

Aus dem Department/Universitätsklinik für Kleintiere und Pferde  
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Universitätsklinik für Pferde  
(Leiterin: Univ.Prof. Dr.med.vet. Florian Jenner)

**Evaluierung der an der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität  
Wien vorgestellten Lymphompatienten hinsichtlich ihrer Eignung für eine  
systemische Chemotherapie**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von  
Chiara Kollarits

Wien, im April, 2023

Betreuerin: Univ.Prof. Dr.med.vet. Sabine Sykora  
Universitätsklinik für Pferde  
Department/Universitätsklinik für Kleintiere und Pferde  
Veterinärmedizinische Universität Wien

Betreuerin: Dr.med.vet. Sonja Berger, Dipl. ECEIM  
Universitätsklinik für Pferde  
Department/Universitätsklinik für Kleintiere und Pferde  
Veterinärmedizinische Universität Wien

BegutachterIn: Ass. Prof. Dr. Andrea Fuchs-Baumgartinger  
Institut für Pathologie  
Veterinärmedizinische Universität Wien

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Literaturübersicht</b> .....	<b>2</b>
2.1	DAS HÄMATOPOETISCHE SYSTEM.....	2
2.2	KLASSIFIZIERUNG UND PATHOGENESE DES EQUINEN LYMPHOMS .....	3
2.2.1	Anatomische Einteilung .....	4
2.2.2	Immunohistochemische Einteilung.....	5
2.2.3	Stadium des Lymphoms .....	6
2.2.4	Klassifizierung von Leukämien.....	6
2.2.5	Alter-, Geschlecht-, und Rasseprädispositionen.....	6
2.3	ÄTIOLOGIE DES EQUINEN LYMPHOMS .....	7
2.4	KLINIK UND DIFFERENTIALDIAGNOSEN .....	7
2.4.1	Klinische Symptome .....	7
2.4.2	Paraneoplastische Symptome .....	8
2.4.3	Differentialdiagnosen .....	10
2.5	DIAGNOSTIK.....	11
2.5.1	Blutbefunde .....	11
2.5.2	Rektale Untersuchung .....	13
2.5.3	Bildgebende Diagnostik .....	14
2.5.4	Zytologische Untersuchung .....	14
2.5.5	Biopsien.....	14
2.5.6	Laparotomie.....	15
2.5.7	Tumormarker – Serum thymidine Kinase .....	15
2.6	THERAPIE .....	16
2.6.1	Chirurgische Therapie .....	16
2.6.2	Strahlentherapie .....	16
2.6.3	Hormontherapie.....	17

2.6.4	Systemische Chemotherapie .....	17
2.6.5	Lokale Chemotherapie.....	19
2.6.6	Autologe Tumor-Zell-Vakzine.....	19
2.7	PROGNOSE.....	19
<b>3</b>	<b>Ziele der Studie und Hypothese .....</b>	<b>21</b>
3.1	ZIEL .....	21
3.2	HYPOTHESE.....	21
<b>4</b>	<b>Material und Methodik.....</b>	<b>22</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
5.1	NATIONALE .....	24
5.1.1	Geschlecht.....	24
5.1.2	Alter .....	24
5.1.3	Rasse .....	25
5.2	ANAMNESE .....	26
5.2.1	Symptome .....	26
5.2.2	Dauer der Symptome zum Zeitpunkt der Vorstellung.....	28
5.3	KLINISCHE UNTERSUCHUNG .....	29
5.3.1	Allgemeinverhalten .....	29
5.3.2	Ernährungszustand.....	30
5.3.3	Hautelastizität .....	31
5.3.4	Schleimhautfarbe.....	31
5.3.5	Kapilläre Rückfüllzeit .....	31
5.3.6	Pulsfrequenz.....	31
5.3.7	Atemfrequenz .....	32
5.3.8	Auskultation des Abdomens .....	32
5.3.9	Innere Körpertemperatur.....	33

5.4	LABORBEFUNDE .....	34
5.4.1	Hämatologie .....	34
5.4.2	Blutchemie.....	36
5.4.3	Serumelektrophorese .....	37
5.4.4	Punktat .....	37
5.5	PATHOLOGIE.....	38
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>Summary .....</b>	<b>58</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>59</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>11</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
<b>12</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>68</b>

## **Widmung**

Ich widme diese Arbeit all jenen Menschen, die mich immer uneingeschränkt unterstützt und motiviert haben:

Sebastian, Claudia und Stefan Kollarits

Christina, Alexandra, Katharina, Gudrun und Noel Schrömmmer

Sophie und Susanne Scherz

Barbara Tschulena, Felicitas Soriat, Helene Kiessling, Patrick Dengg und Severin Schuler

„Das schönste aber hier auf Erden ist lieben und geliebt zu werden“

-Wilhelm Busch

## 1 Einleitung

Tumorerkrankungen beim Pferd sind mit einer Prävalenz von 2 % relativ selten. Am häufigsten sind Hauttumoren, wie das Sarkoid, Melanom oder Plattenepithelkarzinom. Lymphome, die häufigste hämatopoetische Neoplasie beim Pferd, sind mit einer Inzidenz von 1,3-2,8 % aller Tumoren bei Pferden und einer Prävalenz von 0,002–0,5 % beschrieben (Muñoz et al. 2009).

In der Literatur wird von Fällen von betroffenen Feten bis hin zu Pferden in hohem Alter berichtet. Bislang sind keine Rasse- oder Altersprädispositionen bekannt (Taintor und Schleis 2011).

Die Symptome sind sehr unspezifisch, wodurch sich die richtige Diagnosestellung schwierig gestaltet und häufig erst in weit fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung erfolgt (Muñoz et al. 2009). Oft werden unspezifische Symptome, wie z.B. Kolik und Fieber über längere Zeiträume symptomatisch behandelt oder ähnlichen Erkrankungen, wie zum Beispiel der Inflammatory Bowel Disease (IBD) zugeschrieben.

Die Diagnose kann meist erst im fortgeschrittenen Stadium durch den Nachweis von neoplastischen Zellen, wie z.B. im Bauchpunktat, gestellt werden. Meist ist eine Therapie, wie z.B. chirurgische Maßnahmen oder Strahlentherapie, zu diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich und die Prognose infaust. Eine weitere therapeutische Option wäre die systemische Chemotherapie, jedoch sind die Ergebnisse erster Studien wechselnd erfolgreich und mit hohen Kosten verbunden (Luethy et al. 2019)

Ziel wäre es, diese Form der Erkrankungen früher zu diagnostizieren, damit sich auch die Erfolgschancen für eine Chemotherapie erhöhen. Aus diesem Grund haben wir von diagnostizierten Lymphompatienten der Veterinärmedizinischen Universität Wien, bei welchen die Diagnose pathohistologisch bestätigt werden konnte, die Symptome und Befunde statistisch ausgewertet und anhand der pathologischen Befunde bewertet, ob sie zum Zeitpunkt der Vorstellung für eine Chemotherapie geeignet gewesen wären.

## 2 Literaturübersicht

Das equine Lymphom ist nach dem Plattenepithelkarzinom der zweithäufigste maligne Tumor des Pferdes. Es handelt sich um eine hämatopoetische Neoplasie und sie ist die häufigste dieser Art beim Pferd. (Muñoz et al. 2009).

Hämatopoetische Neoplasie bedeutet, dass es sich um entartete Zellen des hämatopoetischen Systems handelt.

### 2.1 Das hämatopoetische System

Die Hämatopoese erfolgt im Knochenmark (myeloisches System) und im lymphatischen System. Daher werden das Knochenmark und der Thymus auch als primäre lymphatische Organe bezeichnet (Gassmann und Lutz 2015).

Aus der myeloischen Stammzellreihe entwickeln sich Erythrozyten, Monozyten, Thrombozyten und Granulozyten, welche ausschließlich im Knochenmark gebildet werden. Lymphopoetische Zellen können auch in den lymphatischen Organen gebildet werden. Aus lymphoiden Vorläuferzellen entwickeln sich anschließend Vorläuferzellen der B-, und T-Lymphozyten. Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten werden auch als reife Zellen bezeichnet und sind die Endprodukte der Hämatopoese. Die Leukozyten können in granulocytaire und agranulozytäre Zellen unterteilt werden. Granulozyten sind der myeloiden Zellreihe zugeordnet. Zu den agranulozytären Zellen zählen Monozyten und Lymphozyten, wobei die Monozyten sich aus der myeloischen Stammzellreihe entwickeln und Lymphozyten der lymphoiden Zellreihe zugehörig sind (Gassmann und Lutz 2015).

Stimuliert wird dieser Prozess durch sogenannte „colony stimulating factors“. Hierbei handelt es sich um Wachstumsfaktoren, die die Proliferation und Differenzierung der reifen Blutzellen fördern. Neben der Beeinflussung von Zellteilung und Entwicklung, hemmen sie auch die Apoptose der reifen Zellen (Gassmann und Lutz 2015).

Reife Erythrozyten und Thrombozyten finden sich zum größten Teil im Blut, wo sie für den Sauerstofftransport beziehungsweise die Hämostase zuständig sind (Gassmann und Lutz 2015).

Lymphozyten befinden sich nur zu einem Teil im Blut. Granulozyten und Monozyten gelangen über das Blut vom Knochenmark in ihr Zielgewebe.

T-Lymphozyten-Vorläuferzellen werden über das Blut zum Thymus transportiert, wo sie reifen. Dieser Prozess findet bei den B-Lymphozyten noch im Knochenmark statt. Die reifen Lymphozyten gelangen dann in sekundäre lymphatische Organe. Dazu zählen Lymphknoten, Tonsillen, die Milz und die Peyer-Platten im Dünndarm. In diesen Organen warten sie dann auf Kontakt mit Antigenen oder rezirkulieren über efferente Lymphbahnen zurück ins Blut, bis sie nach einigen Tagen zu Grunde gehen (Göbel und Kaspers 2015).

Neoplasien der lymphatischen Reihe, also von B- oder T-Lymphozyten, werden als Lymphome bezeichnet. Tumoren der myelotischen Zellen werden als myeloproliferative Neoplasie bezeichnet. Diese Erkrankung wird beim Pferd noch seltener beobachtet als das Lymphom.

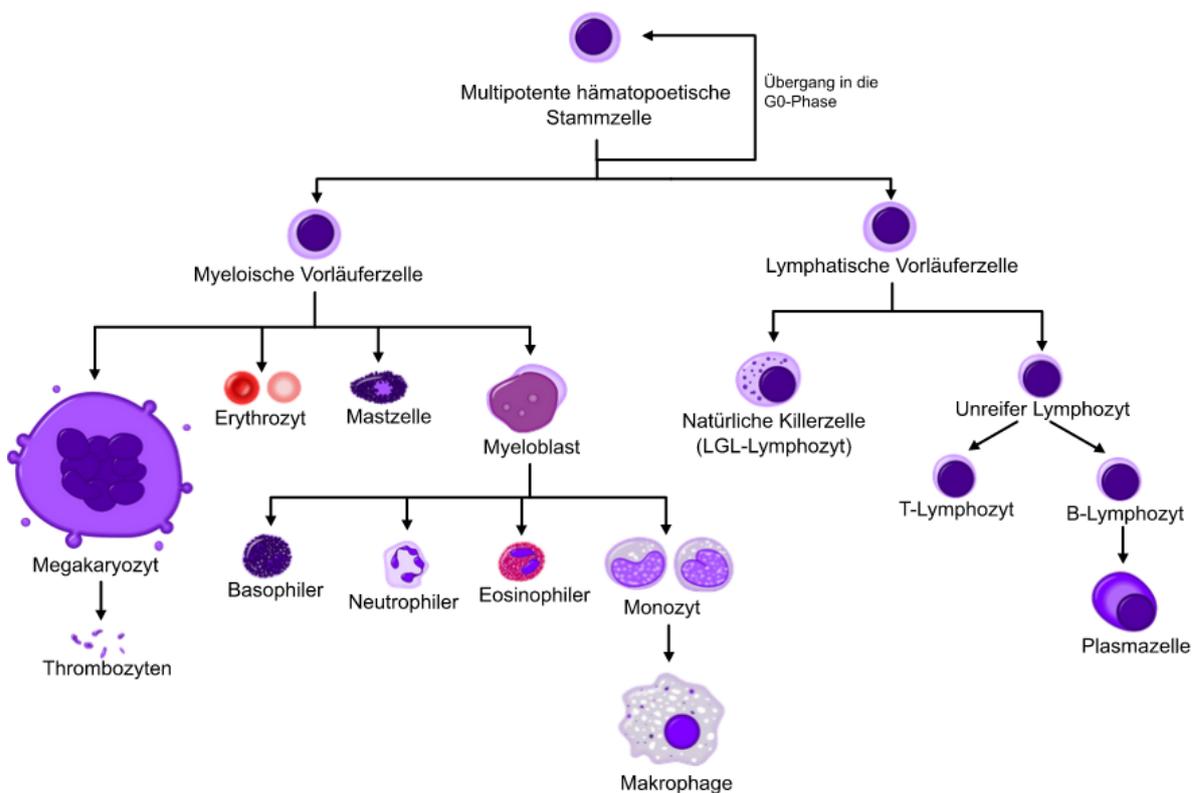


Abbildung 1 Vereinfachte Darstellung der Hämatopoese; "Simplified hematopoiesis" aus Rad und Häggström 2009

## 2.2 Klassifizierung und Pathogenese des equinen Lymphoms

Das equine Lymphom kann nach anatomischer Lokalisation, vorherrschender Zellpopulation in der immunohistochemischen Untersuchung sowie dem Stadium der Erkrankung eingeteilt werden.

### 2.2.1 Anatomische Einteilung

Die topographische Einteilung des Lymphoms erfolgt in multizentrisch, alimentär (intestinal), kutan und mediastinal (Taintor und Schleis 2011). Manche Autoren sprechen noch solitäre Tumoren an (Muñoz et al. 2009). Diese wurden unter anderem in der Augenhöhle, dem zentralen Nervensystem, dem oberen Respirationstrakt, der Mundhöhle, der Milz, dem Herzen, der Harnblase, den Beinen oder an den Ovarien gefunden (Munoz et al. 2009; Durham et al. 2013). Eine Sonderform des equinen Lymphoms stellt die leukämische Form dar. Hierbei ist es im Rahmen der pathohistologischen Untersuchung, besonders im Endstadium der Erkrankung, oftmals schwierig zu unterscheiden, ob es sich um eine primäre Leukämie handelt oder eine sekundäre Leukämie durch lymphatische Streuung nach einem primären Lymphom (Taintor 2012). Welche der genannten anatomischen Lokalisationen beim Pferd am häufigsten auftreten, kann man zum heutigen Zeitpunkt nicht sagen, da die Ergebnisse in der Literatur stark variieren. Die multizentrische Form des equinen Lymphoms wird allerdings am häufigsten als dominierende Form genannt ( Hoven und Franken 1983; Durham et al. 2013).

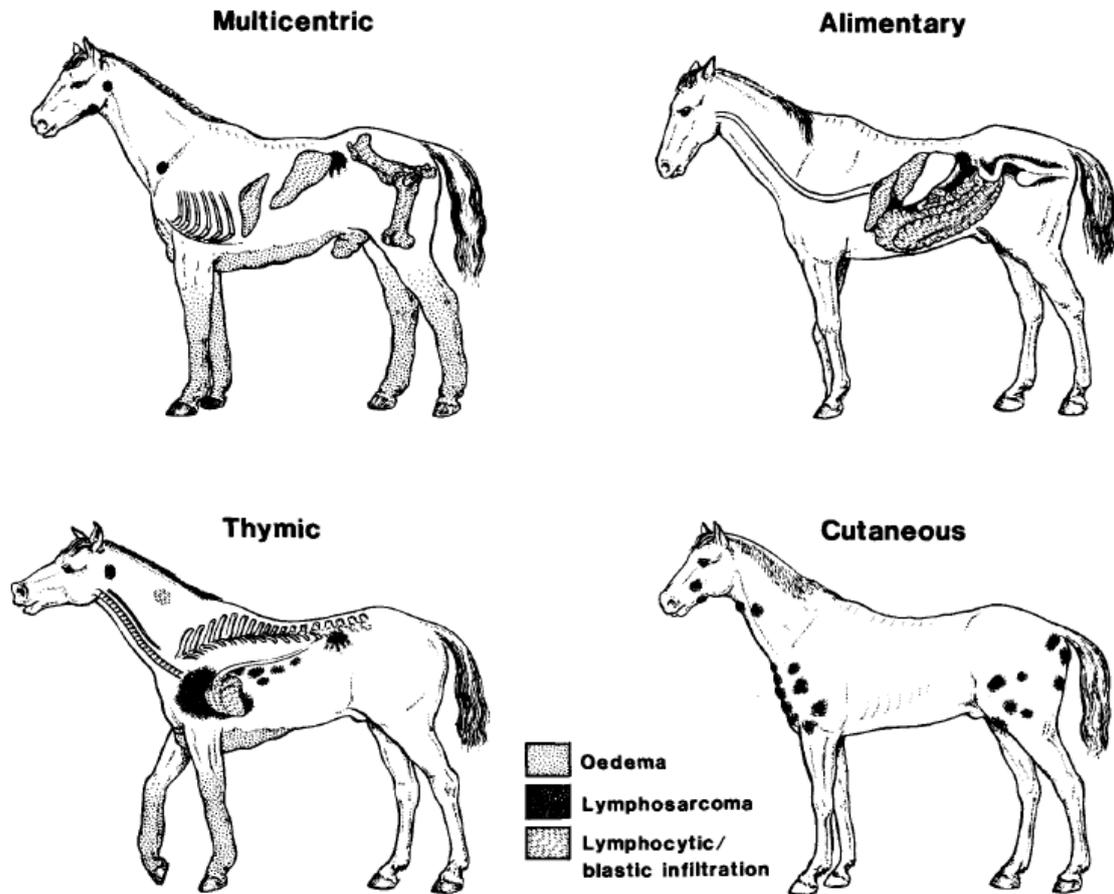


Abbildung 2 Schematische Darstellung verschiedener Formen des equinen Lymphoms, aus Hoven und Franken 1983

## 2.2.2 Immunohistochemische Einteilung

Bei der immunohistochemischen Untersuchung wird der Typ der vorherrschenden Lymphom-Zell-Population bestimmt. Dabei werden spezifische mono- oder polyklonale Antikörper, welche an Antigene von T- oder B-Zellen binden eingesetzt (Gruber und Klopffleisch 2020). Beim equinen Lymphom wird der polyklonale CD3 Antikörper und fallweise auch der CD5 Antikörper eingesetzt, um ein T-Zell-Lymphom zu identifizieren (Roberts 2008). Tumoren, deren vorherrschende Zellpopulation CD79 $\alpha$ -Antikörper exprimiert, werden als B-Zell-Lymphome klassifiziert (Meyer et al. 2006). Durham et al. (2013) nutzten für die Detektion von B-Zell-Lymphomen monoklonale CD20 Antikörper, da mit diesen eine gute Qualität für die Färbung von B-Zell-Lymphomen beobachtet werden konnte. In Fällen in welchen die große Lymphozyten Population positiv für den B-Zell-Antikörper und die kleinen Lymphozyten positiv

für den CD3 Antikörper gefärbt werden, wird der Tumor als T-Zell-reiches-B-Zell-Lymphom klassifiziert (Meyer et al. 2006).

### 2.2.3 Stadium des Lymphoms

Die WHO veröffentlichte 1980 eine, an den veterinärmedizinischen Gebrauch adaptierte, Form des TNM-Systems. „T“ steht in diesem Fall für „tumor“ und soll die Größe des Tumors beschreiben. „N“ steht für „node“ und erläutert den klinischen Zustand der regionalen Lymphknoten. „M“ für „metastases“ gibt Auskunft über das Vorhandensein von Metastasen (Owen 1980).

### 2.2.4 Klassifizierung von Leukämien

Die equine lymphatische Leukämie lässt sich in eine primäre Leukämie und eine sekundäre Leukämie, die durch lymphatische Streuung eines Primärtumors hervorgerufen wird, einteilen (Muñoz et al. 2009). Eine lymphozytäre Infiltration des Knochenmarks, ohne Involvierung peripherer lymphatischer Organe spricht für eine primäre Leukämie (Taintor 2012). Weiters wird in der Literatur beschrieben, dass bei sekundären Leukämien die neoplastischen Zellen fokal lokalisiert sind und im Bereich der paratuberkulären Blutsinuse auftreten. Je nach Zustand des Knochenmarks kann eine Unterscheidung allerdings sehr schwer sein (Muñoz et al. 2009; Taintor 2012). Zusätzlich kann zwischen einer myeloischen und lymphatischen Leukämie unterschieden werden. Beim Pferd tritt die lymphozytäre Leukämie am häufigsten auf. Bei einer myelogenen Leukämie handelt es sich bei den entarteten Zellen um neutrophile, basophile oder eosinophile Granulozyten oder Monozyten (Winter et al. 2014). In die Kategorie der myelogenen Leukämie fällt auch die primäre Erythrozytose. Es handelt sich hierbei um eine Erkrankung, bei der die Erythrozytenanzahl im Blut erhöht ist, während die Erythropoetinkonzentration in der Norm ist. Bei Pferden wurden dazu erst wenige Fälle berichtet (Muñoz et al. 2009). Weiters kann die equine Leukämie in ein akutes oder chronisches Geschehen unterteilt werden (Muñoz et al. 2009).

