatology*, 18 (2): 101–106. DOI 10.1111/j.1365-3164.2007.00582.x.
- Schwendenwein I, Moritz A, Hrsg. 2020. *LaborSkills. Leitfaden Labordiagnostik für Hund und Katze*. Zweite. unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme, 432.
- Seelig DM, Avery AC, Ehrhart EJ, Linden MA. 2016. The Comparative Diagnostic Features of Canine and Human Lymphoma. *Veterinary sciences*, 3 (2). DOI 10.3390/vetsci3020011.
- Simon D, Nolte I, Eberle N, Abbrederis N, Killich M, Hirschberger J. 2006. Treatment of dogs with lymphoma using a 12-week, maintenance-free combination chemotherapy protocol. *Journal of veterinary internal medicine*, 20 (4): 948–954. DOI 10.1892/0891-6640(2006)20[948:todwlu]2.0.co;2.
- Stieber P, Heinemann V. 2008. Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern / Sensible use of tumor markers. *LaboratoriumsMedizin*, 32 (5): 339–360. DOI 10.1515/JLM.2008.015.
- Takashima-Uebelhoer BB, Barber LG, Zagarins SE, Procter-Gray E, Gollenberg AL, Moore AS, Bertone-Johnson ER. 2012. Household chemical exposures and the risk of canine malignant lymphoma, a model for human non-Hodgkin's lymphoma. *Environmental research*, 112: 171–176. DOI 10.1016/j.envres.2011.12.003.
- Teske E. 1994. Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. *The veterinary quarterly*, 16 (4): 209–219. DOI 10.1080/01652176.1994.9694451.
- Teske E, Vos JP de, Egberink HF, Vos JH. 1994. Clustering in canine malignant lymphoma. *The veterinary quarterly*, 16 (2): 134–136. DOI 10.1080/01652176.1994.9694435.
- Thalheim L, Williams LE, Borst LB, Fogle JE, Suter SE. 2013. Lymphoma immunophenotype of dogs determined by immunohistochemistry, flow cytometry, and polymerase chain

reaction for antigen receptor rearrangements. *Journal of veterinary internal medicine*, 27 (6): 1509–1516. DOI 10.1111/jvim.12185.

Vail DM, Thamm DH, Liptak JM. 2020. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Sechste. Auflage. Elsevier.

Valli VE, Kass PH, San Myint M, Scott F. 2013. Canine lymphomas: association of classification type, disease stage, tumor subtype, mitotic rate, and treatment with survival. *Veterinary pathology*, 50 (5): 738–748. DOI 10.1177/0300985813478210.

Valli VE, San Myint M, Barthel A, Bienzle D, Caswell J, Colbatzky F, Durham A, Ehrhart EJ, Johnson Y, Jones C, Kiupel M, Labelle P, Lester S, Miller M, Moore P, Moroff S, Roccabianca P, Ramos-Vara J, Ross A, Scase T, Tvedten H, Vernau W. 2011. Classification of canine malignant lymphomas according to the World Health Organization criteria. *Veterinary pathology*, 48 (1): 198–211. DOI 10.1177/0300985810379428.

van Stee LL, Boston SE, Singh A, Romanelli G, Rubio-Guzman A, Scase TJ. 2015. Outcome and Prognostic Factors for Canine Splenic Lymphoma Treated by Splenectomy (1995-2011). *Veterinary surgery : VS*, 44 (8): 976–982. DOI 10.1111/vsu.12405.

Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. 2010. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 21 (5): 1046–1052. DOI 10.1093/annonc/mdp432.

Villamil JA, Henry CJ, Hahn AW, Bryan JN, Tyler JW, Caldwell CW. 2009. Hormonal and sex impact on the epidemiology of canine lymphoma. *Journal of cancer epidemiology*, 2009: 591753. DOI 10.1155/2009/591753.

Wilkerson MJ, Dolce K, Koopman T, Shuman W, Chun R, Garrett L, Barber L, Avery A. 2005. Lineage differentiation of canine lymphoma/leukemias and aberrant expression of CD molecules. *Veterinary immunology and immunopathology*, 106 (3-4): 179–196. DOI 10.1016/j.vetimm.2005.02.020.

Zanatta R, Abate O, D'Angelo A, Miniscalco B, Mannelli A. 2003. Diagnostic and prognostic value of serum lactate dehydrogenase (LDH) and LDH isoenzymes in canine lymphoma. *Veterinary research communications*, 27 Suppl 1: 449–452. DOI 10.1023/b:verc.0000014201.82393.67.

Zandvliet M. 2016. Canine lymphoma: a review. *The veterinary quarterly*, 36 (2): 76–104.
DOI 10.1080/01652176.2016.1152633.

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Klinische Stadieneinteilung nach WHO	12
Tab. 2 Rassenverteilung der 64 Hunde mit Non-Hodgkin Lymphom	19
Tab. 3: Anzahl der Hunde mit Substadium a und b in den verschiedenen Krankheitsstadien	20
Tab. 4 Häufigkeit der Immunphänotypen B und T in den verschiedenen Krankheitsstadien	22
Tab. 5 LDH Aktivität ($\mu\text{kat/L}$) aller 64 Hunde mit Non-Hodgkin Lymphom	22
Tab. 6 LDH Aktivität ($\mu\text{kat/L}$) nach Krankheitsstadium	23
Tab. 7 LDH-Aktivität ($\mu\text{kat/L}$) in Substadium a und b	24
Tab. 8 LDH-Aktivität ($\mu\text{kat/L}$) nach Immunphänotyp	25
Tab. 9 Häufigkeit von LDH-Kategorie 1 und 2 in den verschiedenen Krankheitsstadien	27
Tab. 10 Häufigkeit von LDH-Kategorie 1 und 2 in Substadium a und b	28
Tab. 11 Häufigkeit von LDH-Kategorie 1 und 2 nach Immunphänotyp	29

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Geschlechterverteilung der 64 Hunde mit Non-Hodgkin Lymphom	18
Abb. 2 Altersverteilung der 64 Hunde mit Non-Hodgkin Lymphom.....	19
Abb. 3 Verteilung des Substadiums nach Krankheitsstadium bei allen 64 Hunden mit Non-Hodgkin Lymphom	21
Abb. 4 Verteilung des Immunphänotyps bei 64 Hunden mit Non-Hodgkin Lymphom	21
Abb. 5 Boxplot Diagramm der LDH-Aktivität aller Patienten nach Krankheitsstadium	23
Abb. 6 Boxplot Diagramme der LDH-Aktivität aller 64 Hunde nach Substadium a und b.....	24
Abb. 7 Boxplot Diagramm der LDH-Aktivität aller 64 Hunde nach Immunphänotyp.....	25
Abb. 8 Verteilung der LDH-Aktivität aller 64 Hunde in der Kategorie 1 und 2	26
Abb. 9 Graphische Darstellung der LDH-Kategorie 1 und 2 nach Krankheitsstadium.....	27
Abb. 10 Anzahl der Hunde von LDH-Kategorie 1 und 2 nach Substadium	28
Abb. 11 Häufigkeiten der Immunphänotypen B und T in den verschiedenen LDH-Kategorien	29