### 2.2.5 Alter-, Geschlecht-, und Rasseprädispositionen

In der Literatur werden Fälle von betroffenen Feten bis hin zu Pferden in hohem Alter beschrieben. Am häufigsten sollen allerdings Pferde im Alter von vier bis zehn Jahren am equinen Lymphom erkranken (Taintor und Schleis 2011). Bei den beschriebenen Rassen handelt es sich um Warmblüter, Ponys, Islandpferde, Friesen, Quarter Horses, Traber sowie

Vollblüter und andere. Durham et al. (2013) geben allerdings an, dass Quarter Horses und Vollblüter häufiger an der multizentrischen Form des equinen Lymphoms erkranken, während Traber häufiger von der alimentären Form betroffen sind. Geschlechtsprädispositionen sind ebenfalls noch nicht beschrieben (Durham et al. 2013).

### **2.3 Ätiologie des equinen Lymphoms**

Ätiologisch betrachtet wird der Zusammenhang von viralen Infektionen, insbesondere dem EHV-5-Virus, mit dem Auftreten von equinen Lymphomen diskutiert (Muñoz et al. 2009). Beispielsweise konnten Vander Werf und Davis (2013) eine Tumorremission eines EHV-5-infizierten Pferdes, welches unter einem Lymphom litt, mit Acyclovir, einem Virostatikum, erreichen. In einer Studie von 2014 wurden 67 % der an Lymphom erkrankten Pferde positiv auf EHV-5 getestet. In der Kontrollgruppe waren es lediglich 14 % (Vander Werf et al. 2014). Allerdings ist der Zusammenhang noch nicht nachgewiesen, da Übertragungsexperimente keine Tumoren hervorrufen konnten (Meyer et al. 2006).

### **2.4 Klinik und Differentialdiagnosen**

#### **2.4.1 Klinische Symptome**

Das equine Lymphom führt zu sehr unspezifischen Symptomen, welche je nach betroffenem Organsystem stark variieren. Zu den am häufigsten gefundenen Symptomen zählen: Gewichtsverlust, Ödeme (vor allem ventral am Abdomen), Fieber und regionale Lymphadenopathie (Sellon und Wise 2010). Ödeme sind meist entweder auf das Verlegen von Lymphbahnen durch Tumorzellen, die Kompression dieser durch solide Tumoren oder einen Proteinmangel durch die Tumorerkrankung zurückzuführen (Klopfleisch und Gruber 2020). Gewichtsverlust und Fieber entstehen durch das vermehrte Vorhandensein von Zytokinen (Gruber und Klopfleisch 2020). Der Gewichtsverlust kann bei der alimentären Form des equinen Lymphoms auch durch Malabsorption des Darmgewebes erklärt werden. Die Lymphknoten können reaktiv verändert sein oder aufgrund von Metastasen im Lymphgewebe hyperplastisch werden.

Neben den obengenannten unspezifischen Symptomen, welche bei allen Lymphompatienten, unabhängig von der anatomischen Lokalisation auftreten können, kann es bei einer alimentären Manifestation zu Diarrhoe kommen (Sanz et al. 2010; Miglio et al. 2019). Der Symptomenkomplex „Kolik“ wird im Zusammenhang mit einer Erkrankung an der alimentären

oder multizentrischen Form des equinen Lymphoms beschrieben. So zeigt eine Studie von Hillyer und Mair (1997), dass 20 % von 15 Pferden, welche wiederkehrende Koliken zeigten, an einem alimentären Lymphom litten. 44 % von 34 Pferden aus einer Studie von Taylor et al. (2006), bei welchen eine intestinale Neoplasie diagnostiziert wurde, zeigten Koliksymptome. Mit 56 % der 34 intestinalen Neoplasien war das alimentäre Lymphom die am häufigsten vertretene Form (Taylor et al. 2006). Die Koliken können von mild bis sehr stark ausgeprägt sein. Wenn es beispielsweise durch Tumormasse zu Darmobstruktionen kommt oder sekundär Invaginationen des Darms entstehen, kann dies zu starken Koliken führen (Taylor et al. 2006; Matsuda et al. 2013).

Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems am Tumorgeschehen kann zu Ataxie führen (Morrison et al. 2008). Schnabel et al. (2006) berichten von einer 23-jährigen Palominostute, welche mit Ataxie, Depression, plötzlichem Erblinden, Dysphagie und bilateraler Facialisparesie an der „Cornell University“ in New York vorgestellt wurde. Die Blutwerte zeigten eine metabolische Azidose in Kombination mit einer respiratorischen Alkalose und einem Blut-Ammoniak-Spiegel von 120  $\mu\text{mol/L}$  (Referenzintervall: 18–78  $\mu\text{mol/L}$ ). Bei der Autopsie wurde ein alimentäres Lymphom, welches die komplette dorsale Wand des rechten ventralen Colons infiltriert hatte, festgestellt. Der Tumor hatte in die Leber gestreut, wodurch das Pferd an einer Enzephalopathie litt (Schnabel et al. 2006). Erblinden kann ebenfalls ein Symptom einer Lymphom-Erkrankung sein, wenn dieses sich zum Beispiel in der Nasenhöhle oder im Sinussystem manifestiert (Sano et al. 2017). Bei (peri-)okulären Formen, in welchen das Auge betroffen ist, kann es zu einer Hyperplasie des dritten Augenlids, sowie einer Verstopfung des Tränen-Nasen-Kanals und im schlimmsten Fall zum Exophthalmus kommen (Taintor und Schleis 2011; Miglio et al. 2019)

Beim mediastinalen Lymphom können Symptome wie gestaute Jugularvenen, Tachykardie, Herzgeräusche oder Dysphagie auftreten (Sugiyama et al. 2008). Komprimiert der Tumor in der Brusthöhle beispielsweise die Trachea oder führt das Tumorgeschehen zu einem Pleuraerguss, kann dies zu Husten oder Dyspnoe führen (Muñoz et al. 2009). Sugiyama et al. (2008) beschreiben einen Fall, in dem ein mediastinales Lymphom, welches an der Herzbasis lokalisiert war, bei einem Pony zu einem totalen Atrioventrikular-Block geführt hat.

#### 2.4.2 Paraneoplastische Symptome

Neben der Vielzahl an oben gelisteten Symptome, welche primär auf das Tumorgeschehen zurückzuführen sind, wurden in der Pferdemedizin bereits zahlreiche paraneoplastische

Symptome beschrieben (Hollis 2011). Diese sind auf das erhöhte Vorhandensein von Entzündungsmediatoren, wie Zytokine und Interleukine zurückzuführen (Gruber und Klopffleisch 2020).

Hypertrophe Osteopathie, Hypoglykämie, Hyperkuperämie und Erythrozytose wurden bereits als paraneoplastische Symptome in der Pferdemedizin beschrieben. Karzinome verschiedener Lokalisationen, beziehungsweise ein Hepatoblastom im Fall der Erythrozytose, waren für die Symptome verantwortlich (Lennox et al. 2000; Axiak und Johnson 2012). Die Hyperkuperämie wurde in der Humanmedizin bereits mit einem leukämischen Lymphom assoziiert und machte sich durch Kupferablagerungen in der Descemet'schen Membran der Hornhaut bemerkbar (Aldave et al. 2006).

Die Hyperkalzämie ist ein Beispiel für ein paraneoplastisches Symptom, welches bereits im Zusammenhang mit dem equinen Lymphom auftrat. Diese kann in weiterer Folge andere Organsysteme, wie das Herz-Kreislauf-System, das neuromuskuläre System, den Gastrointestinaltrakt oder die Niere in Mitleidenschaft ziehen und entsprechende Symptome hervorrufen (Axiak und Johnson 2012).

Fieber, Kachexie und Hyperfibrinogenämie zählen zu den am Häufigsten beobachteten paraneoplastischen Symptomen in Verbindung mit dem equinen Lymphom. Während das Fieber von unterschiedlichen Zytokinen und Interleukinen hervorgerufen wird, ist die Tumorkachexie vor allem auf die exzessive Sekretion von TNF- $\alpha$  zurückzuführen (Hollis 2011; Gruber und Klopffleisch 2020). Ausschüttung von Interleukin-6 ist hauptverantwortlich für die Hyperfibrinogenämie (Axiak und Johnson 2012).

Dermatologische Symptome werden ebenfalls im Zusammenhang mit dem equinen Lymphom beschrieben. 2011 wurde in Brasilien eine Stute mit Juckreiz, Alopezie, Fieber und vergrößerten Milchdrüsen vorgestellt. Laborbefunde ergaben eine Anämie, sowie Leukozytose, Thrombozytopenie und Hyperfibrinogenämie. Es handelte sich um ein T-Zell-Lymphom (Mendes et al. 2011).

Neben Pruritus und Alopezie wurden auch paraneoplastischer Pemphigus, ulzerative Coronitis und bullöse Stomatitis als paraneoplastische Symptome bei Pferden beschrieben. Von diesen trat bis jetzt allerdings nur die ulzerative Coronitis im Zusammenhang mit dem equinen Lymphom auf. Insbesondere bei der alimentären Form soll es zu diesem dermatologischen Symptom kommen. Das Auftreten dieser Symptome ist vermutlich immun-mediert, wieso die

ulzerative Coronitis allerdings vermehrt bei der alimentären Form des Lymphoms auftritt, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht geklärt (Knottenbelt et al. 2015c).

Ein sehr seltener Notfall bei onkologischen Patienten ist das Tumorlyse-Syndrom. Es kommt durch eine schnelle Zellmauserung mit gleichzeitiger Nekrose zustande. Die dadurch frei gewordenen Stoffwechselprodukte und Zytokine führen zu starken Elektrolytverschiebungen (Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie) (Knottenbelt et al. 2015c). Es wurde bereits beim Pferd beobachtet, allerdings in Verbindung mit einem Mesotheliom (LaCarrubba et al. 2006). In den meisten Fällen tritt es bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen auf, welche bereits in Behandlung mit Strahlentherapie, Chemotherapie oder Kortison sind (Axiak und Johnson 2012). Allerdings ist das Syndrom auch bereits bei Patienten ohne Behandlung beschrieben (Davidson et al. 2004).

Diese Befunde werden beim Pferd besonders oft bei akutem Nierenversagen beobachtet. Daher sollte man bei onkologischen Patienten mit akutem Nierenversagen differentialdiagnostisch an das Tumorlyse-Syndrom denken (Axiak und Johnson 2012).

#### 2.4.3 Differentialdiagnosen

Da die unterschiedlichen Formen des equinen Lymphoms stark variierende Symptomkomplexe hervorrufen, kommen für jene auch unterschiedliche Differentialdiagnosen in Frage. Beim multizentrischen und alimentären Lymphom kommt es häufig zu Gewichtsverlust und Koliken, hierbei ist die IBD als wichtigste Differentialdiagnose zu listen, denn auch bei dieser Erkrankung kommt es häufig zu einem Komplex mehrerer unspezifischer Symptome (Grob et al. 2020). Ödeme und Diarrhoe, sowie gewisse labordiagnostische Veränderungen, wie z.B. Hypalbuminämien und Leukozytosen, können ebenfalls sowohl beim Lymphom, als auch bei der IBD vorkommen, was diese zu einer äußerst wichtigen Differentialdiagnose macht (Trachsel et al. 2010; Grob et al. 2020). In Bezug auf Kolik, Gewichtsverlust und Durchfall zählen auch Parasitenbefall, Unterernährung, Peritonitis und Magenzulera zu den möglichen Differentialdiagnosen (Kalck 2009). Beim mediastinalen Lymphom sind vor allem andere Neoplasien differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen. Hierbei sind Granularzelltumoren, Tumoren des Thymus, Bronchialkarzinome, Adenokarzinome, pulmonäre Chondrosarkome und Leiomyosarkome, sowie Mesotheliome zu erwähnen (Davis und Rush 2013).

## 2.5 Diagnostik

Die Diagnose des equinen Lymphoms kann sich als äußerst schwierig gestalten und wird häufig erst spät gestellt. Es ist keine Seltenheit, dass die Diagnose erst nach dem Tod bzw. der Euthanasie eines Patienten gestellt werden kann. Der Verdacht auf eine Neoplasie kann neben klinischen Symptomen und Blutbefunden auch durch eine rektale oder sonographische Untersuchung entstehen.

### 2.5.1 Blutbefunde

Bei der hämatologischen Untersuchung von Lymphompatienten werden am häufigsten Zytopenien einer oder mehrerer Zellpopulationen beobachtet. Dies war in einer Studie von 2006 bei 23/24 Pferden der Fall (Meyer et al. 2006). 30-50 % der an equinem Lymphom erkrankten Pferde zeigen eine Anämie (Knottenbelt et al. 2015b). Thrombozytopenien werden ebenfalls häufig beobachtet (McGovern et al. 2011). Die Anämie kann in diesen Fällen aufgrund einer chronischen Entzündung, immunmedierten Hämolyse oder wegen mangelnder Erythrozytenproduktion durch Myelophthise, entstehen (McGovern et al. 2011, Meyer et al. 2006). Thrombozytopenien werden ebenfalls häufig beobachtet (McGovern et al. 2011). Entweder entstehen diese durch die Beteiligung von Knochenmark am neoplastischen Geschehen oder sie sind immunmedierten Ursprungs (Meyer et al. 2006; McGovern et al. 2011). Das Auftreten von Autoimmunerkrankungen in Kombination mit Neoplasien ist entweder auf einen allgemeinen Immunsystem-Defekt, beispielsweise Inaktivierung der T-Zellen, oder eine Produktion von Antikörpern durch den Tumor zurückzuführen (McGovern et al. 2011).

Weitaus seltener als eine Anämie kann auch eine Erythrozytose vorliegen. Diese kann beispielsweise auf eine erhöhte Erythropoetinproduktion durch den Tumor selbst zurückgeführt werden (Koch et al. 2008).

Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten kann bei Lymphomerkkrankungen entweder aufgrund einer Knochenmarksbeteiligung und daraus resultierender mangelnder Produktion erniedrigt sein oder durch Entzündungsreaktionen sekundär zu Tumornekrosen erhöht sein (Meyer et al. 2006; Carrick und Begg 2008; McGovern et al. 2011; Knottenbelt et al. 2015b).

Stark erhöhte Lymphozytenwerte können ebenfalls für das Vorliegen einer lymphoproliferativen Erkrankung sprechen (Carrick und Begg 2008; Meichner et al. 2017). In

der Literatur sind allerdings auch Fälle vom equinen Lymphom beschrieben, bei welchen die Patienten eine Lymphopenie zeigten (Nyack et al. 1984).

Neben den oben genannten Befunden wird in der Humanmedizin auch eine Monozytose im Zusammenhang mit Lymphomen beschrieben (Tadmor et al. 2013). In der Kleintiermedizin konnte dieser Zusammenhang bereits bei Katzen nachgewiesen werden. In einer australischen Studie hatten 58 % (51/91) Katzen mit Lymphomen eine Monozytose (Gabor et al. 2000). Das Vorhandensein einer Monozytose bei Lymphompatienten ist in der Humanmedizin bereits als negativ prognostischer Faktor nachgewiesen worden (Tadmor et al. 2013). Nishiwaki et al. (2017) schlägt vor, dass Kliniker bei Monozytosen Neoplasien immer als Differentialdiagnose zu Entzündungen in Betracht ziehen sollten. Zum heutigen Zeitpunkt sind allerdings erst wenige Fälle von Monozytosen im Zusammenhang mit dem equinen Lymphom beschrieben (Nyack et al. 1984).

Fibrinogen, ist ein Akute-Phase-Protein, welches bei Entzündungsreaktionen, aber auch bei einer Verbrauchskoagulopathie erhöht sein kann (Moritz et al. 2014). Es handelt sich um einen unspezifischen Entzündungsmarker, welcher im Vergleich zu anderen (z.B. Serum Amyloid A) länger braucht um anzusteigen bzw. wieder abzusinken (Klenner 2014). Die Hyperfibrinogenämie ist ein häufiger Befund bei Pferden mit equinem Lymphom (Meyer et al. 2006; Kelton et al. 2008; Mendes et al. 2011; Knottenbelt et al. 2015c). Eine vermehrte Ausschüttung von Interleukin-6 ist die Ursache des erhöhten Fibrinogen-Wertes (Axiak und Johnson 2012).

Hyperglobulinämien werden ebenfalls häufig bei Pferden mit lymphoproliferativen Erkrankungen beobachtet (Meyer et al. 2006). Insbesondere eine monoklonale Gammopathie ist in vielen Fällen anzutreffen (Axiak und Johnson 2012; Knottenbelt et al. 2015b). Des weiteren treten auch polyklonale Gammopathien auf (Kelton et al. 2008). Ein Zusammenhang mit dem Immunglobulin IgM und Pferden mit Lymphomen wird in der Literatur diskutiert. Die IgM-Konzentration soll bei erkrankten Tieren erniedrigt sein. Dass dies bei einigen der Fall ist, konnte eine Studie bereits nachweisen, allerdings ist der Wert zur Diagnose des Lymphoms, aufgrund der geringen Sensitivität, nicht geeignet (Perkins et al. 2003).

An Hypoalbuminämien leiden insbesondere Pferde mit alimentären Lymphomen. Diese kommt durch eine Malabsorption des Darms durch lymphozytäre Infiltration zustande (Perkins et al. 2003). Metastasen in der Leber können auch zu Hypoalbuminämien führen, da diese mit einer verringerten Albuminproduktion einhergehen (Taylor et al. 2009).

Die Hyperkalzämie ist ein bekanntes paraneoplastisches Syndrom, welches schon häufig bei Lymphomen, auch beim Pferd, beobachtet werden konnte (Knottenbelt et al. 2015c). Bei Taylor et al. 2009 zeigten 25 % der Pferde in einer Studie über Magenkrebs eine Hyperkalzämie. Sie litten alle an Plattenepithelkarzinomen (Axiak und Johnson 2012). Der Grund für das häufige Auftreten der Hyperkalzämie ist auf eine übermäßige Parathormonproduktion der Tumore zurückzuführen. Parathormon bewirkt dann eine erhöhte Kalziumresorption aus dem Knochen (Taylor et al. 2009). Dieses Phänomen wird als Pseudohyperparathyreoidismus bezeichnet. In weiterer Folge dieser Erkrankungen kann es zu Kalziumablagerungen in Organen kommen. Ein Pferd mit einem Lymphom der Milz litt infolge eines Pseudohyperparathyreoidismus an einer hyperkalzämischen Nephropathie, da sich Kalzium in der Niere und auch in den Blutgefäßen abgelagert hatte (Taylor et al. 2009).

### 2.5.2 Rektale Untersuchung

Bei Verdacht auf eine lymphoproliferative Erkrankung sollte stets eine rektale Untersuchung durchgeführt werden (Marr et al. 1989). Mögliche Befunde bei intestinalen Neoplasien sind: palpable intraabdominale Massen, Meteorismus, Aszites und Verstopfungen. Bei acht von 30 Pferden (27 %) mit intestinalen Neoplasien waren eine oder mehrere Massen rektal tastbar. Sieben dieser acht Pferde litten an einem alimentären Lymphom (Taintor und Schleis 2011). Allerdings kann es auch bei alimentären Formen des Lymphoms sein, dass die rektale Untersuchung ohne Besonderheiten ausfällt (Taylor et al.). Ein weiterer in der Literatur beschriebener rektaler Befund bei Pferden mit Lymphomen ist die Splenomegalie, welche sich durch abgerundete Ränder, eine weit nach caudal reichende oder in/über die Mediane reichende Milz darstellt (Hillyer und Mair 1997; Sanz et al. 2010). Weiters konnten schon vergrößerte Mesenteriallymphknoten im Rahmen einer rektalen Untersuchung diagnostiziert werden. Dies kann sehr hilfreich sein, da Lymphome sehr häufig mit regionaler Lymphadenopathie einhergehen (Marr et al. 1989). Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die rektale Untersuchung bei soliden Massen helfen kann eine Diagnose zu stellen, sofern diese so lokalisiert sind, dass sie rektal palpierbar sind. Allerdings können Lymphome der Bauchhöhle auf keinen Fall bei unauffälligen rektalen Untersuchungen ausgeschlossen werden können.

### 2.5.3 Bildgebende Diagnostik

Die Sonographie von Thorax oder Abdomen ist bei der Diagnose des equinen Lymphoms meist sehr aufschlussreich. Zu den am häufigsten gefundenen pathologischen Befunden zählen vermehrte pleurale oder peritoneale Flüssigkeit und Lymphadenomegalien (Janvier et al. 2016). Insbesondere die caecalen Lymphknoten scheinen beim intestinalen Lymphom häufig vergrößert zu sein und sind sonographisch gut darstellbar (Taylor et al. 2006; Biscoe et al. 2018). Bei einigen Lymphompatienten können auch thorakale oder abdominale Massen mittels Ultraschall entdeckt werden. Diese Befunde können ausschlaggebend für die richtige Diagnose sein (De Clercq et al. 2004). Bei der multizentrischen Form des Lymphoms konnten bei einigen Pferden hypoechogene Knötchen in Leber oder Milz festgestellt werden, sowie Hepato-, und Splenomegalien (Janvier et al. 2016). Außerdem kann auch eine massive Wandverdickung des Dickdarms als Leitbefund der sonographischen Untersuchung bei Patienten mit equinem Lymphom auftreten (Biscoe et al. 2018).

### 2.5.4 Zytologische Untersuchung

Zur zytologischen Untersuchung eignen sich insbesondere peritoneale oder thorakale Flüssigkeiten, welche mittels Bauchpunktat oder Thoraxpunktat gewonnen werden können. (Duran et al. 2016; Camacho-Luna et al. 2020). Für die Diagnose der leukämischen Form des Lymphoms eignet sich auch die zytologische Untersuchung eines Blutausstrichs (Stokol 2020). Feinnadelaspirationen von vergrößerten Lymphknoten oder Neoplasien sind ebenfalls für die zytologische Untersuchung geeignet (Cian et al. 2013). Eine hohe Anzahl atypischer Lymphozyten, und gegebenenfalls Lymphoblasten, mit zahlreichen Nukleoli und gelegentlich sichtbaren Mitosefiguren, sprechen für das Vorhandensein eines Lymphoms (Mastrorilli et al. 2015; Duran et al. 2016; Camacho-Luna et al. 2020). Wichtig ist hierbei, dass das Fehlen neoplastischer Zellen in Thorax-, oder Bauchpunktat ein Lymphom nicht ausschließt. Auch Fälle von entzündlich veränderten Bauchpunktaten mit neutrophilen Granulozyten als vorherrschende Zellpopulation können bei Lymphompatienten vorkommen (Mackey und Wheat 1985). Die zytologischen Präparate können zusätzlich immunohistochemisch untersucht werden, um das Lymphom genauer zu differenzieren (Miglio et al. 2019).

### 2.5.5 Biopsien

Histologische Untersuchungen von Biopsien stellen eine sichere Möglichkeit dar, um Lymphome zu diagnostizieren. Indikationen für eine Biopsie stellen Umfangsvermehrungen

bzw. mittels bildgebenden Verfahren erkannte Veränderungen eines Organs dar. Biopsien von Massen oder Organen in Körperhöhlen können endoskopisch, ultraschall-gestützt oder wenn es sich um ein Organ der Bauchhöhle handelt auch durch eine Laparotomie entnommen werden (Mackey und Wheat 1985; Marr et al. 1989; De Clercq et al. 2004; Pollock und Russell 2006; Taylor et al. 2006; Biscoe et al. 2018). Thorakale Massen können beim Pferd mittlerweile mittels Thorakoskopie am stehenden Pferd entnommen werden. Dennoch handelt es sich um einen risikoreichen und invasiven Eingriff (Pollock und Russell 2006). Der größte Vorteil einer Laparoskopie gegenüber einer Laparotomie ist, dass diese am stehenden Pferd durchgeführt wird, daher keine Vollnarkose nötig ist und die Inzisionen wesentlich kleiner sind (Mackey und Wheat 1985, Marr et al. 1989). Zur Diagnostik des Lymphoms wurden beim Pferd bereits ultraschallgestützte Biopsien von thorakalen Massen, der Milz, der Leber und abdominaler Massen beschrieben (De Clercq et al. 2004; Biscoe et al. 2018). Mittels Rektumbiopsie konnte ebenfalls bereits die Diagnose „Lymphom“ gestellt werden (Taylor et al. 2006). Der Vorteil der kutanen Form des Lymphoms ist, dass die Umfangsvermehrungen leicht zu erkennen und einfach zu erreichen sind und man daher in den meisten Fällen eine sichere Diagnose durch die pathohistologische Untersuchung stellen kann.

#### 2.5.6 Laparotomie

Neben den oben angeführten diagnostischen Möglichkeiten kann auch die explorative Laparotomie zielführend bei der Diagnosestellung des equinen Lymphoms sein. Tumoren, welche ultrasonographisch nicht darstellbar sind oder laparoskopisch nicht zu beproben sind, können durch diesen Eingriff entdeckt und für eine histopathologische Untersuchung entnommen werden (Marr et al. 1989, Taylor et al. 2006). Auch wenn Neoplasien chronische Geschehen sind, kann bei akuter Kolik der Tumor als Zufallsbefund im Rahmen einer explorativen Laparotomie gefunden werden (Spanton et al. 2020).

#### 2.5.7 Tumormarker – Serum thymidine Kinase

Die Serum Thymidine Kinase ist ein Enzym, welches eine Rolle bei der DNA-Synthese spielt und in der Humanmedizin, sowie auch in der Kleintiermedizin, bereits als Tumormarker für lymphoproliferative Erkrankungen eingesetzt wird (von Euler und Eriksson 2011). Für die Pferdemedizin wurde ebenfalls bereits eine Studie über Serum Thymidin Kinase Aktivität als Marker für das equine Lymphom durchgeführt. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Serum Thymidin Kinase bei Pferden mit lymphoproliferativen Erkrankungen signifikant höher

war, als bei klinisch gesunden Pferden oder Pferden mit entzündlichen Erkrankungen. Allerdings zeigte der Test eine geringe Sensitivität. Zehn von 23 Lymphompatienten zeigten Serum Thymidin Kinase Werte innerhalb des Referenzintervalls. Erhöhte Werte können durchaus den Verdacht auf eine lymphoproliferative Erkrankung lenken und bei der Diagnose des equinen Lymphoms hilfreich sein (Larsdotter et al. 2015). In einer aktuellen Studie zeigte sich allerdings kein prädiktiver Nutzen (Moore et al. 2021).

## **2.6 Therapie**

Die Therapie des equinen Lymphoms gestaltet sich unter anderem aufgrund der häufig spät gestellten Diagnose als äußerst schwierig. In den meisten Fällen ist nur eine palliative Behandlung möglich. Neben der symptomatischen Therapie werden häufig Immunsuppressiva eingesetzt. Es gibt auch weitere Möglichkeiten, wie Strahlentherapie oder Chemotherapie, welche allerdings erst an wenigen Einrichtungen für Pferde angeboten werden und zudem sehr kostspielig sind (Taintor und Schleis 2011).

### **2.6.1 Chirurgische Therapie**

Je nach Lokalisation des Tumors und Stadium der Erkrankung stellt eine chirurgische Therapie eine Möglichkeit dar. Komplette oder Teilresektionen sind hierbei möglich (Knottenbelt et al. 2015d). Lymphome im oberen Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt oder der Haut können beim Pferd chirurgisch zugänglich sein (Dabareiner et al. 1996; Miller et al. 2015; Pezzanite et al. 2019). Die Kombination mit anderen therapeutischen Verfahren kann bei soliden Tumoren bestenfalls zur Heilung führen (Pezzanite et al. 2019).

### **2.6.2 Strahlentherapie**

Es gibt zwei verschiedene Formen der Strahlentherapie: Teletherapie und Brachytherapie. Die Teletherapie erfolgt immer in Vollnarkose, da gezielt neoplastische Läsionen bestrahlt werden. Bei der Brachytherapie erfolgt die Strahlenaussetzung mit einem Implantat (Henson und Dobson 2010). Die Strahlentherapie eignet sich vor allem für solitäre Massen, welche nicht chirurgisch zugänglich sind oder deren vollständige Resektion nicht gelungen ist (Henson et al. 2010). Lymphome wurden bei Pferden bereits erfolgreich sowohl palliativ, als auch kurativ bestrahlt. Eine kurative Behandlung ist allerdings nur möglich wenn noch keine Lymphknotenbeteiligung vorliegt (Gerard et al. 2010, Henson et al. 2010). Die Kombination einer Strahlentherapie mit chirurgischer (Teil-)Resektion des Tumors brachte ebenfalls

vielversprechende Ergebnisse. Besonders geeignet für diese Therapieform sind solitäre Lymphome im oberen Respirationstrakt oder kutane Lymphome (Pezzanite et al. 2019).

### 2.6.3 Hormontherapie

Insbesondere kutane Lymphome weisen häufig Progesteronrezeptoren an ihrer Oberfläche auf (Henson 2000).

Vereinzelt wurde auch von Tumorremission während des Östrus oder einer Trächtigkeit berichtet und eine Stute konnte durch das Entfernen eines Granulosa-Zell-Tumors auch von ihrem kutanem Lymphom geheilt werden (Henson 1998).

Daher kann eine Gabe von Altrenogest bei kutanen Lymphomen eine geeignete Therapiemöglichkeit darstellen (Fey 2016).

### 2.6.4 Systemische Chemotherapie

Chemotherapeutika beschädigen in unterschiedlichen Wirkweisen die DNA der Zellen und daraus folgt zellulärer Untergang, Apoptose oder die Unfähigkeit Mitose zu betreiben. Die zytotoxischen Substanzen wirken nicht spezifisch an Tumorzellen, sondern präferieren diese aufgrund deren hoher Mitoseraten. Die Dosierung wird in g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche angegeben (Mair und Couto 2010).

Zytostatika werden je nach Angriffspunkt der DNA in verschiedene Gruppen unterteilt: Alkylanzien übertragen Alkylreste auf die DNA, welches zur Quervernetzung führt und die DNA-Replikation hemmt. Lomustin, Cyclophosphamid und Chlorambucil sind Vertreter dieser Gruppe, welche auch in der Pferdemedizin zum Einsatz kommen. Zu den polyzyklischen Antibiotika, welche sich an die DNA-Doppelhelix anlagern und infolgedessen RNA-, und DNA-Polymerasen sowie die Topoisomerase 2 hemmen, zählt unter anderem Doxorubicin, welches auch in der Behandlung des equinen Lymphoms eine Rolle spielt. Die bisher angeführten Chemotherapeutika-Gruppen wirken phasenunabhängig, hemmen also die DNA-Synthese in jedem Stadium der Replikation. Weiters gibt es auch S-Phasen-spezifische Stoffe, wie Cytosin Arabinosid, und M-Phasen-spezifische Stoffe, wie Vincristin. Die S-Phase stellt die DNA-Synthese-Phase dar und die M-Phase die Mitose-Phase. Vinca-Alkaloide, wie Vincristin, inhibieren die Funktion des Spindelapparates, wodurch keine Mitose stattfinden kann (Meichner et al. 2014).

Zu den phasenunabhängigen Chemotherapeutika zählen weiters Glukokortikoide und Enzyme, wie beispielsweise die L-Asparaginase und Platinderivate, wie Cisplatin.

Cisplatin ist ein Zytostatikum, bei welchem auch die Möglichkeit einer topischen Anwendung besteht. In der Pferdemedizin kam es bereits für die Behandlung von Sarkoiden und kutanen Lymphomen zum Einsatz (Mair und Couto 2010).

Bei der systemischen Chemotherapie werden in den meisten Fällen verschiedene Zytostatika kombiniert. In der Human-, und Kleintiermedizin haben sich bereits bestimmte Protokolle für bestimmte Tumoren etabliert. Auch bei der Behandlung des equinen Lymphoms kamen bereits verschiedene Chemo-Protokolle zum Einsatz. Die meisten beinhalteten verschiedene Kombinationen aus Prednisolon, Vincristin, Cytosin Arabinosid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Chlorambucil und L-Asparaginase (Mair und Couto 2010, Luethy et al. 2019).

Die Ohio-State-University nutzt momentan eine Kombination von Cytosin-Arabinosid und Cyclophosphamid mit zusätzlicher oraler Gabe von Prednisolon zur chemotherapeutischen Behandlung von Lymphompatienten (Fey 2016). Für diese Kombination ist in der Literatur ein erfolgreich behandelter Patient mit mediastinalem Lymphom beschrieben. Es handelte sich hierbei um ein T-Zell reiches B-Zell Lymphom, welches gut auf die Chemotherapie ansprach. Acht Monate nach Beendigung der Chemotherapie war der Patient noch immer gesund und der Tumor in kompletter Remission. Das Pferd erhielt lebenslang Prednisolon oral (Saulez et al. 2004).

Bei kutanen Lymphomen können Behandlungsversuche mit systemischer Chemotherapie versucht werden. Lomustin brachte in Kombination mit Prednisolon und chirurgischer Tumorexzision Erfolg bei einem zwölfjährigem Wallach mit kutanem Lymphom (Doyle et al. 2013).

Für die chemotherapeutische Behandlung des leukämischen Lymphoms ist nur ein einziger Fall beschrieben, welcher mit Chlorambucil und Prednisolon behandelt wurde, allerdings nicht erfolgreich (Long et al. 2019).

Zu den Nebenwirkungen einer Chemotherapie bei Pferden zählen Knochenmarkssuppression, Alopezie, gastrointestinale Störungen und Hufrehe (Taintor und Schleis 2011). Doxorubicin kann auch zu kardiotoxischen Nebenwirkungen und Hypersensitivitätsreaktionen wie Fieber und Tachykardie führen. Ein Fall wird auch berichtet in dem ein Patient an den Nebenwirkungen von Doxorubicin verstarb (Luethy et al. 2019).

### 2.6.5 Lokale Chemotherapie

Lokale Chemotherapie wird beim Pferd durch die Applikation von Cisplatin durchgeführt und eignet sich nur für die kutane Form des Lymphoms. Das Chemotherapeutikum kann intraläsional nach chirurgischer Exzision des Tumors appliziert werden oder auch direkt in den Tumor injiziert werden (Théon et al. 2007). Diese Methode ist eine erfolgsversprechende Behandlung für diverse kutane Neoplasien beim Pferd und brachte bei 96 % der Patienten mit kutanem Lymphom eine Heilung (Théon et al. 2007).

Cisplatin-haltige biologisch abbaubare Kugeln wurden an Pferden mit kutanen Neoplasien, unter anderem einem Lymphom am Augenlid, getestet. Allerdings metastasierte der Tumor trotz mehrmaliger Applikation und der Patient wurde euthanasiert (Hewes und Sullins 2006).

Für andere Tumorarten zeigten die oben genannten Therapiemethoden allerdings sehr ähnliche Ergebnisse (Hewes und Sullins).

### 2.6.6 Autologe Tumor-Zell-Vakzine

Neben topischer Chemotherapie, Tumorexzision und Hormontherapie wurde eine deutliche Besserung der Symptomatik eines kutanen Lymphoms beim Pferd mit der Applikation autologer Tumor-Zellen erreicht (Gollagher et al. 1993). Diese Vakzine wurde durch Tumorgewebe, welches durch eine Biopsie gewonnen wurde, hergestellt und intramuskulär in Kombination mit niedrig dosiertem Cyclophosphamid (intravenös verabreicht) injiziert. Die zusätzliche Gabe von Cyclophosphamid soll die Immunantwort verstärken. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt, aber es wird angenommen, dass die Aktivität regulatorischer T-Zellen gehemmt wird (Gollagher et al. 1993).

## 2.7 Prognose

Zur Prognose des equinen Lymphoms sind noch nicht viele Daten bekannt. Bekannt ist allerdings, dass die Prognose von vielen verschiedenen Faktoren abhängig ist. Hierbei ist vor allem die Lokalisation des Tumors und das Vorhandensein von Metastasen ein wichtiger Parameter. Mit in Betracht gezogen werden müssen die Dauer der Erkrankung, das Vorhandensein medizinischer Infrastruktur für Pferde und eine gute Patienten-, sowie Besitzer-Compliance (Knottenbelt et al. 2015a)

Die Lokalisation und Größe des Tumors kann die Prognose günstig beeinflussen, wenn dadurch eine totale chirurgische Exzision möglich ist. In einigen Fällen kann diese Therapie kurativ sein (Knottenbelt et al. 2015d, Sellon und Wise 2010).

Zusätzlich kann die Lokalisation des Lymphoms die Prognose beeinflussen, da gewisse anatomische Lokalisationen bessere Prognosen haben, als andere. Wissenschaftlich fundierte Aussagen können aufgrund der geringen Datenanzahl noch nicht getroffen werden, doch die günstigste Prognose hat die kutane Form des Lymphoms (Fey 2016).

Der immunohistochemische Phänotyp des Lymphoms hat auch Einfluss auf die Prognose. Studien vermuten, dass das T-Zell-Lymphom eine schlechtere Prognose hat, als das B-Zell-Lymphom. Allerdings gibt es erst wenige Daten dies bezüglich (Fey 2016).

Allgemein kann jedoch gesagt werden, dass die Prognose nach einer Diagnose mit equinem Lymphom sehr schlecht ist und wenn das Knochenmark bereits betroffen ist, infaust (Taintor 2012, Taintor und Schleis 2011).

### **3 Ziele der Studie und Hypothese**

#### **3.1 Ziel**

Ziel dieser Studie war es die von 2001 bis 2022 an der Pferdeklinik der veterinärmedizinischen Universität vorgestellten Lymphompatienten retrospektiv hinsichtlich ihrer Eignung für eine systemische Chemotherapie zu evaluieren.

Dazu wurden jegliche Daten der Anamnese, klinischen Erstuntersuchungen und Laborergebnisse ausgewertet.

Ein weiteres Ziel der Studie war es, anhand der ausgewerteten Patientendaten eventuelle diagnostische Parameter bzw. Kombinationen von Parametern zu finden, die für eine Lymphomerkkrankung typisch sind. Hierbei versuchten wir sowohl Möglichkeiten zu finden wie das equine Lymphom früher im Krankheitsverlauf als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden kann, als auch die diagnostischen Methoden hinsichtlich ihrer Eignung zur korrekten Diagnosestellung zu analysieren.

#### **3.2 Hypothese**

Die meisten der bisher an der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität mit equinem Lymphom diagnostizierten Patienten wurden aufgrund der unspezifischen Symptome erst sehr spät vorgestellt. Aus diesem Grund wäre der Großteil der Patienten für eine systemische Chemotherapie nicht geeignet gewesen.

## 4 Material und Methodik

Mittels Tierspitalsinformationssystem (TIS) der Veterinärmedizinischen Universität Wien wurden all jene Pferde ermittelt, welche in den Jahren 2001 bis 2022 an der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellt und behandelt wurden und bei welchen nach pathohistologischer Untersuchung ein Lymphom diagnostiziert werden konnte. 30 Pferde entsprachen den Einschlusskriterien und wurden in die Lymphom-Gruppe aufgenommen. Relevante Daten der Anamnese, des Nationales, der Erstuntersuchung, durchgeführter Blut- und weiterführender Laboruntersuchungen sowie die Sektions- und pathohistologischen Befunde wurden tabellarisch in Microsoft Excel<sup>®</sup> erfasst und mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM Company, Version 28.0) ausgewertet.

Anhand der pathologischen Befunde wurden die Lymphome nach der anatomischen Form klassifiziert und jedes Pferd einer der folgenden fünf Gruppen zugeteilt:

1. Alimentäres Lymphom
2. Mediastinales Lymphom
3. Leukämisches Lymphom
4. Kutanes Lymphom
5. Multizentrisches Lymphom

Sofern vorhanden, wurde das immunhistologische Befund vermerkt.

Aufgrund des ähnlichen Krankheitsbildes wurden als Kontrollgruppe mittels Tierspitalsinformationssystem (TIS) der Veterinärmedizinischen Universität Wien 30 per Zufall ausgewählte Pferde ermittelt, welche in den Jahren 2001 bis 2022 an der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellt und behandelt wurden und bei welchen nach der Euthanasie in der Sektion und pathohistologisch Inflammatory Bowel Disease (IBD) diagnostiziert werden konnte. Relevante Daten der Anamnese, des Nationales, der klinischen Erstuntersuchung, durchgeführter Blut- und weiterführender Laboruntersuchungen sowie die Sektions- und pathohistologischen Befunde wurden tabellarisch in Microsoft Excel<sup>®</sup> erfasst und mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM Company, Version 28.0) ausgewertet.

Bei den Befunden der klinischen Untersuchung handelte es sich jeweils um die Erstuntersuchung, welche direkt bei der Vorstellung der Pferde durchgeführt wurde. Die

Befunde wurden mittels „Wiener Propädeutik“ dokumentiert. Diese orientiert sich an der „Klinischen Propädeutik der Haus-, und Nutztiere“ (Baumgartner und Wittek 2018).

Um Auffälligkeiten bezüglich des Geschlechts und der Rasse beurteilen zu können, wurden diese Daten von allen Patienten (22992 Pferde), welche von April 2001 bis Dezember 2022 an der Pferdeklunik der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellt wurden, ungeachtet ihres Vorstellungsgrundes, erhoben, ausgewertet und mit den Daten der beiden oben angeführten Gruppen verglichen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Nationale

#### 5.1.1 Geschlecht

Von den 30 Patienten mit equinem Lymphom wurden 17 männliche, davon drei Hengste und 14 Wallache, und 13 weibliche Pferde vorgestellt. Bei den IBD Patienten handelte es sich um 20 männliche (Zwei Hengste und 18 Wallache) und zehn weibliche Tiere.

Verglichen mit allen an der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellten Patienten gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

Fasst man jedoch die männlichen Patienten zu einer Gruppe zusammen, so zeigt sich, dass der Anteil der männlichen Patienten der IBD-Gruppe gegenüber der Klinik- und Lymphomgruppe signifikant ( $p < 0,05$ ) höher ist.

*Tabelle 1 Geschlechterverteilung in %*

Geschlecht	Klinik	Lymphom	IBD
Stute	43,9	43,3	33,3
Wallach	40,6	46,7	60
Hengst	15,5	10	6,7

#### 5.1.2 Alter

Die Lymphompatienten waren im Durchschnitt 14,2 Jahre alt. Der Median betrug 13,5 Jahre. Das jüngste betroffene Pferd war ein Jahr alt und das älteste 29 Jahre. Das Durchschnittsalter der IBD-Gruppe betrug 13,5 Jahre (1–30 Jahre) und der Median 14 Jahre.

Unterteilt man die Pferde jedoch in Altersgruppen (0–9 Jahre, 10–19 Jahre und 20 Jahre und älter), so unterscheiden sich die Spannweiten der Altersgruppen zwischen Lymphom- und IBD-Patienten dahingehend, als dass in der IBD-Gruppe die meisten Pferde (15/30) in der Gruppe von 10–19 Jahren zu finden waren, während in der Lymphomgruppe mit jeweils 36,7 % mehr Pferde den Gruppen 0–9 Jahre und >19 Jahre zugehörig waren.

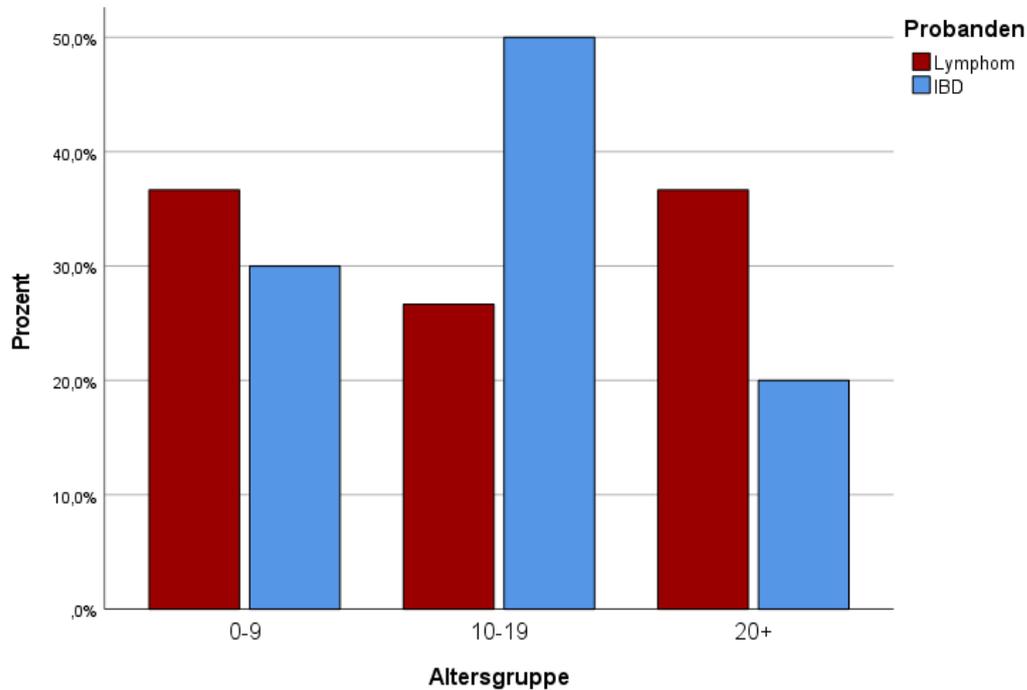


Abbildung 3 Verteilung der Versuchs-, und Kontrollgruppe in Altersgruppen

### 5.1.3 Rasse

Die Rasseverteilung unterschied sich bei den untersuchten Gruppen nicht signifikant von der Gruppe aller an der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellten Pferde.

Bei der Gruppe der Lymphompatienten fand man im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen eine geringere Anzahl an Warmblutpferden, dafür aber mehr Vollblutpferde und Traber. Friesen waren in der IBD Gruppe nicht vertreten, sowie Ponys in der Lymphomgruppe nicht repräsentiert waren. Quarter Horses waren in beiden untersuchten Gruppen nicht vertreten.

Tabelle 2 Rasseverteilung in %

Rasse	Klinik	Lymphom	IBD
Friese	1,6	6,7	0
Haflinger	5,8	10	6,7
Islandpferd	5,7	10	6,7

Pony	6,2	0	10
Traber	7,6	13,3	6,7
Vollblut	5,4	16,7	13,3
Warmblut	44,6	33,3	50

## 5.2 Anamnese

### 5.2.1 Symptome

Vorberichtlich wurden die Pferde der Lymphom- und IBD Gruppe aufgrund folgender Symptome an der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellt, welche auch in der klinischen Erstuntersuchung festgestellt werden konnten.

*Tabelle 3 Häufigkeit der Symptome in Versuchs-, und Kontrollgruppe*

	Kolik	Gewichtsverlust	Durchfall	Fieber	Ödeme	Lymphknoten- schwellung	Appetit vermindert	Appetit fehlend
Lymphom	11	22	7	11	13	8	13	7
IBD	20	13	7	2	0	3	11	8

Zu den häufigsten Vorstellungsgründen der Lymphompatienten zählten Gewichtsverlust (22), Kolik (11), Fieber (11) und Ödeme (13). Des weiteren wurden Durchfall, Anämie, Leistungsintoleranz, Schwellung der oberen Halsgegend, Schwellung im Bereich des Auges, vermehrter Speichelfluss, Atemwegsprobleme, Lahmheit, Kreislaufprobleme und Ataxie angeführt.

Im Vergleich mit der IBD Gruppe konnte festgestellt werden, dass Lymphompatienten signifikant häufiger unter Gewichtsverlust litten, während IBD-Patienten signifikant häufiger mit „Kolik“ vorgestellt wurden. Fieber trat statistisch signifikant häufiger bei Lymphompatienten auf.

Ödeme an Unterbauch oder Extremitäten waren ausschließlich bei den Lymphompatienten zu finden.

Lymphknotenschwellungen konnten mit 26,7 % der vorgestellten Pferde bei den Lymphompatienten häufiger beobachtet werden.

Der Lymphompatient, welcher keine der oben genannten Symptome vorberichtlich aufwies, wurde im Rahmen einer Augenuntersuchung vorgestellt und es konnte aufgrund der auffälligen Blutbefunde ein Lymphomverdacht ausgesprochen werden.

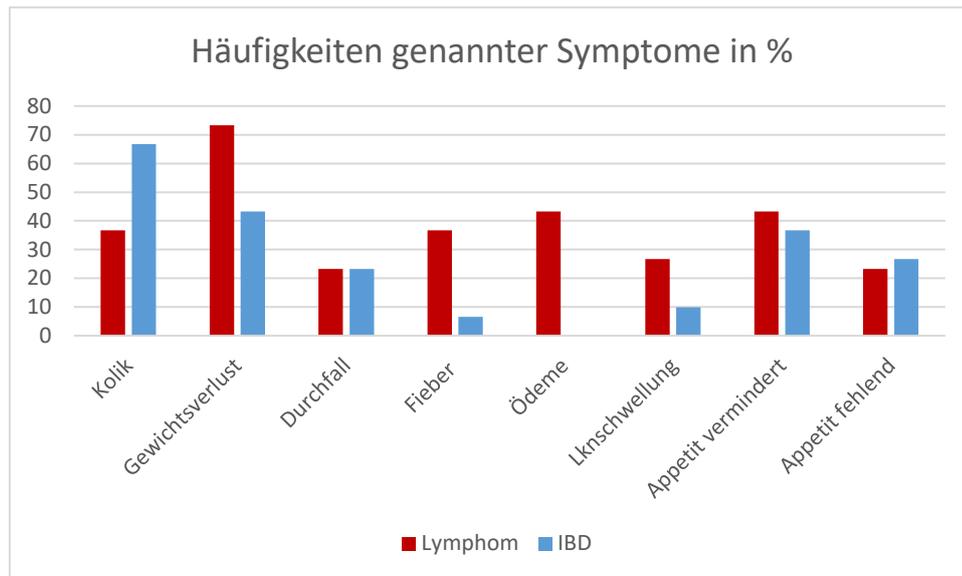


Abbildung 4 Häufigkeiten der genannten Symptome in %

Da es sich sowohl bei IBD-, also auch bei Lymphompatienten um Symptomkomplexe handelt, zeigten die meisten Patienten mehrere Kombinationen an Symptomen.

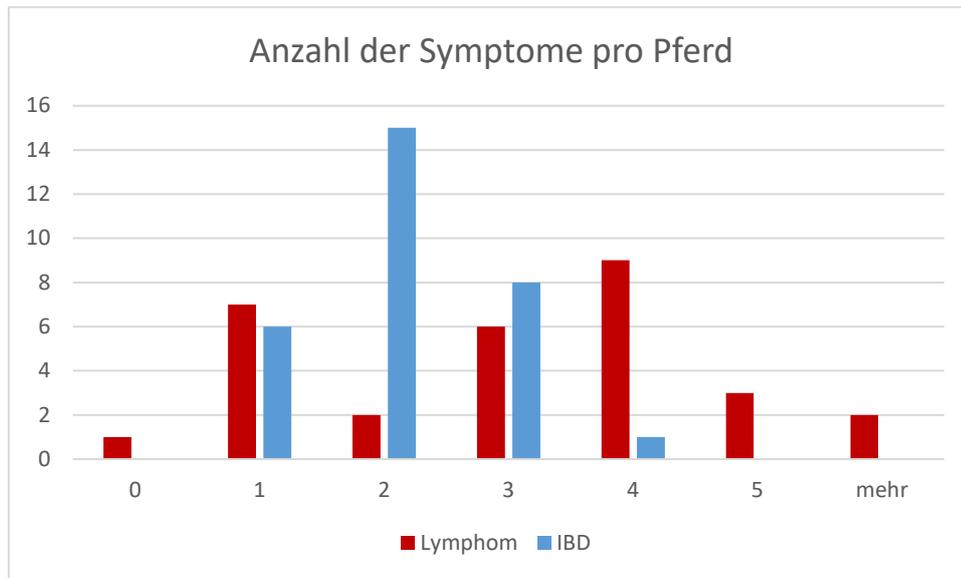


Abbildung 5 Anzahl der Symptome pro Pferd

Bei den Lymphompatienten wurden am häufigsten neben Gewichtsverlust alleine auch Kombinationen von Gewichtsverlust mit Fieber oder Ödemen genannt, welche signifikant korrelierten.

Statistisch signifikant korrelierten auch Durchfall mit fehlendem Appetit und Lymphknotenschwellung mit Fieber.

Bei den IBD Patienten zeigten Kolik und Gewichtsverlust eine signifikant negative Korrelation. Pferde, welche mit Kolik vorgestellt wurden, hatten signifikant seltener Gewichtsverlust.

### 5.2.2 Dauer der Symptome zum Zeitpunkt der Vorstellung

Die Symptome bestanden zum Zeitpunkt des Vorstellungsgrundes durchschnittlich seit 4,5 Wochen. Die Spannweite betrug 16 Stunden bis 16 Wochen und der Medianwert vier Wochen. Die beiden Patienten, deren Symptome schon seit 16 Wochen bestanden, litten an Ödemen oder chronischer Abmagerung. Zu den akuten Symptomen, welche weniger als einen Tag bestanden, zählten Kolik und Festliegen. Bei den IBD-Patienten lag die Spannweite der Dauer der Symptome zum Zeitpunkt der Vorstellung noch weiter auseinander. Die kürzeste Dauer der Symptome lag bei 1,5 Stunden und die längste bei 1,5 Jahren. Im Durchschnitt bestanden die Symptome zum Vorstellungszeitpunkt der IBD-Patienten seit 5,3 Wochen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist signifikant, wobei die Symptome bei den

Lymphompatienten zum Zeitpunkt der Untersuchung schon länger bestanden, als jene der Kontrollgruppe.

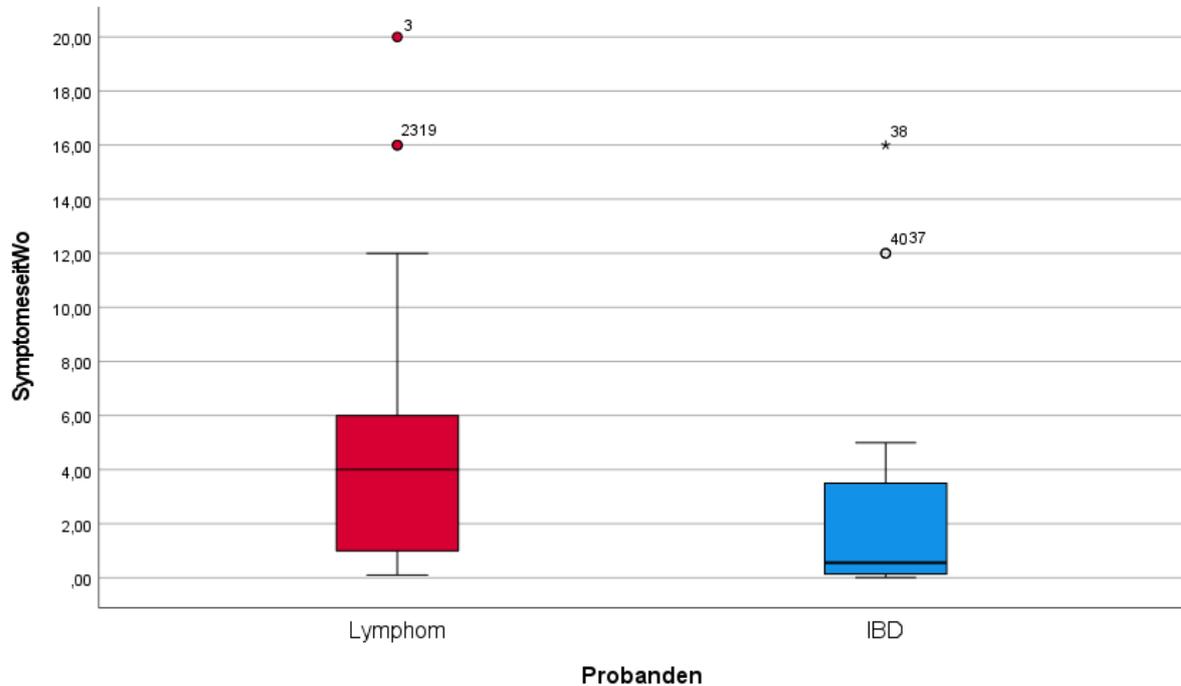


Abbildung 6 Symptome seit Zeitpunkt der Vorstellung in Wochen

### 5.3 Klinische Untersuchung

Im folgenden Kapitel werden die relevanten Ergebnisse der klinischen Untersuchung angeführt.

#### 5.3.1 Allgemeinverhalten

Ein geringgradig vermindertes Allgemeinverhalten konnte bei 11/30 Lymphompatienten festgestellt werden, während vier Patienten ein geringgradig gesteigertes Allgemeinverhalten zeigten. Ein Patient wies ein hochgradig gesteigertes Allgemeinverhalten aufgrund hochgradiger Atemnot auf.

### 5.3.2 Ernährungszustand

Der Ernährungszustand der Pferde wurde in sechs Gruppen unterteilt: kachektisch, mindergut, mittelgut, gut (physiologisch), sehr gut und adipös. Der Großteil der Lymphompatienten (21 von 30 Pferden) wurden mit einem mittelgut bis kachektischen Ernährungszustand diagnostiziert, während nur vier dieser Patienten einen physiologischen Ernährungszustand zeigten. Unter den Lymphompatienten fanden sich zwei Pferde mit sehr gutem Ernährungszustand und ein adipöses Tier.

Der unter den IBD-Patienten am häufigsten (bei 12/30 Patienten) vorgefundene Ernährungszustand war „gut“. Außerdem waren in der Kontrollgruppe keine adipösen Tiere oder Tiere mit sehr gutem Ernährungszustand vertreten. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht festgestellt werden. Mittelgut bis kachektische Ernährungszustände korrelierten mit Appetitmangel und Gewichtsverlust.

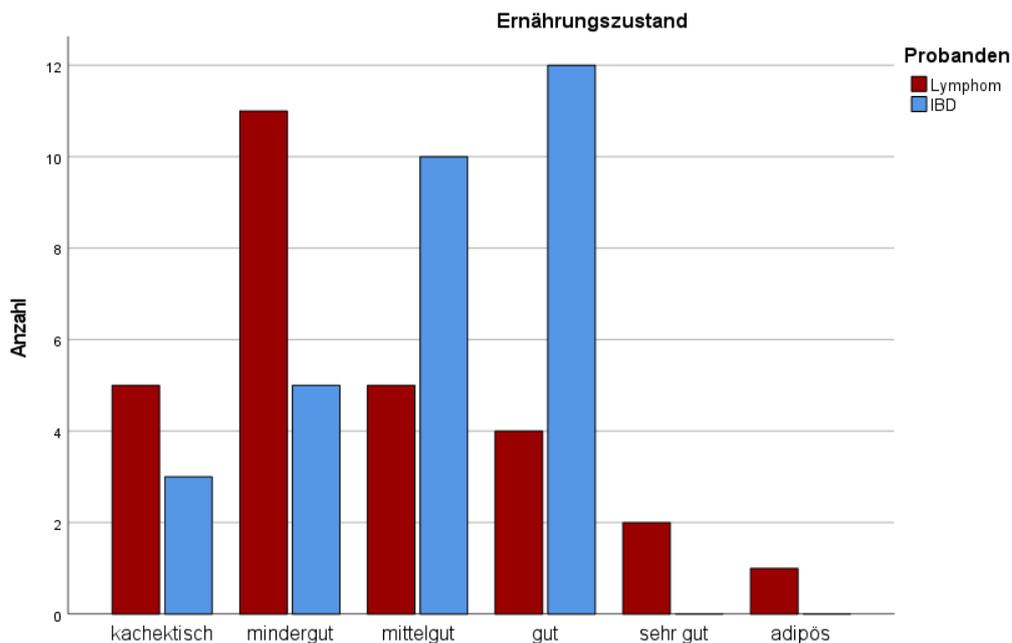


Abbildung 7 Ernährungszustand im Vergleich

### 5.3.3 Hautelastizität

Bei den Lymphompatienten wurde bei 28 der 30 Pferde ein Befund zur Hautelastizität erhoben. Hierbei zeigten sechs Patienten keine Auffälligkeiten, während 14 eine geringgradig verminderte Hautelastizität aufwiesen und fünf Patienten eine mittelgradig verminderte. Bei drei Patienten konnte eine hochgradig verminderte Hautelastizität festgestellt werden. Es zeigte sich zur Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied. Eine verminderte Hautelastizität korreliert mit der Länge der kapillären Rückfüllzeit. In der Kontrollgruppe ist diese Korrelation hochsignifikant.

### 5.3.4 Schleimhautfarbe

Die Farbe der Kopfschleimhäute war bei sechs Lymphompatienten unauffällig. Gerötete Schleimhäute konnten bei 16 Pferden diagnostiziert werden, davon zwölf Patienten mit geringgradig geröteten Kopfschleimhäuten und vier mit mittelgradig geröteten. Sieben Patienten zeigten anämische Schleimhäute, was bei zwei Pferden als mittelgradige Veränderung eingestuft wurde und bei fünf als geringgradige Abweichung.

Verglichen mit den IBD-Patienten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

### 5.3.5 Kapilläre Rückfüllzeit

Bei den Lymphompatienten konnte eine mittlere kapilläre Rückfüllzeit von 2,93 s beobachtet werden. Der Maximalwert lag bei 5 s. Dieser Wert konnte bei einem Patienten festgestellt werden. Es lagen keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe vor. Die kapilläre Rückfüllzeit korreliert mit der Höhe der Herzfrequenz, sowie dem Fibrinogenwert im Blut und dem spezifischen Gewicht im Punktat.

### 5.3.6 Pulsfrequenz

Die durchschnittliche Pulsfrequenz der Lymphompatienten lag bei 62 Schlägen pro Minute, während die Frequenz bei den IBD-Patienten bei 52 Schlägen pro Minute lag. Die durchschnittliche Pulsfrequenz bei Lymphompatienten war statistisch signifikant höher ( $p < 0,05$ ), als jene bei IBD-Patienten. 36 % der Lymphompatienten zeigten eine deutliche Tachykardie (Herzfrequenz  $> 60$  Schläge/min).

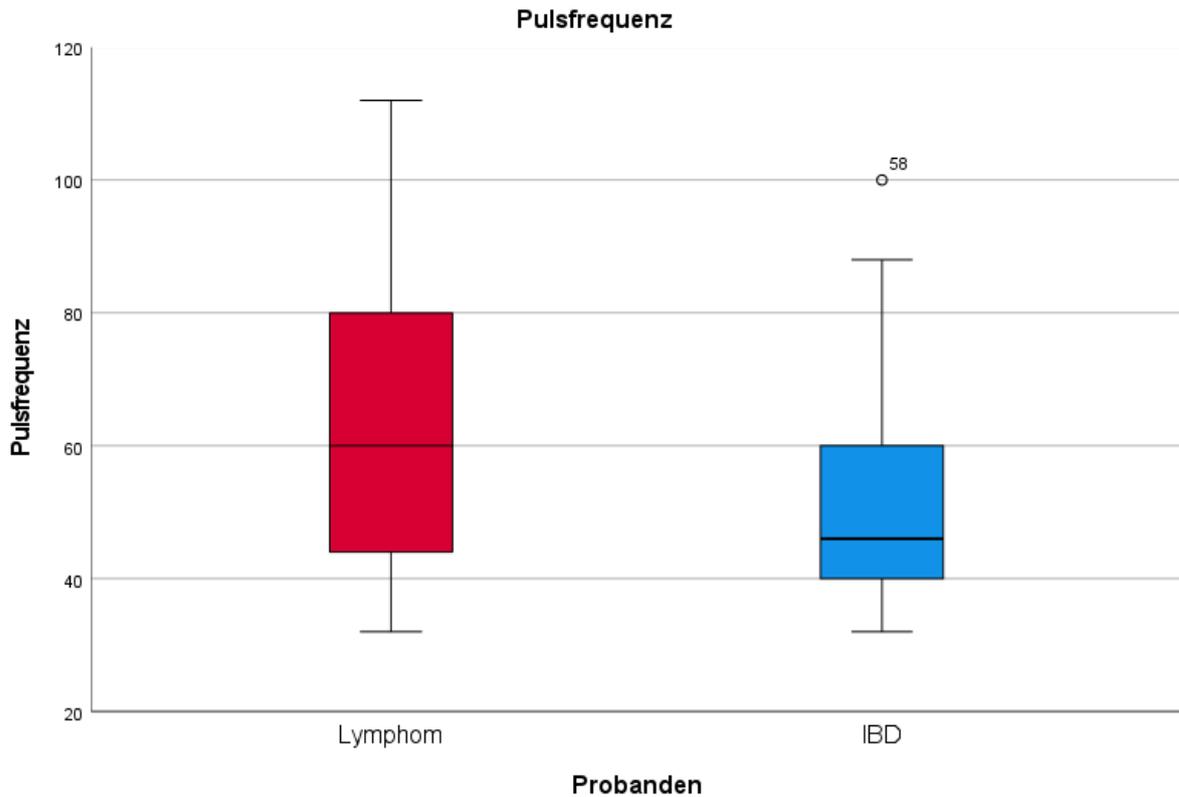


Abbildung 8 Pulsfrequenz in Schlägen pro Minute bei Lymphom-, und IBD-Patienten

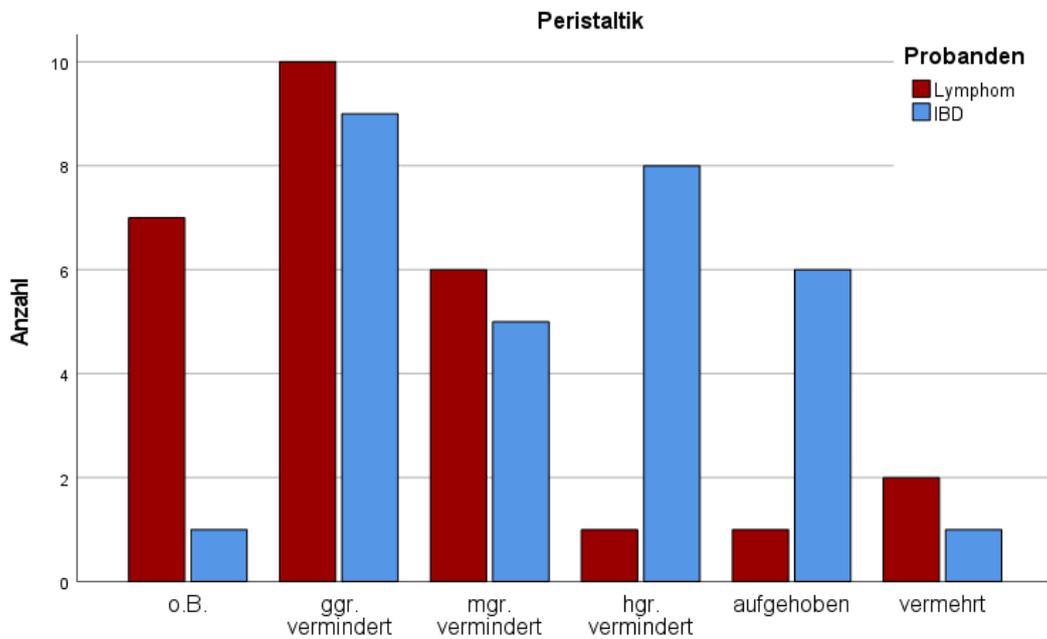
### 5.3.7 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz der Lymphompatienten war statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe und zeigte eine Spannweite von 9–100 Atemzügen pro Minute mit einem Durchschnittswert von 26 Atemzügen pro Minute. Pferde mit IBD zeigten mit 12–50 Atemzügen pro Minute eine geringere Spannweite der Atemfrequenz, bei welcher der Mittelwert 18 Atemzüge pro Minute betrug.

### 5.3.8 Auskultation des Abdomens

Bei der Auskultation des Abdomens konnten folgende Befunde nach „Wiener Propädeutik“ erhoben werden: Auskultation des Abdomens ohne Besonderheit, geringgradig/mittelgradig/hochgradig verminderte Peristaltik, aufgehobene Peristaltik und vermehrtes Vorhandensein von Darmgeräuschen. „Geringgradig verminderte Peristaltik“ war in beiden Gruppen der am häufigsten diagnostizierte Befund. Ein hochgradig vermindertes Vorhandensein von Darmgeräuschen konnte lediglich bei einem Pferd mit equinem Lymphom

festgestellt werden, jedoch bei acht Tieren der Kontrollgruppe. Aufgehobene Peristaltik waren in der IBD-Gruppe ebenfalls häufiger zu finden. Von den 30 IBD-Patienten zeigten sechs ein vollständiges Fehlen von Darmgeräuschen. Die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen waren signifikant.



*Abbildung 9 Ergebnisse der abdominalen Auskultation*

### 5.3.9 Innere Körpertemperatur

Die durchschnittliche innere Körpertemperatur zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten mit equinem Lymphom betrug 38,0 °C mit einer Spannweite von 36,7 °C–38,8 °C. Die Kontrollgruppe zeigte eine durchschnittliche innere Körpertemperatur von 37,8 °C (Spannweite 36,0 °C–39,5 °C).

## 5.4 Laborbefunde

Bei 23 Lymphompatienten und 27 IBD-Patienten wurde im Rahmen der diagnostischen Aufarbeitung Blut für eine Blutuntersuchung gewonnen.

### 5.4.1 Hämatologie

Bei neun Lymphompatienten konnte eine Anämie festgestellt werden (41 %). Der durchschnittliche Hämatokritwert lag bei 33 % und die durchschnittliche Erythrozytenanzahl bei  $7,8 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ . Pferde, welche an IBD erkrankten, zeigten einen durchschnittlichen Hämatokritwert von 37 % und eine mittlere Erythrozytenzahl von  $8,2 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ .

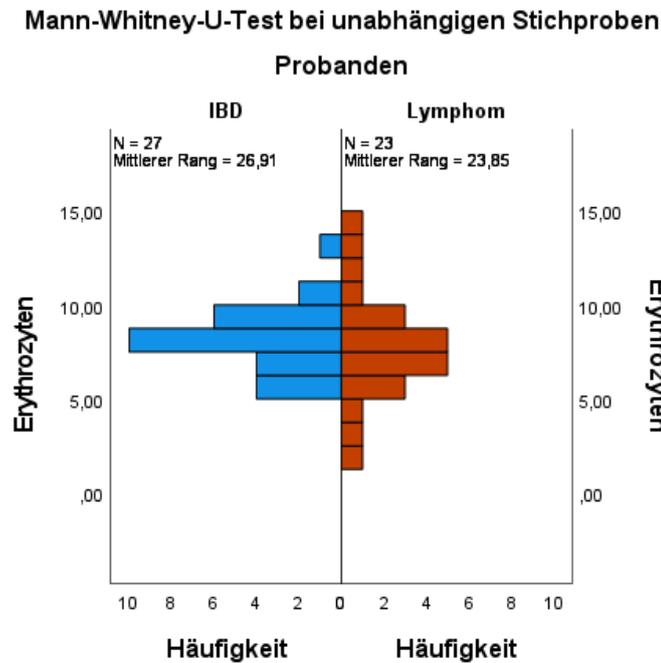


Abbildung 10 Häufigkeit der unterschiedlichen Erythrozytenwerte der Versuchs-, und Kontrollgruppe

Leukozytosen konnten bei 9 Pferden mit Lymphomen (41 %) beobachtet werden und Leukopenien bei 3 Patienten (14 %). Der mittlere Leukozytenwert lag bei  $14545/\mu\text{l}$  mit einer Spannweite von  $4320\text{--}80150$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$ . In Abb. 11 werden die Leukozytenanzahl beider Gruppen graphisch dargestellt. Zur besseren Anschaulichkeit der Daten sind die Leukozytenanzahlen  $>15500/\mu\text{l}$  nicht abgebildet. Das betrifft drei Patienten mit equinem

Lymphom, deren Leukozytenwerte bei 42080/ $\mu\text{l}$ , 46920/ $\mu\text{l}$  und 80150/ $\mu\text{l}$  lagen. Damit zeigte die Lymphomgruppe eine statistisch signifikant höhere Leukozytenanzahl, als die Kontrollgruppe, bei welcher der Durchschnittswert bei 7287 Leukozyten/ $\mu\text{l}$  lag (Spannbreite: 1770–16690 Leukozyten/ $\mu\text{l}$ ).

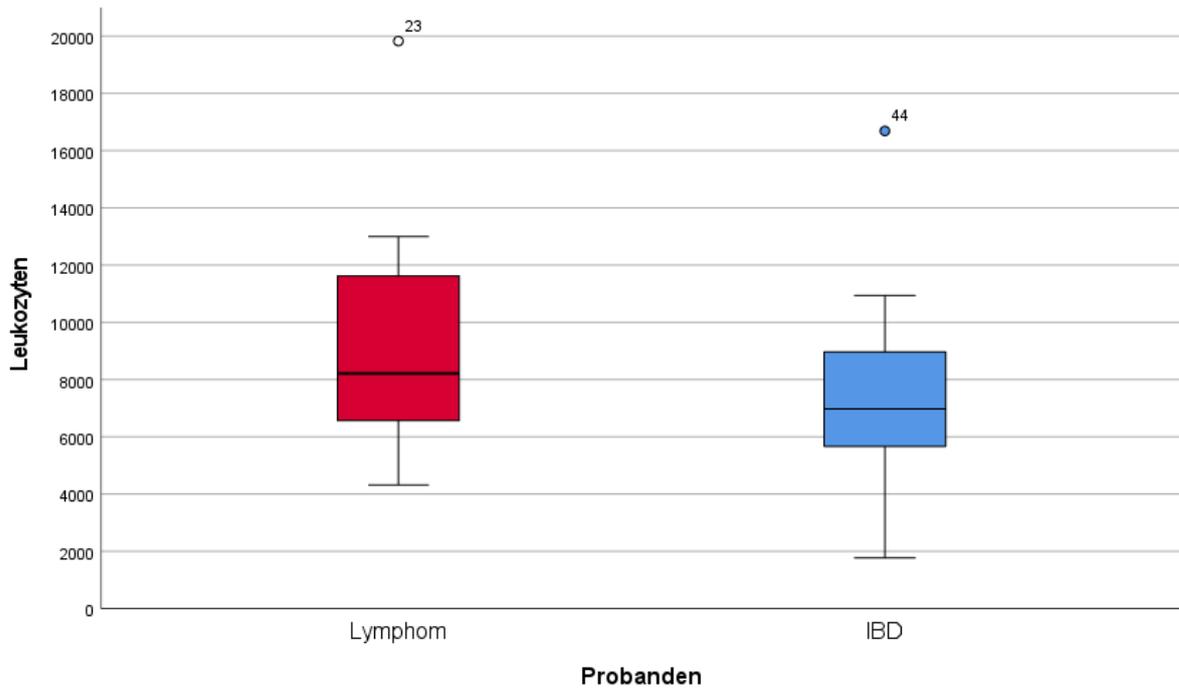


Abbildung 11 Leukozytenanzahl ohne Ausreißer

Im Differentialblutbild zeigten Lymphompatienten durchschnittliche Zahlen von stabkernigen neutrophilen Granulozyten von 33,33/ $\mu\text{l}$  und segmentkernigen neutrophilen Granulozyten von 5477/ $\mu\text{l}$ . Sechs Patienten zeigten eine Neutropenie und sechs eine Neutrophilie (jeweils 27 %). In der Kontrollgruppe konnte eine mittlere Anzahl von stabkernigen neutrophilen Granulozyten von 0,04/ $\mu\text{l}$  und eine von segmentkernigen neutrophilen Granulozyten von 4994/ $\mu\text{l}$  beobachtet werden.

Eosinophile Granulozyten lagen in der Lymphomgruppe durchschnittlich bei 108/ $\mu\text{l}$  und Basophile bei 64/ $\mu\text{l}$ . In der Kontrollgruppe lagen die Mittelwerte der Eosinophilen und Basophilen Granulozyten bei 91/ $\mu\text{l}$  und 44/ $\mu\text{l}$ .

Bei zwei Pferden mit equinem Lymphom konnte eine Lymphozytose (9 %) und bei vier Pferden eine Lymphopenie (18 %) beobachtet werden. Der durchschnittliche Lymphozytenwert lag in

dieser Gruppe bei 5235/ $\mu$ l mit einer Minimalanzahl von 763 Lymphozyten/ $\mu$ l und einem Maximalwert von 38380 Lymphozyten/ $\mu$ l. IBD-Patienten zeigten einen durchschnittlichen Lymphozytenwert von 1807/ $\mu$ l. Der Unterschied erwies sich nicht als statistisch signifikant.

Eine Monozytose konnte bei zwölf Lymphompatienten (60 %) beobachtet werden. Der Mittelwert der Monozytenanzahl lag bei 2562/ $\mu$ l (32/ $\mu$ l–36450/ $\mu$ l). Der Medianwert lag bei 597,5/ $\mu$ l. Die durchschnittliche Monozytenanzahl lag in der Kontrollgruppe bei 322/ $\mu$ l. Der Unterschied in der Monozytenanzahl der beiden Gruppen war statistisch signifikant und ist in Abb. 12 veranschaulicht. Die Monozytenanzahl der zwei Lymphompatienten, welche über 2000/ $\mu$ l liegt, sind nicht abgebildet. Der Monozytenwert dieser Patienten lag bei 3910/ $\mu$ l und 36450/ $\mu$ l.

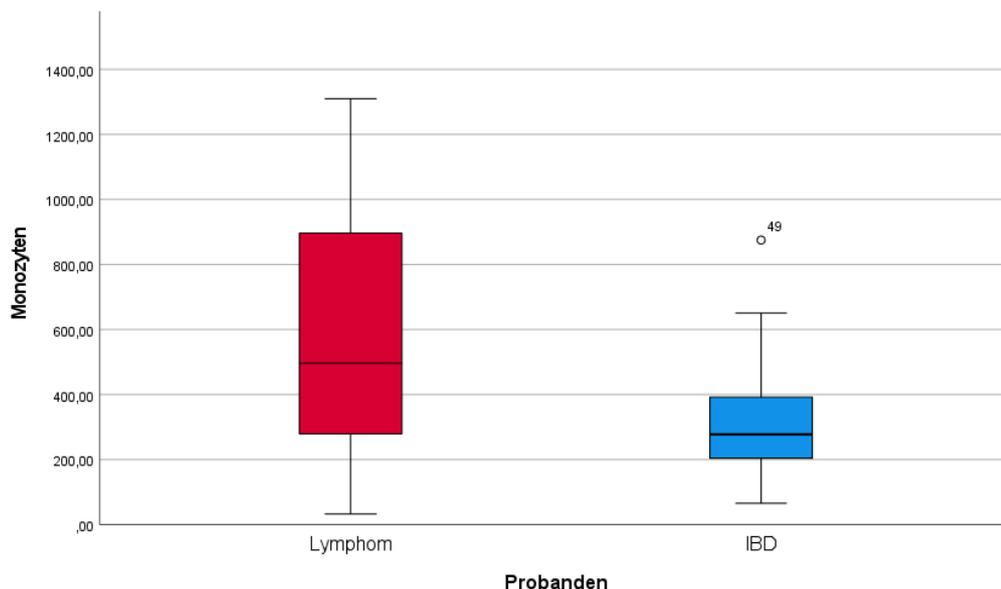


Abbildung 12 Monozytenanzahl von Versuchs-, und Kontrollgruppe ohne Ausreißer

#### 5.4.2 Blutchemie

Weitere bei einer Großzahl der Patienten untersuchten Blutparameter waren Totalprotein, Albumin, Fibrinogen und Serum Amyloid A (SAA). Eine Hyperproteinämie konnte bei neun (36 %) der Lymphompatienten und eine Hypoproteinämie bei vier (16 %) festgestellt werden. Der durchschnittliche Totalproteingehalt lag bei 6,6 g/dl und in der Kontrollgruppe bei 6,1 g/dl. Der mittlere Albuminwert betrug 2,9 g/dl bei Lymphompatienten und 2,4 g/dl bei Pferden mit IBD. Weiters zeigten die Patienten mit equinem Lymphom einen mittleren Fibrinogenwert von

299,8 mg/dl und einen durchschnittlichen SAA-Wert von 1665 mg/L. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei diesen Werten festgestellt werden. Die Höhe des SAA-Werts zeigte in der Kontrollgruppe eine signifikante Korrelation mit dem Wert des spezifischen Gewichtes aus dem Punktat. Pferde mit erhöhtem SAA-Wert hatten auch entsprechend hohe Werte beim spezifischen Gewicht in den Abdominal- oder Thoraxpunktaten.

Calciumwerte wurden an verschiedenen Laborgeräten gemessen und konnten daher nicht ausgewertet werden.

#### 5.4.3 Serumelektrophorese

Bei sechs der 30 Lymphompatienten wurde eine Serumelektrophorese durchgeführt. Die am häufigsten veränderte Fraktion waren die  $\beta$ 2-Globuline, welche bei zwei Patienten erhöht und bei zwei Patienten vermindert waren. Bei drei der sechs Patienten war die  $\gamma$ -Globulin-Fraktion erhöht.

*Tabelle 4 Absolutanzahl der Globulinfraktionen der einzelnen Patienten in g/L*

Patient	$\alpha$ 1-Globuline (0,2-0,5)	$\alpha$ 2-Globuline (0,3-1,1)	$\beta$ 1-Globuline (0,7-1,3)	$\beta$ 2-Globuline (0,6-1,5)	$\gamma$ -Globuline (0,4-0,9)
1	0,2	1	0,8	3,1	0,9
2	0,4	1,5	0,9	2,3	2,4
3	0,3	0,6	0,5	0,6	0,7
4	0,3	0,8	0,9	0,6	1
5	1,5	0,8	1,6	0	3,4
6	0,2	0,4	0,5	0,4	0,4

#### 5.4.4 Punktat

Bei 17 der 30 Lymphompatienten wurde eine Bauch- beziehungsweise Thoraxpunktion durchgeführt. Im gewonnenen Punktat wurden Totalproteingehalt und bei zehn Patienten das spezifische Gewicht untersucht. Die Mittelwerte lagen bei 2,4 g/dl Totalprotein und 1021 mg/ml beim spezifischen Gewicht. Der Unterschied zu den Punktatwerten in der Kontrollgruppe (bei 20 von 30 IBD-Patienten wurde eine Bauchpunktion durchgeführt) war statistisch nicht signifikant. Der durchschnittliche Totalproteingehalt in der Kontrollgruppe lag bei 1,5 g/dl und der des spezifischen Gewichtes bei 1016 mg/ml.

## 5.5 Pathologie

Mit 43,3 % der Patienten, ist das multizentrische Lymphom das am häufigsten vertretene, wie in Abb. 13 veranschaulicht. Gefolgt von der alimentären Form, dem mediastinalen, dem leukämischen und dem solitären Lymphom. Am seltensten konnten wir die kutane Form diagnostizieren. Hierbei war nur ein Patient betroffen. Die solitären Tumoren befanden sich bei einem Patienten im ventralen Nasengang und bei einem anderen im subepiduralen Fettgewebe.

Pro Patient waren ein bis sechs anatomische Strukturen betroffen, wobei die Brusthöhle in ihrer Gesamtheit als eine Struktur vereinfacht wurde. Neben der Brusthöhle zählten Dünndarm, Dickdarm, Blinddarm, Leber, Lymphknoten und das Auge zu den am häufigsten betroffenen Organen. In Abb. 14 zeigt sich wie häufig diese Strukturen prozentual betroffen waren. Mit 10/30 Patienten (33,33 %) waren zwei betroffene anatomische Strukturen die am häufigsten vertretene Anzahl.

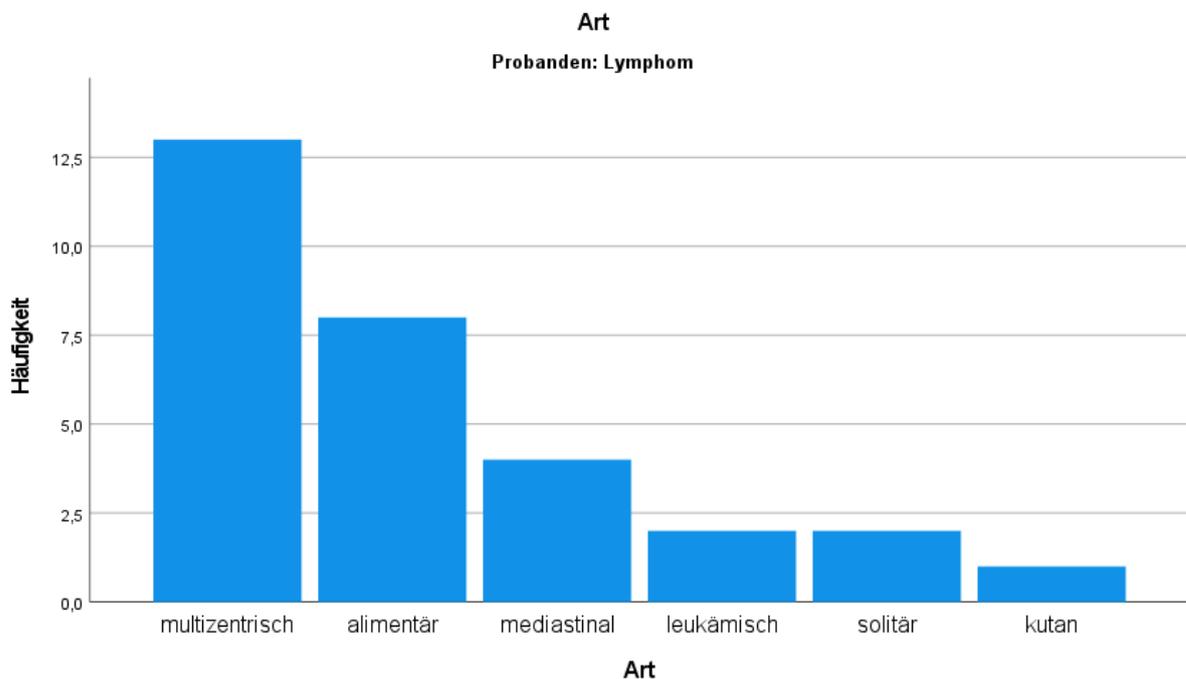


Abbildung 13 Art des Lymphoms nach Häufigkeit

Weitere betroffene Strukturen waren das Knochenmark, die Milz, die Nieren, der Magen, das Gehirn, der *Nervus ischiadicus* und die Haut.

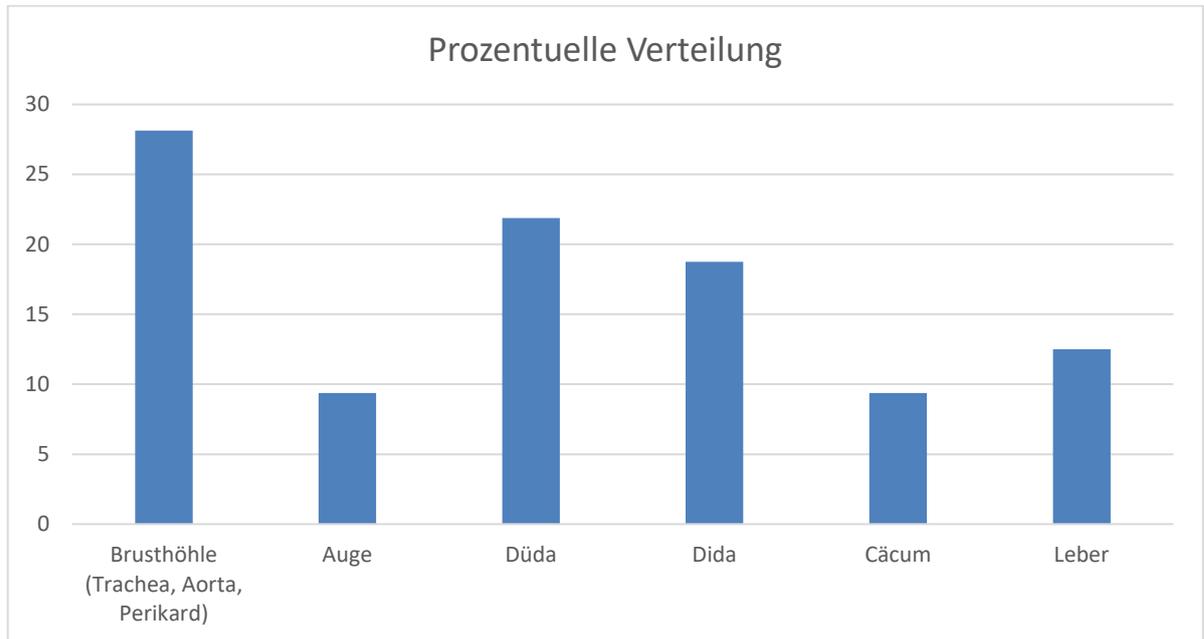


Abbildung 14 Häufigkeiten der Lokalisationen in %

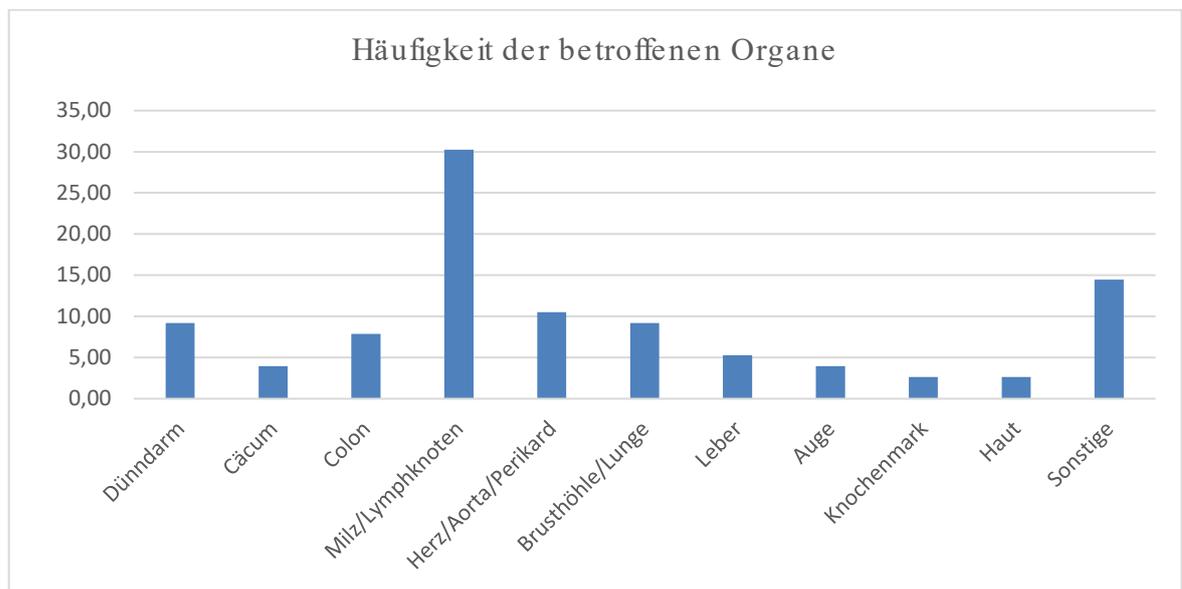


Abbildung 15 Häufigkeit der betroffenen Organe

## 6 Diskussion

Das equine Lymphom ist eine maligne Neoplasie, welche etwa 1,3 %-2,8 % aller Tumoren beim Pferd ausmacht (Taintor und Schleis 2011). Zusätzlich handelt es sich um die bei Pferden am häufigsten auftretende Tumorart hämatopoetischer Genese (Taintor und Schleis 2011).

Mittels TIS wurden die Daten jener 30 Pferde erhoben, welche in den Jahren 2001 bis 2022 an der Pferdeklunik der Veterinärmedizinischen Universität Wien pathohistologisch mit einem Lymphom diagnostiziert wurden. Es handelt sich dabei um 0,0012 % der in diesem Zeitraum an der Pferdeklunik der Veterinärmedizinischen Universität Wien behandelten Patienten. Diese Prävalenz liegt geringgradig unter den von Taintor und Schleis (2011) beschriebenen 0,002–0,5 %. Diese 0,0012 % betreffen allerdings nur die Pferde mit abgesicherter Diagnose. Es gab über den genannten Zeitraum jedoch einige weitere Patienten mit starkem Verdacht auf eine Lymphomerkkrankung, bei denen eine Absicherung der Diagnose jedoch nicht möglich war. Wie bereits beschrieben kann sich das Stellen der richtigen Diagnose bei Lymphomen äußerst schwierig gestalten.

Geschlechts-, Alter-, oder Rasseprädispositionen wurden in der Literatur bislang noch nicht festgestellt und konnten auch in dieser Studie nicht nachgewiesen werden (Taintor und Schleis 2011). In der vorliegenden Studie gab es keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen der Grundpopulation der an der Klinik vorgestellten Patienten, der Lymphomgruppe und den als Kontrollgruppe fungierenden IBD-Patienten. Fasst man jedoch die männlichen Tiere zusammen, so findet man in der IBD-Gruppe mit 66,7 % signifikant mehr männliche Tiere.

Munoz et al. (2009) beschreiben ein vermehrtes Auftreten von equinen Lymphomen bei Pferden im Alter von vier bis zehn Jahren. Mit den Daten dieser Studie konnte zwar keine Altersprädisposition festgestellt werden, jedoch konnte beobachtet werden, dass die Altersverteilung der Lymphomgruppe sich deutlich von der der Kontrollgruppe unterscheidet.

IBD-Patienten wurden größtenteils im Alter von 10–19 Jahren vorgestellt (50 %), während Pferde, welche an einem Lymphom litten, vermehrt im Alter von 0–9 Jahren oder ab einem Alter von 20 Jahren erkrankten (jeweils 36,7 %). Diese Feststellung deckt sich zu einem gewissen Grad mit den Feststellungen von Munoz et al. (2009), welche Lymphome vor allem bei Patienten im Alter von 4–10 Jahren beobachten konnten.

Eine Rasseprädisposition konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden, doch befanden sich unter den Lymphompatienten mehr Vollblüter und Traber in Relation zu der IBD-Gruppe und dem Gesamtklinikklientel. Unter den in dieser Studie inkludierten 30 Patienten befanden sich drei Friesen, welche in der Kontrollgruppe gar nicht vertreten waren.

Die Verdachtsdiagnose „equines Lymphom“ zu äußern kann sich häufig schwierig gestalten, da die Krankheit nicht nur selten ist, sondern auch die klinischen Symptome sehr unspezifisch sind. In der Literatur werden periphere Lymphknotenschwellung, Ödeme, Gewichtsverlust und wiederkehrendes Fieber häufig als Hauptsymptome, bzw. Vorstellungsgrund, genannt (Taintor und Schleis 2011). Knottenbelt et al. (2015b) berichten auch von Durchfall als wichtiges Symptom bei der alimentären Form des Lymphoms. Bei von chronischem Durchfall betroffenen Pferden, soll es sich bei 10–45 % der Patienten um eine Lymphomerkkrankung handeln.

Anamnestisch wurde in der vorliegenden Studie bei 22 der 30 Patienten (73 %) Gewichtsverlust genannt und dieser war damit das am häufigsten vertretene klinische Symptom. Er trat auch signifikant häufiger unter den Lymphompatienten auf als in der Kontrollgruppe. Ödeme, vor allem an Unterbrust und Unterbauch, betrafen 13 der 30 Patienten (43 %) und waren ausschließlich in der Lymphomgruppe zu finden. Ödeme konnten bei den IBD-Patienten bei keinem einzigen beobachtet werden. Diese Resultate bestärken, dass beim Auftreten von Ödemen, vor allem an Unterbrust und Unterbauch, auch an die Möglichkeit eines equinen Lymphoms gedacht werden sollte, insbesondere in Kombination mit Gewichtsverlust.

Signifikant häufiger in der Lymphomgruppe konnte auch Fieber festgestellt werden, welches 11/30 Patienten (37 %) betraf und somit zu den am häufigsten auftretenden Symptomen zählte. Die Schwellung peripherer Lymphknoten konnte ebenfalls häufiger unter den Lymphompatienten beobachtet werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den in der Literatur beschriebenen häufigsten Symptomen (Taintor 2012, Durham et al. 2013).

Kolik war ein ebenfalls häufig vertretener Vorstellungsgrund und betraf 11/30 Lymphompatienten (37 %), war jedoch signifikant häufiger in der IBD-Gruppe (67%) anzutreffen. Gerade bei wiederkehrenden Koliken ohne ersichtliche Ursache sollte an eine eventuell vorhandene intestinale Neoplasie gedacht werden. In einer Studie, welche 58 Pferde mit wiederkehrenden Koliksymptomen untersuchte, konnte bei sechs Pferden ein Lymphom diagnostiziert werden. Dies war nach der spastischen Kolik gemeinsam mit der thrombotisch-embolischen Kolik die zweithäufigste Diagnose (Hillyer und Mair 1997). Hierbei ist auch wichtig

zu erwähnen, dass in dieser Studie auch Lymphompatienten mit Koliksymptomen vorgestellt wurden, bei welchen in weiterer Folge ein mediastinales Lymphom diagnostiziert wurde und die keine gastrointestinalen Veränderungen aufwiesen.

Ein weiteres gastrointestinales Symptom, mit welchem sieben unserer Patienten vorgestellt wurden, ist Diarrhoe. Genauso häufig konnte es auch in der Kontrollgruppe beobachtet werden. Diarrhoe in Zusammenhang mit der alimentären Form des Lymphoms beim Pferd wurde in der Literatur bereits beschrieben (Sanz et al. 2010). In diesem Fall ging es mit Gewichtsverlust und einer Hypoproteinämie einher, wie es auch häufig bei IBD-Patienten beschrieben wird. Die korrekte Diagnose konnte erst nach der Euthanasie bei der pathohistologischen Untersuchung gestellt werden (Sanz et al. 2010).

Lymphome können sich beim Pferd auch (peri-)okulär manifestieren. In diesen Fällen kann häufig Augenausfluss, Nickhautschwellung, Uveitis und in schweren Fällen Exophthalmus beobachtet werden (Taintor und Schleis 2011, Miglio et al. 2019). In der vorliegenden Studie wurden drei Patienten aufgrund einer Augenproblematik vorgestellt. Einer dieser Patienten wurde wegen eines starken Leukämieverdachts, welcher sich durch die Blutuntersuchung ergab, euthanasiert. Bei der pathologischen Untersuchung wurde ein Lymphom diagnostiziert, welches bereits ins Knochenmark gestreut hatte. Sämtliche Strukturen im Auge, darunter Hornhaut, vordere Augenkammer, Lidbindehäute, Iris, Retina und *Nervus opticus* waren von Tumorzellen infiltriert.

Ein weiterer Patient litt an einem Auge schon längere Zeit an einer *Phtisis bulbi* und begann nun auch am kontralateralen Auge fraglich zu erblinden. Klinisch zeigte sich eine Trübung der Hornhaut. Zusätzlich präsentierte sich der Patient mit eitrigem Nasenausfluss. Bei der Autopsie wurde ein Lymphom in der linken *Concha nasalis ventralis* festgestellt. Die Augen zeigten Veränderungen entsprechend einer chronisch rezidivierenden Uveitis, welche vermutlich nicht lymphom-assoziiert waren. Es gibt bereits einen Fallbericht aus Japan von einem Pferd mit nasalem Lymphom, welches wegen Erblinden und Nasenausfluss vorstellig wurde (Sano et al. 2017).

Der dritte Patient, welcher mit Augenproblemen vorstellig wurde, erkrankte zusätzlich an Gewichtsverlust, Fieber, Durchfall und Polyurie sowie Polydipsie. Die pathologische Untersuchung ergab eine diffuse Infiltration der Uvea und Retina mit lymphoiden Rundzellen. Außerdem wurde ein Lymphom gefunden, welches Milz, Leber, Nieren und Gekröselymphknoten infiltrierte. Der Tumor komprimierte die rechte Niere, wodurch sich die

Symptome Polyurie und Polydipsie erklären ließen, wovon in der Literatur bereits ähnliche Fälle beschrieben sind (Taintor und Schleis 2011). Diese Beobachtungen und die dazu passende Literatur lassen darauf schließen, dass das Lymphom auch bei Augenerkrankungen als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden sollte. Insbesondere wenn zusätzlich systemische Erkrankungserscheinungen, wie beispielsweise Gewichtsverlust, auftreten.

Neben den bereits angeführten multizentrischen/leukämischen, sowie alimentären Formen des equinen Lymphoms, spielt auch die mediastinale Form eine wichtige Rolle. Hierbei stehen respiratorische Symptome im Vordergrund. Häufig sind diese auf eine Kompression luftleitender Wege durch Tumorgewebe oder einen Liquidothorax zurückzuführen (Munoz et al. 2009). Zwei Patienten dieser Studie wurden mit Husten vorgestellt, wobei einer zusätzlich eine Schwellung der oberen Halsgegend aufwies. Der andere war bereits auf die Verdachtsdiagnose Bronchitis vorbehandelt und hatte einen bereits bekannten Thoraxerguss. Bei dem Patienten, welcher sich mit trockenem Husten und der Schwellung in der oberen Halsgegend präsentierte, handelte es sich um ein mediastinales Lymphom mit Beteiligung von Pleura, Perikard, Lunge und sämtlichen tributären Lymphknoten. Zusätzlich konnte bei der pathologischen Untersuchung eine Einengung des Larynx durch vergrößerte, tumorös veränderte Lymphknoten festgestellt werden, welche möglicherweise die Ursache des Hustens waren.

Ein weiterer Patient wurde mit hochgradiger akuter Atemnot vorgestellt, welche durch einen kindskopfgroßen Tumor verursacht wurde. Das Lymphom hatte das Lumen der Trachea im Bereich der Bifurkation massiv eingeengt, wodurch die Dyspnoe ausgelöst wurde.

Neben den oben aufgeführten häufig vertretenen Symptomen konnten einige auch nur in Einzelfällen beobachtet werden. Ein Pferd wurde mit vermehrtem Speichelfluss und ein weiteres mit Ataxie vorgestellt. Bei dem Patienten mit vermehrtem Speichelfluss wurde *post mortem* ein mediastinales Lymphom diagnostiziert, während das ataktische Pferd ein Lymphom im subepiduralen Fettgewebe hatte. Auch zu diesen sehr selten im Zusammenhang mit dem equinem Lymphom beobachteten Symptomen gibt es in der Literatur bereits Fallberichte (Morrison et al. 2008, Olley et al. 2021).

Die Dauer der Symptome bis die Pferde vorgestellt wurden war sehr variabel. Einige Patienten zeigten eine akute Symptomatik, die erst weniger als 24 Stunden bestand. Andere Pferde zeigten bereits seit mehreren Wochen klinische Symptome. Unter diesen Patienten befanden sich vor allem diejenigen mit unspezifischen Symptomen, wie zum Beispiel Gewichtsverlust.

Bei der klinischen Untersuchung konnten bei der Atem- und Pulsfrequenz, sowie bei der Auskultation des Abdomens, signifikante Unterschiede zwischen der Lymphom- und der IBD-Gruppe festgestellt werden.

Die Atemfrequenz aller Lymphompatienten lag durchschnittlich bei 26 Atemzügen/Minute, mit einem Maximalwert von 100 Atemzügen/Minute und war signifikant höher, als die der Kontrollgruppe. Die hohe Atemfrequenz ist allerdings nicht bei allen Patienten auf ein Tumorgeschehen in den oberen Atemwegen oder im Thorax zurückzuführen. Einige zeigten diese Symptomatik vermutlich aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes, im Sinne eines Schockgeschehens, oder auch aufgrund der Aufregung durch Transport und Klinikaufenthalt. Weitere nicht auf ein Tumorgeschehen zurück zu führende Ursachen für die erhöhte Atemfrequenz sind primäre Atemwegserkrankungen, zum Beispiel Equines Asthma, oder metabolische Ursachen, zum Beispiel Fieber oder eine metabolische Azidose.

Unter den Lymphompatienten zeigten 36 % eine deutliche Tachykardie (>60 Schläge/min). Lymphompatienten zeigten mit einer durchschnittlichen Pulsfrequenz von 62 Schlägen/min signifikant höhere Werte als die IBD-Patienten. Die geringgradig erhöhten Pulsfrequenzen könnten auf Aufregung durch den Transport und die Manipulation bei der klinischen Untersuchung zurück zu führen sein. Die deutlichen Tachykardien sind in den meisten Fällen vermutlich auf ein Schockgeschehen zurückzuführen. Weitere Gründe dafür waren vermutlich Anämien oder Schmerz. Insbesondere die Patienten, welche starke Koliksymptome zeigten, wiesen besonders hohe Pulsfrequenzen auf.

Bei der Auskultation des Abdomens konnte festgestellt werden, dass die Peristaltik bei IBD-Patienten signifikant schlechter war als bei den Lymphompatienten. Da es sich bei der IBD immer um eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts handelt, während das Lymphom auch andere Organsysteme betreffen kann, waren diese Ergebnisse zu erwarten.

Hämatologische Blutuntersuchungen können beim Bestärken der Verdachtsdiagnose sehr hilfreich sein. Anämien, Leukozytosen, Lymphozytosen und Leukopenien können bei Lymphompatienten häufig beobachtet werden (Meyer et al. 2006, McGovern et al. 2011, Mendes et al. 2011). Dies bestätigte sich auch in der vorliegenden Studie. Jeweils 41 % der Patienten zeigten eine Anämie und eine Leukozytose. Meyer et al. (2006) konnten bei 56 % ihrer Lymphompatienten Anämien beobachten. Als Ursache für diese beschreiben sie mangelnde Erythrozytenproduktion aufgrund einer Knochenmarksbeteiligung sowie eine immunmedierte hämolytische Anämie. Diese wurde auch von McGovern et al. (2011) bereits

beschrieben. Durch die Produktion von Antikörpern durch den Tumor, welche dann an Membranrezeptoren der Erythrozyten binden, kommt es zur verfrühten Zerstörung dieser (McGovern et al. 2011). Weitere Ursachen für Anämien bei Lymphompatienten können Blutungen, mangelnde Erythropoetinproduktion aufgrund einer Beteiligung mindestens einer Niere am Tumorgeschehen oder eine „Anämie bei chronischer Erkrankung“ sein. Während McGovern et al. (2011) behaupten, dass die meisten Anämien bei Lymphompatienten unter die Kategorie der „Anämie bei chronischer Erkrankung“ fällt, vermuten Meyer et al. (2006), dass die immunmedierte hämolytische Anämie die häufigste Anämie unter ihren Patienten ist. In der vorliegenden Studie ist eine häufige Ursache für die Anämie vermutlich auf eine verminderte Produktion aus dem Knochenmark zurückzuführen, da insbesondere Pferde mit der leukämischen Form des Lymphoms schwere Anämien zeigten.

Leukozytosen werden in der Literatur nicht so häufig beschrieben, da von den meisten Autoren Neutrophilien und Lymphozytosen unterschieden werden. Als Ursache wird vor allem eine Entzündung sekundär zu Tumornekrosen genannt. Meyer et al. (2006) konnten bei 38 % der Patienten eine Neutrophilie oder eine Lymphozytose beobachten. In der vorliegenden Studie wurde bei 41 % der Lymphompatienten eine Leukozytose diagnostiziert, was mit den Ergebnissen von Meyer et al. (2006) sehr gut übereinstimmt. Munoz et al. (2009) berichten jedoch lediglich von Neutrophilien und sind der Meinung, dass die Anzahl an Lymphozyten im Blut bei Lymphompatienten entweder im Normbereich oder erniedrigt ist. Neutropenien konnten Meyer et al. (2006) bei 15 % ihrer Patienten beobachten. In der vorliegenden Studie kamen wir zu sehr ähnlichen Ergebnissen. Leukopenien konnten wir bei 14 % unserer Patienten diagnostizieren. Munoz et al. (2009) führen die Lymphopenien auf Knochenmarksbeteiligung des Tumorgeschehens zurück. Gleichmaßen sehen Meyer et al. (2006) die Ursache aller Neutropenien ihrer Patienten in einer Knochenmarksbeteiligung. In dieser Studie konnten sowohl Lympho- als auch Neutropenien bei Patienten beobachtet werden, bei welchen bei der pathologischen Untersuchung keine Knochenmarksbeteiligung festgestellt werden konnte. Leukopenien können aber auch entzündliche Prozesse zu Grunde liegen haben. Möglicherweise könnte eine Entzündung sekundär zu Tumornekrosen auch die Ursache einer Leukopenie sein.

Neben der hämatologischen Blutuntersuchung, sind auch die Bestimmung der Akut-Phase-Proteine SAA und Fibrinogen, sowie die Durchführung einer Serum-Elektrophorese, weitere einzuleitende diagnostische Schritte, um den Verdacht eines equinen Lymphoms zu bestärken (Axiak und Johnson 2012).

Eine Erhöhung dieser Blutparameter kann auf eine lymphoproliferative Erkrankung hindeuten. Ebenso kann ein erhöhter Laktatdehydrogenase(LDH)-Wert den Verdacht bestärken (Miglio et al. 2019).

Mit einem durchschnittlichen SAA-Wert von 1665 mg/L deuten auch die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass erhöhte SAA-Werte einen Hinweis auf eine Tumorerkrankung geben können, wenn keine septische Genese ersichtlich ist. Dieser deutlich erhöhte Durchschnittswert hebt sich von der aktuellen Literatur ab. Miglio et al. (2019) berichten von SAA-Werten von bis zu 500 mg/L.

In der Humanmedizin, sowie in der Kleintiermedizin, konnte ein Zusammenhang zwischen Lymphom-Erkrankungen und erhöhten Monozyten-Werten im Blut beobachtet werden (Gabor et al. 2000, Tadmor et al. 2013). In der Pferdemedizin wurde bereits von einem Fall einer Monozytose bei einem Lymphom-Patienten berichtet (Nyack et al. 1984). Wir konnten einen statistisch signifikanten Unterschied der Monozytenwerte zwischen Lymphom- und IBD-Patienten feststellen. Von den Lymphompatienten zeigten 60 % eine Monozytose. Hierbei muss allerdings erwähnt werden, dass der Median der Monozytenanzahl unter den Lymphom-Patienten bei 597/ $\mu$ L lag und somit nicht weit über dem Grenzwert von 500/ $\mu$ L. Pferde reagieren auf Entzündungen häufig mit einer Monozytose. Daher bleibt es fraglich, ob die Monozytose eine relevante Rolle bei der Lymphomdiagnostik in der Pferdemedizin spielen könnte.

Mit Hilfe von Thorax- und/oder Abdomensonographie und einer rektalen Untersuchung können einige Tumoren visuell oder manuell bestätigt werden. Taylor et al. (2006) konnten bei 94 % der *post mortem* diagnostizierten Lymphompatienten bereits *ante mortem* sonographische Veränderungen, wie zum Beispiel vermehrte freie Bauchhöhlenflüssigkeit, feststellen. In der vorliegenden Studie wurde bei 24/30 Patienten eine abdominale Sonographie durchgeführt. Hierbei wurde bei 13 der Pferde (54 %) vermehrte freie Flüssigkeit festgestellt. Diese Ergebnisse decken sich stark mit denen von Janvier et al. (2014), welche bei sieben der 13 sonographisch untersuchten Lymphompatienten (54 %) vermehrte freie Brust- oder Bauchhöhlenflüssigkeit diagnostizieren konnten. Janvier et al. (2014) konnten bei 38 % der sonographisch untersuchten Lymphompatienten eine Masse darstellen. Dies gelang in unserer Studie bei 21 % der Pferde, welche mittels abdominaler Sonographie untersucht wurden und bei 20 % der Pferde, welche eine Thoraxultraschalluntersuchung bekamen.

In der vorliegenden Studie konnte bei 43 % der Patienten, bei denen eine rektale Untersuchung durchgeführt wurde, eine Umfangsvermehrung rektal getastet werden und somit der Verdacht auf ein neoplastisches Geschehen ausgesprochen werden. Bei 10 % dieser Pferde konnte man rektal vergrößerte Lymphknoten tasten. Janvier et al. (2014) kam auch hinsichtlich der rektalen Untersuchung auf ähnliche Ergebnisse: bei vier der acht Patienten, welche einer rektalen Untersuchung unterzogen wurden (50 %), konnte eine Masse rektal palpiert werden.

Zur Absicherung der Verdachtsdiagnose „Lymphom“ sind die bislang angeführten diagnostischen Methoden jedoch nicht geeignet. Hierfür werden zytologische oder histologische Untersuchungen benötigt. Mithilfe eines Bauchpunktats konnten in einer Studie 38–56 % der Lymphompatienten *ante mortem* diagnostiziert werden (Taylor et al. 2006). Material für zytologische Untersuchungen kann aus thorakaler oder abdominaler Flüssigkeit gewonnen werden oder durch Abklatschpräparate von Schleimhäuten, wie beispielsweise dem Rektum (Taintor und Schleis 2011). In der vorliegenden Studie konnte bei sechs Pferden die Diagnose durch die Untersuchung eines Bauchpunktats gestellt werden und bei drei Pferden durch die eines Thoraxpunktats. Bei fünf Patienten gelang es Gewebe für eine histologische Untersuchung zu gewinnen und somit die Diagnose „Lymphom“ zu stellen. Bei den Proben handelte es sich um zwei Biopsien des Rachendachs, eine Rektumbiopsie, eine Biopsie einer Umfangsvermehrung der Haut und eines resezierten intestinalen Tumors. Eine weitere Möglichkeit ein zytologisches Präparat zu gewinnen ist die Durchführung einer Feinnadelaspiration eines vergrößerten Lymphknotens. Dies war in dieser Studie bei einem Patienten möglich. Durch die Zytologie kann die Diagnose „equines Lymphom“ in einigen, jedoch nicht allen, Fällen gestellt werden. Hierbei ist wichtig zu beachten, dass es auch zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann. Dies kann zum Beispiel daran liegen, dass auch bei Lymphknotenbeteiligung nicht alle peripheren Lymphknoten betroffen sind und die Untersuchung, der für eine Feinnadelaspiration zugänglichen Lymphknoten, dann negativ ausfällt. In der vorliegenden Studie konnte bei 20/30 Patienten (67 %) bei der pathologischen Untersuchung eine Lymphknotenbeteiligung der tributären Lymphknoten des betroffenen Organs festgestellt werden. Bei der klinischen Untersuchung wurde allerdings nur bei acht Patienten eine Veränderung an den peripheren Lymphknoten festgestellt, da die veränderten Lymphknoten in den anderen Fällen keiner Palpation zugänglich waren.

Die histologische Untersuchung einer Biopsie oder eines chirurgisch exzidierten Gewebes ist aufgrund der höheren Spezifität jedoch am besten geeignet. Die Schwierigkeit eine

histologische Probe zu entnehmen kann allerdings darin liegen, dass gewisse Massen weder sonographisch darstellbar noch rektal palpabel sind oder nur durch invasive diagnostische Maßnahmen, wie beispielsweise Laparoskopien, zugänglich sind.

Ist es gelungen am lebenden Tier die Diagnose „equines Lymphom“ zu stellen, muss überlegt werden, ob trotz der schlechten Prognose ein Behandlungsversuch gestartet werden soll.

Eine chirurgische Therapie kann in passenden Fällen die Chance auf Heilung bringen. Dazu muss das Gewebe allerdings chirurgisch zugänglich sein und es sollte sich um solitäre Tumoren handeln. Das bedeutet, dass zum Zeitpunkt der Operation noch keine Metastasierung stattgefunden haben sollte (Taintor und Schleis 2011). Die Metastasierung und die Lokalisationen der Tumoren sind die wichtigsten Gründe, dass eine chirurgische Therapie für die meisten Pferde dieser Studie keine sinnvolle Option war. Ein weiterer Grund wäre, dass bei einigen Pferden die Tumoren erst *post mortem* gefunden werden konnten. Lediglich ein Pferd, welches an einem kutanen Lymphom im Bereich des Euters litt, konnte mittels Chirurgie kurativ behandelt werden. Bei einem anderen Patienten wurde aufgrund einer Kolik eine Probelaparotomie durchgeführt. Im Rahmen dieser konnte ein Tumor im Jejunum festgestellt werden, welcher das Lumen des Dünndarms eingeengt hatte. Ein Meter Jejunum wurde reseziert und der Tumor zur pathologischen Untersuchung eingesandt. Histologisch wurde ein Lymphom bestätigt. Der Patient wurde jedoch aufgrund eines paralytischen Ileus, einer bekannten Komplikation nach Dünndarmresektionen bei Pferden, euthanasiert. Bei der Obduktion konnten keine Hinweise auf weitere Tumoren oder Metastasierung festgestellt werden. Eine chirurgische Therapie hätte bei diesem Patienten vermutlich Heilung versprochen.

Eine weitere Therapiemöglichkeit, welche noch keine großen Erfolge erzielen konnte, ist die systemische Chemotherapie. Auch wenn die Ergebnisse zur Behandlung des equinen Lymphoms mittels Chemotherapie bislang noch nicht zufriedenstellend sind, da man damit bei Pferden mit multizentrischen Lymphomen in der bislang beschriebenen Literatur zwar durchschnittliche Überlebenszeiten von 7 Monaten ermöglichen konnte, Rezidive aber nicht verhindert werden konnten (Luethy et al. 2019). Dennoch bleibt die systemische Chemotherapie die einzige Chance möglicherweise Patienten zu behandeln, deren Tumoren schon metastasiert haben.

Diese retrospektive Studie diente dem Zweck zu evaluieren, ob die 30 Lymphompatienten, welche zwischen 2001 und 2022 an der Pferdeklinik der veterinärmedizinischen Universität

Wien mit pathohistologischen Untersuchungen diagnostiziert wurden, für eine systemische Chemotherapie geeignet gewesen wären.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch nicht viel Literatur über den Einsatz systemischer Chemotherapie bei der Behandlung von equinen Lymphomen.

In zwei Studien wurden bereits neun Patienten mit multizentrischen Lymphomen, drei mit alimentären, zwei mit kutanen und einer mit einem mediastinalen Lymphom mit systemischer Chemotherapie behandelt (Saulez et al. 2004, Luethy et al. 2019). Alle Pferde, bei denen zwei oder mehr Organe, regionale Lymphknoten exkludiert, betroffen waren, wurden der multizentrischen Form des Lymphoms zugeteilt. Die kutanen Lymphome erzielten hierbei die besten Ergebnisse, während die Prognose für andere Formen des Lymphoms selbst mit Therapie weiterhin schlecht ist. Fünf der 15 Pferde in der Studie von Luethy et al. (2019) erreichten mittels Chemotherapie ein lymphomfreies Stadium. Es handelte sich um 3 Patienten mit kutanem Lymphom und 2 mit multizentrischem. Allerdings kehrte die Erkrankung bei 4/5 Patienten nach durchschnittlich 9,25 Monaten zurück (Luethy et al. 2019).

Diese Beobachtungen machen deutlich, dass die Prognose, wenn bereits eine Metastasierung erfolgt ist, schlecht ist und auch die Chemotherapie diese nicht wesentlich verbessern kann. Zum Zeitpunkt der Vorstellung haben allerdings viele Lymphompatienten bereits Metastasen oder befinden sich in einem zu schlechten Allgemeinzustand, um eine Chemotherapie zu starten.

Diese Beobachtungen konnten auch in dieser Studie gemacht werden. Bei 20/30 Pferden (66,7 %) konnte bei der Vorstellung bereits ein schlechter Allgemeinzustand festgestellt werden. Als schlechten Allgemeinzustand definierten wir alle Pferde mit einem kachektischen Ernährungszustand, einer Herzfrequenz  $\geq 60$  Schläge/min., einer Atemfrequenz  $\geq 26$  Atemzüge/min und Pferde welche an mindestens drei der folgenden Symptome litten: Kolik, Durchfall, Fieber und Ödeme. Ein weiterer Indikator für die bereits bei der Vorstellung weit fortgeschrittene Erkrankung ist, dass bei 20 Pferden (66,7 %) bei der pathologischen Untersuchung eine Infiltration von Lymphknoten mit neoplastischen Zellen festgestellt werden konnte. Das Lymphom hatte bereits metastasiert. Bei weiteren zwei Patienten konnte eine Lymphknotenbeteiligung nicht ausgeschlossen werden. Bei den Patienten mit Lymphknotenbeteiligung handelte es sich allerdings nicht zwangsläufig um diejenigen Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand.

Das weit fortgeschrittene Stadium der Lymphomerkrankung konnte auch anhand der Anzahl der betroffenen Organe beobachtet werden. Acht Patienten (26,7 %) hatten bereits 5 oder mehr vom Lymphom betroffene Organe. Dies ist in Anbetracht der Tatsache, dass die multizentrische Form des equinen Lymphoms mit 43,3 % der Patienten die am häufigsten vertretene Form dieser Studie war, nicht verwunderlich. Taintor und Schleis (2011) haben bereits beschrieben, dass die multizentrische Form die häufigste sei. Bereits 1983 wurden schon ähnliche Ergebnisse erzielt. Von 16 untersuchten Pferden mit equinem Lymphom waren 9 Patienten (56 %) an der multizentrischen Form erkrankt (Hoven und Franken 1983). Auch bei der Häufigkeit des kutanen Lymphoms decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit jener von Hoven und Franken (1983). Mit jeweils nur einem betroffenen Patienten war es die am seltensten vertretene Form. In neuerer Literatur wird das kutane Lymphom allerdings als zweithäufigste Form beschrieben mit einer Häufigkeit von 19 % bei 204 Lymphompatienten (Durham et al. 2013)

Erwähnenswert ist auch, dass vier der Pferde (13,3 %) in der Studie von Hoven und Franken 1983 und nur ein Patient in der Studie von Durham et al. 2013, an der leukämischen Form des Lymphoms erkrankt waren. Für diese Form ist die Prognose infaust (Taintor 2011). Es ist bislang nur ein Fall bekannt, in dem versucht wurde ein Pferd, welches an einem leukämischen Lymphom erkrankt war, mittels systemischer Chemotherapie zu behandeln. Der klinische Zustand des Patienten verschlechterte sich trotz der Therapie mit Chlorambucil und Prednisolon schnell und er wurde euthanasiert (Long et al. 2019).

Von den zehn Patienten, welche sich bei der Vorstellung noch nicht in einem schlechten Allgemeinzustand befanden, wurden zwei Patienten, deren Fälle oben bereits beschrieben wurden, chirurgisch behandelt. Bei einem der zehn Patienten manifestierte sich das Lymphom im Dünndarm, allerdings waren auch die thorakalen Lymphknoten bereits infiltriert und entzündlich verändert und hatten eine fibrinös-eitrige Pleuritis verursacht.

Bei drei der zehn Patienten waren bereits vier oder mehr Organe neoplastisch verändert, inklusive der Lymphknoten. Von diesen drei Patienten zeigte einer die Symptome (Fieber, verminderter Appetit, rezidivierend geschwollene Mandibularlymphknoten) schon seit 2,5 Jahren. In diesem Fall hätte man die Chemotherapie möglicherweise einleiten können, wenn der Patient früher vorgestellt worden wäre. Dieser Fall zeigt, dass das Lymphom als Differentialdiagnose noch nicht häufig genug in Betracht gezogen wird, beziehungsweise wie schwierig sich die richtige Diagnosestellung häufig gestalten kann. Daher ist es wichtig weitere Forschung im Bereich des equinen Lymphoms zu betreiben, um früher entsprechende

diagnostische Schritte einleiten zu können und die Krankheit in Stadien zu erkennen, in denen eventuelle Therapiemöglichkeiten noch sinnvoll sind.

Das zeigte sich auch bei zwei weiteren der zehn Patienten, welche sich noch in gutem bis mittelgutem Allgemeinzustand befanden. Bei beiden Pferden lag die solitäre Form des Lymphoms vor und eine Chemotherapie hätte ihnen möglicherweise helfen können. Die Diagnose „equines Lymphom“ erfolgte allerdings erst *post mortem*. In diesen Fällen handelte es sich um ein Lymphom der Conchae nasales und ein alimentäres Lymphom, welches sich im Dickdarm manifestierte.

Bei insgesamt sechs der 30 Patienten in dieser Studie wurde die Diagnose erst *post mortem* gestellt. Allerdings waren unter den restlichen 24 Patienten einige dabei, bei denen *ante mortem* nur starke Verdachtsdiagnosen ausgesprochen wurden beziehungsweise eine Neoplasie diagnostiziert werden konnte, jedoch noch nicht das Lymphom.

Bei neun der 30 Patienten (30 %) wurde die Diagnose „equines Lymphom“ mittels zytologischer Untersuchung von Bauch- oder Thoraxpunktaten gestellt.

Ist die Erkrankung bereits weit fortgeschritten, sind zytologische Untersuchungen von Bauch- oder Thoraxpunktaten sehr hilfreiche diagnostische Maßnahmen. Hierbei ist allerdings zu erwähnen, dass diese Untersuchung gerade in den Anfangsstadien der Erkrankung häufig falsch negativ ausfallen kann (Saulez et al. 2004).

Dadurch ist es auch nicht sehr gut geeignet, um Lymphome im Anfangsstadium zu diagnostizieren und den Pferden somit die Möglichkeit auf eine eventuelle Therapie zu geben. Falsch positive Ergebnisse spielen beim Bauchpunktat als diagnostisches Mittel auch eine wichtige Rolle. Es wurden schon Pferde mit starkem Verdacht auf „equines Lymphom“ euthanasiert, bei denen der pathologische Befund negativ ausfiel. Da in dieser Studie nur Pferde mit histologisch bestätigtem Lymphom inkludiert wurden, wurden die falsch positiven Patienten nicht untersucht.

Allerdings besteht die Möglichkeit die Punktate zusätzlich mit immunohistochemischen Verfahren zu untersuchen, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, die richtige Diagnose zu stellen (Duran et al. 2016).

Die definitive Diagnose, welche eine unabdingbare Voraussetzung für den Start einer Chemotherapie ist, kann nur durch eine histologische Untersuchung gestellt werden.

Eine gesicherte Diagnose *intra vitam* konnte nur bei fünf der 30 (16,7 %) Patienten dieser Studie gestellt werden. Zwei davon waren die Pferde, die einer chirurgischen Behandlung unterzogen wurden, also auch keine Chemotherapie benötigt hätten. Bei den anderen handelte es sich um histologische Proben von einem Mandibularlymphknoten, einer Biopsie der Rachenschleimhaut und einer Rektumbiopsie.

Der Patient, dessen Lymphom durch die Rektumbiopsie bestätigt wurde, hatte wie sich bei der pathologischen Untersuchung zeigte, noch keine Metastasen in Lymphknoten. Die Ausbreitung des Lymphoms beschränkte sich lediglich auf Dün- und Dickdarm. Bei diesem Pferd wäre es eventuell möglich gewesen, eine Chemotherapie zu starten. Der Ernährungszustand war durch den Gewichtsverlust jedoch bereits mindergut und der Wallach war 22 Jahre alt. All das sind Faktoren, die bei einer solchen Entscheidung mitspielen, da die systemische Chemotherapie, auch wenn sie in der Pferdemedizin verhältnismäßig geringe Nebenwirkungen hat, eine starke Belastung für den Körper darstellt (Mair und Couto 2010). Weiters ist es nicht möglich das Vorhandensein von Metastasen am lebenden Tier auszuschließen, da die diagnostischen Mittel stark begrenzt sind. Es können lediglich Thorax und Abdomen sonographisch nach Metastasen durchsucht, Thoraxröntgen angefertigt und mittels rektaler Palpation/Sonographie im Abdomen nach vergrößerten Lymphknoten oder neoplastischen Herden gesucht werden. Die Eindringtiefe der Ultraschallsonden limitiert hierbei die Suche nach Metastasen (Janvier et al. 2016).

Ein Patient der vorliegenden Studie, ein sechsjähriger Warmblutwallach, befand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch in einem guten Allgemeinzustand. Durch eine Feinnadelaspiration eines veränderten Lymphknotens konnte ein starker Lymphomverdacht ausgesprochen werden. Da sonographisch sowohl im Thorax, als auch im Abdomen, bereits weitere Massen dargestellt werden konnten, wurde der Patient aufgrund der sehr schlechten Prognose euthanasiert. Hätte man eine Chemotherapie in Betracht gezogen, hätte man durch eine Biopsie des Lymphknotens die Diagnose absichern können. Durch die Beteiligung der Lymphknoten am Krankheitsgeschehen wäre die Prognose jedoch auch mit Therapie schlecht gewesen.

Ein weiterer Patient dieser Studie, bei dem der Versuch einer systemischen Chemotherapie eventuell hätte diskutiert werden können, war ein fünfjähriger Vollblut-Wallach, der wegen „Abmagerung seit vier Monaten“ vorgestellt wurde. Rektal konnte eine große, derbelastische, höckrige Masse ventral der Milz getastet werden. Die Masse konnte auch transabdominal sonographisch als inhomogener, schlecht abgrenzbarer Bereich dargestellt werden. Durch die

zytologische Untersuchung des Bauchpunktats wurde die Verdachtsdiagnose „Lymphom“ gestellt und der Patient aufgrund der schlechten Prognose euthanasiert. Bei der pathologischen Untersuchung konnten keine Metastasen gefunden werden. Lediglich eine mögliche beginnende Infiltration der Lymphknoten im Bereich der Milz konnte beobachtet werden.

Aufgrund des kachektischen Ernährungszustandes klassifizierten wir den Allgemeinzustand des Patienten als schlecht. Der Kreislauf war jedoch stabil und der Patient zeigte keine aktiven Koliksymptome.

Eventuell hätte man das Leben dieses Patienten mit einer systemischen Chemotherapie vorübergehend noch verlängern können. Der kachektische Ernährungszustand und die dennoch schlechte Prognose bringen allerdings auch in diesem Fall Aspekte des Tierschutzes und der Zumutbarkeit einer Behandlung auf. Vor Behandlungsstart wäre jedoch eine definitive Diagnosestellung notwendig gewesen. In diesem Fall hätte das eine laparoskopische Probenentnahme des Tumors bedeutet.

Minimalinvasive Operationstechniken wurden zur Diagnostik von equinen Lymphomen bereits mit guten Erfolgen angewandt (Pollock und Russell 2006). Allerdings bedeuten diese stets eine zusätzliche Belastung für den Patienten und weitere Kosten für den Besitzer.

Die Notwendigkeit solch invasiver diagnostischer Maßnahmen bei Patienten in schlechten Allgemeinzuständen bringt die bereits angeführten Tierschutzaspekte mit in die Entscheidungsfindung ein, ob eine systemische Chemotherapie in Betracht gezogen werden sollte.

Nach teilweise monatelanger Vorbehandlung müssen die Tiere invasiven Eingriffen unterzogen werden, bevor die Chemotherapie, welche ihren Körper zusätzlich schwächt begonnen werden kann. Trotz all dieser Maßnahmen bleibt die Chance auf Heilung schlecht. Teilweise gehen mit der Chemotherapie auch lange Klinikaufenthalte und Boxenruhe einher, da die Zytostatika gefährdend für Umwelt und Menschen im Umfeld des Pferdes sein können (Théon et al. 2013).

Neben den bereits genannten Aspekten müssen auch der finanzielle Aspekt und der Aspekt der hohen Umweltbelastung in die Entscheidung miteinbezogen werden.

Aufgrund des hohen Körpergewichts equiner Patienten müssen große Mengen an Chemotherapeutika verabreicht werden, um effektive Wirkungen zu erzielen. Dadurch wird nicht nur das Klinikpersonal, welches mit den Zytostatika hantiert, exponiert, sondern durch

die Körperausscheidungen der Patienten auch die Besitzer potentiell gefährdet. Bei Doxorubicin, einem Chemotherapeutikum, welches unter anderem auch zur Behandlung des equinen Lymphoms bereits eingesetzt wurde, konnte festgestellt werden, dass drei Tage nach der Behandlung immer noch Rückstände des Medikaments im Urin von Pferden nachgewiesen werden konnten (Théon et al. 2013). Die Pferde der Studie bekamen durchschnittlich, aufgeteilt auf mehrere Chemotherapiezyklen, 2603 mg Doxorubicin *intravenös* verabreicht. Allein für das Medikament würde der Preis momentan etwa bei 2,1 €/mg liegen (<https://www.medipreis.de/preisvergleich/doxorubicin-hexal-2-mg-ml-100-mg-inf-lsg-konz-1-st-hexal-ag-10267454>). Die Kosten würden sich also auf einen reinen Einkaufspreis von 5250 € nur für das Chemotherapeutikum belaufen. Hinzu kommen die Kosten für die vorangegangene Diagnostik, den Klinikaufenthalt, klinische Untersuchungen und weitere benötigte Medikamente, wie Magenschutz und Entzündungshemmer, welche in der Regel zusätzlich zur Chemotherapie verabreicht werden (Théon et al. 2013).

In Österreich haben Pferde nur selten eine Krankenversicherung und diese decken oftmals nur Teile der Kosten. Der Besitzer müsste in den meisten Fällen für all die Kosten selbst aufkommen und das mit dem Wissen, dass es sich vermutlich maximal um lebensverlängernde Maßnahmen für das Pferd handelt.

An diesem Punkt ist allerdings erwähnenswert, dass das Interesse für Chemotherapie unter vielen Besitzern vorhanden ist und die Nachfrage definitiv nicht der limitierende Faktor ist.

Hinzu kommen die möglichen Nebenwirkungen der Chemotherapie für den Patienten. Diese fallen in der Veterinärmedizin zwar meistens gering aus, können jedoch auch gravierend sein (Mair und Couto 2010). Durch das Medikament Doxorubicin ist bereits ein Todesfall eines Pferdes bekannt (Luethy et al. 2019).

Ob dieser lange Weg ohne realistische Chance auf Heilung tierschutzgerecht und sinnvoll ist, bleibt fraglich.

Würde man sich in den beschriebenen Ausnahmefällen, in denen eine systemische Chemotherapie eventuell sinnvoll wäre, für diese Therapieoption entscheiden, stellt man sich einem weiteren Problem: für die Behandlung des equinen Lymphoms gibt es erst wenige Fallberichte (Mair und Couto 2010, Luethy et al. 2019).

Da kaum Protokolle mehrfach angewandt wurden, wäre es sehr schwierig zu entscheiden, mit welchem Protokoll, welchem Chemotherapeutikum und mit wie vielen Zyklen man die Behandlung versuchen würde.

Angesichts der angeführten Punkte wurde die Hypothese dieser Studie: „Die meisten bisher an der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität mit equinem Lymphom diagnostizierten Patienten wären für eine systemische Chemotherapie nicht geeignet gewesen.“ bestätigt.

Die Patienten wurden in zu weit fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung vorgestellt und die negativen Aspekte der Behandlung überwiegen die marginalen Aussichten auf eine Verbesserung der Symptomatik. Für gewisse Patienten wäre eine Strahlentherapie eventuell eine bessere Behandlungsmöglichkeit gewesen. Diese ist kurativ allerdings auch nur erfolgsversprechend, wenn noch keine Lymphknotenbeteiligung besteht und bringt wiederum andere negative Aspekte mit sich. So erfolgt die Teletherapie immer in Vollnarkose, welche für sich wieder Risiken birgt (Henson und Dobson 2010).

In den bereits beschriebenen Einzelfällen, in denen man über eine mögliche systemische Chemotherapie diskutieren hätte können, wäre weitere invasive und kostspielige Diagnostik notwendig gewesen. Die finanziellen Aspekte, sowie die Compliance der Besitzer hätten ebenfalls mit in Betracht gezogen werden müssen.

Wenn man die Prognose zukünftiger Lymphompatienten verbessern möchte, sollte weitere Forschung bezüglich Früherkennung der Symptome und Diagnostik der Erkrankung betrieben werden. Könnte man die Patienten frühzeitiger diagnostizieren, hätte man möglicherweise reelle Chancen auf eine sinnvolle Behandlung.

Durch die Seltenheit der Erkrankung sind die vorhandenen Daten jedoch immer noch gering und auch in dieser Studie war die geringe Anzahl an Patienten ein limitierender Faktor. Hinzu kommt, dass durch die retrospektive Natur der Studie nicht alle klinischen/labordiagnostischen Parameter von allen Patienten für die statistische Datenerhebung zur Verfügung standen.

Selbst wenn die Prognose für das equine Lymphom derzeit noch schlecht ist, könnte sich das in Zukunft verbessern.

Dazu benötigt es eine vermehrte Aufklärung über diese Erkrankung, sowie der häufigsten labordiagnostischen Veränderungen. Insbesondere beim Auftreten von nicht zuordenbaren Ödemen sollte an eine mögliche Tumorerkrankung als Differentialdiagnose gedacht werden. Zu den typischsten labordiagnostischen Veränderungen zählen insbesondere Kombinationen aus Anämien, Leukozytosen, Leukopenien mit gering-, bis mittelgradig erhöhten SAA-Werten, ohne ersichtliche septische Genese und oftmals erhöhten LDH-Werten (Axiak und Johnson 2012).

Kann man diese labordiagnostischen Veränderungen und Symptomkomplexe früher mit einer möglichen Lymphomerkrankung assoziieren, besteht die Möglichkeit, die Diagnose in weniger weit fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung zu stellen. Dazu müssen allerdings auch die Besitzer bereit dazu sein, invasive Diagnostik zu betreiben. Die Strahlentherapie, welche eine geringere Belastung für die Umwelt darstellt und bessere Chancen auf eine mögliche Heilung birgt, ist für Lymphompatienten ohne Lymphknotenbeteiligung, vermutlich eine besser geeignete Behandlungsmethode.

Die systemische Chemotherapie könnte in Zukunft möglicherweise eine relevante Rolle in der Behandlung equiner Neoplasien spielen. Zum heutigen Zeitpunkt können wir diese allerdings nicht uneingeschränkt für die Behandlung von Lymphomen bei Pferden empfehlen.

## 7 Zusammenfassung

Die häufigste hämatopoetische Neoplasie des Pferdes ist das equine Lymphom. Die Krankheit ist mit einer Häufigkeit von 1,3 %-2,8 % aller Tumoren dennoch relativ selten anzutreffen. Aufgrund der unspezifischen Symptome und daraus resultierender später Diagnose ist die Prognose für die Patienten aktuell schlecht. Behandlungen mit Chemotherapeutika wurden bereits versucht, jedoch bleibt die Prognose auch mit Therapie schlecht.

Diese Studie diente dem Zweck retrospektiv zu evaluieren, ob die Lymphompatienten der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien geeignete Kandidaten für eine systemische Chemotherapie gewesen wären. Dazu wurden Symptome, Diagnostik und pathologische Befunde der Patienten erhoben.

Die am häufigsten gefundenen Symptome waren Gewichtsverlust, Ödeme, Fieber und Kolik, was mit der aktuellen Literatur übereinstimmt. Die in der Literatur beschriebenen labordiagnostischen Veränderungen, wie Leukozytose, Anämie, Leukopenie, erhöhte SAA und Fibrinogen-Werte konnten ebenfalls beobachtet werden (Axiak und Johnson 2012). Monozytosen konnten bei mehr als der Hälfte der Pferde diagnostiziert werden, jedoch bleibt fraglich, ob diese diagnostische Relevanz haben.

Die in der Literatur beschriebenen Schwierigkeiten eine exakte Diagnose zu stellen, konnten auch in dieser Studie festgestellt werden. Häufig konnte erst bei Autopsie der Lymphomverdacht bestätigt werden oder es handelte sich um einen Zufallsbefund.

Aufgrund der weit fortgeschrittenen Erkrankung und des schlechten Allgemeinzustandes der Pferde bei der Vorstellung konnte unsere Hypothese, dass sie für eine Chemotherapie nicht geeignet gewesen wären, bestätigt werden.

In Anbetracht der vielen negativen Aspekte einer systemischen Chemotherapie und der trotzdem sehr schlechten Aussichten auf Heilung, können wir diese Therapiemethode zum aktuellen Zeitpunkt nicht uneingeschränkt empfehlen.

Zu den genannten negativen Aspekten zählen unter anderem der hohe finanzielle Aufwand, die Belastung der Umwelt und der Menschen durch die Zytostatika, sowie der Tierschutzaspekt. Pferde in schlechten Allgemeinzuständen müssten invasiven diagnostischen Maßnahmen unterzogen werden, mit eventuellen Nebenwirkungen der Chemotherapie zurechtkommen und trotzdem ohne reelle Chance auf Besserung.

## 8 Summary

The most common hematopoietic neoplasia in horses is the equine lymphoma. This disease is with a prevalence of 1,3 %-2,8 % of all equine tumors not very common. The prognosis for equine lymphoma is poor. Mostly because of the very unspecific symptoms and the thereby late diagnosis. Treatment with systemic chemotherapy has already been tried. Unfortunately the prognosis remains poor, even with treatment.

This study was designed to evaluate retrospectively, if the patients with a diagnosed lymphoma, presented to the equine clinic of the University of Veterinary Medicine, Vienna, were potential candidates for chemotherapeutical treatment. For this purpose symptoms, undertaken diagnostics and pathological reports of the patients were examined and statistically analyzed.

The most commonly found symptoms were weight loss, oedema, fever and colic. These findings correspond with the relevant literature. Frequently described laboratory findings include leukocytosis, anemia, leucopenia, elevated serum amyloid a and fibrinogen. This study has observed similar changes. More than half of the patients in this study were diagnosed with monocytosis. The diagnostic value of this observation remains doubtful.

Difficulties in diagnosing equine lymphoma were commonly reported in literature. This study was confronted with similar issues. Most patients were diagnosed with equine lymphoma at the necropsy.

For the reason of the severely proceeded disease and the poor clinical condition the horses were presented to the clinic, our hypothesis, that most patients would not have been possible candidates for a systemic chemotherapeutical treatment, was confirmed.

Considering the numerous negative aspects of systemic chemotherapy and the nevertheless poor prognosis for the patient, we cannot fully recommend this therapeutic method for the treatment of equine lymphoma at this actual moment.

The mentioned negative aspects include the high costs of the treatment, the hazard for humans and environment due to the cytotoxic substances, as well as the aspect of animal welfare. Horses in poor conditions would have to undergo invasive diagnostic measures, deal with potential side effects of chemotherapy and all that without a realistic chance of improvement.

## **9 Abkürzungsverzeichnis**

Equines Herpesvirus 5 (EHV-5)

Inflammatory Bowel Disease (IBD)

Laktatdehydrogenase (LDH)

Serum Amyloid A (SAA)

Statistical Package für Social Sciences (SPSS)

Tierspitalinformationssystem (TIS)

## 10 Literaturverzeichnis

- Aldave AJ, King JA, Kim BT, Hopp L. 2006. Corneal Copper Deposition Associated With Chronic Lymphocytic Leukemia. *American Journal of Ophthalmology*, 142(1):174–176.
- Axiak S, Johnson PJ. 2012. Paraneoplastic manifestations of cancer in horses: Paraneoplastic phenomena in horses. *Equine Veterinary Education*, 24(7):367–376.
- Baumgartner W, Wittek T. 2018. *Klinische Propädeutik der Haus-, und Heimtiere*. Neunte Aufl. Stuttgart: Enke.
- Bezdekova B, Faldyna M, Zapletal O, Jahn P. 2009. Acute B-lymphoid leukemia in a mare: a case report. *Veterinárni Medicína*, 54(No. 5):249–255.
- Biscoe EW, Whitcomb MB, Vaughan B, Dechant JE, Magdesian KG. 2018. Clinical features and outcome in horses with severe large intestinal thickening diagnosed with transabdominal ultrasonography: 25 cases (2003–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253(1):108–116.
- Camacho-Luna P, Andrews FM, Dehghanpir SD, Gaunt SD, Kim K, Wakamatsu N, Garcia H. 2020. Biventricular effusion in a horse with multicentric lymphoma. *Equine Veterinary Education*, e13256.
- Carrick JB, Begg AP. 2008. Peripheral Blood Leukocytes. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 24(2):239–259.
- Cian F, Tyner G, Martini V, Comazzi S, Archer J. 2013. Leukemic small cell lymphoma or chronic lymphocytic leukemia in a horse. *Veterinary Clinical Pathology*, 42(3):301–306.
- Dabareiner RM, Sullins KE, Goodrich LR. 1996. Large colon resection for treatment of lymphosarcoma in two horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(6):895-7.
- Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. 2004. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *The American Journal of Medicine*, 116(8):546-54.
- Davis EG, Rush BR. 2013. Diagnostic challenges: Equine thoracic neoplasia: Diagnostic challenges: Equine thoracic neoplasia. *Equine Veterinary Education*, 25(2):96–107.
- De Clercq D, Van Loon G, Lefère L, Deprez P. 2004. Ultrasound-guided biopsy as a diagnostic aid in three horses with a cranial mediastinal lymphosarcoma. *Veterinary Record*, 154(23):722–726.
- Doyle AJ, MacDonald VS, Bourque A. 2013. Use of lomustine (CCNU) in a case of cutaneous equine lymphoma. *The Canadian Veterinary Journal*, 54(12):1137-41.

- Duran MC, Starrak G, Dickinson R, Montgomery J. 2016. Peritoneal fluid immunocytochemistry used for the diagnosis of a possible case of equine gastrointestinal B-cell lymphoma. *The Canadian Veterinary Journal*, 57(6):601-4.
- Durham AC, Pillitteri CA, Myint MS, Valli VE. 2013. Two Hundred Three Cases of Equine Lymphoma Classified According to the World Health Organization (WHO) Classification Criteria. *Veterinary Pathology*, 50(1):86–93.
- von Euler H, Eriksson S. 2011. Comparative aspects of the proliferation marker thymidine kinase 1 in human and canine tumour diseases. *Veterinary and Comparative Oncology*, 9(1):1–15.
- Fey K. 2016. Hämatopoetisches System. In: Dietz O, Huskamp B, Hrsg. *Handbuch Pferdepraxis*. Dritte Aufl. Stuttgart: Enke, 273–295.
- Gabor L, Canfield P, Malik R. 2000. Haematological and biochemical findings in cats in Australia with lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal*, 78(7):456–461.
- Gassmann M, Lutz TA. 2015. Zelluläre Bestandteile. In: Engelhardt W, Breves G, Diener M, Gäbel G, Hrsg. *Physiologie der Haustiere*. Fünfte Aufl. Stuttgart: Enke, 223–240.
- Gerard M, Pruitt A, Thrall DE. 2010. Radiation therapy communication: nasal passage and paranasal sinus lymphoma in a pony. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 51(1):97–101.
- Gollagher RD, Ziola B, Chelack BJ, Haines DM. 1993. Immunotherapy of equine cutaneous lymphosarcoma using low dose cyclophosphamide and autologous tumor cells infected with vaccinia virus. 34:3.
- Göbel T, Kaspers B. 2015. Abwehr. In: Engelhardt W, Breves G, Diener M, Gäbel G, Hrsg. *Physiologie der Haustiere*. Fünfte Aufl. Stuttgart: Enke, 241–258.
- Grob AJ, Niebuhr T, Ohnesorge B. 2020. Inflammatory Bowel Disease – Erkennen, Verstehen, Behandeln. *pferde spiegel*, 23(03):138–153.
- Gruber A, Klopffleisch R. 2020. Tumorphathologie. In: Baumgärtner W, Gruber A, Hrsg. *Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin*. Dritte Aufl. Stuttgart: Thieme, 234–281.
- Henson FMD, Dobson JM. 2010. Use of radiation therapy in the treatment of equine neoplasia. *Equine Veterinary Education*, 16(6):315–318.
- Henson FMD, Dixon K, Dobson JM. 2010. Treatment of 4 cases of equine lymphoma with megavoltage radiation. *Equine Veterinary Education*, 16(6):312–314.
- Henson KL, Alleman AR, Cutler TJ, Ginn PE, Kelley LC. 1998. Regression of subcutaneous lymphoma following removal of an ovarian granulosa cell tumor in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(9):1419-22.
- Henson KL, Alleman AR, Kelley LC, Mahaffey EA. 2000. Immunohistochemical

- characterization of estrogen and progesterone receptors in lymphoma of horses. *Veterinary Clinical Pathology*, 29(2):40-46.
- Hewes CA, Sullins KE. 2006. Use of cisplatin-containing biodegradable beads for treatment of cutaneous neoplasia in equidae: 59 cases (2000–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(10):1617–1622.
- Hewes CA, Sullins KE. 2009. Review of the Treatment of Equine Cutaneous Neoplasia. *American Association of Equine Practitioners*, 8.
- Hillyer MH, Mair TS. 1997. Recurrent colic in the mature horse: A retrospective review of 58 cases. *Equine Veterinary Journal*, 29(6):421–424.
- Hollis A. 2011. Paraneoplastic syndromes: Paraneoplastic syndromes. *Equine Veterinary Education*, 23(4):184–185.
- Hoven R, Franken P. 1983. Clinical aspects of lymphosarcoma in the horse: A clinical report of 16 cases. *Equine Veterinary Journal*, 15(1):49–53.
- Janvier V, Evrard L, Cerri S, Gougnard A, Busoni V. 2016. Ultrasonographic findings in 13 horses with lymphoma: Imaging Findings In Horses With Lymphoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 57(1):65–74.
- Kalck KA. 2009. Inflammatory Bowel Disease in Horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 25(2):303–315.
- Kelton DR, Holbrook TC, Gilliam LL, Rizzi TE, Brosnahan MM, Confer AW. 2008. Bone marrow necrosis and myelophthisis: manifestations of T-cell lymphoma in a horse. *Veterinary Clinical Pathology*, 37(4):403–408.
- Klenner S. 2014. Akute-Phase-Proteine. In: Moritz A, Hrsg. *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. Siebte Aufl. Stuttgart: Schattauer, 304–311.
- Klopfleisch R, Gruber A. 2020. Kreislaufstörungen. In: Baumgärtner W, Gruber A, Hrsg. *Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin*. Dritte Aufl. Stuttgart: Thieme, 122–156..
- Knottenbelt DC, Patterson-Kane JC, Snalune KL. 2015a. Approach to the suspected or confirmed cancer case. In: Knottenbelt DC, Patterson-Kane JC, Snalune KL, Hrsg. *Clinical Equine Oncology*. Erste Aufl. Amsterdam: Elsevier, 415–428.
- Knottenbelt DC, Patterson-Kane JC, Snalune KL. 2015b. Haematopoietic (round cell) neoplasms. In: Knottenbelt DC, Patterson-Kane JC, Snalune KL, Hrsg. *Clinical Equine Oncology*. Erste Aufl. Amsterdam: Elsevier, 342–362.
- Knottenbelt DC, Patterson-Kane JC, Snalune KL. 2015c. Paraneoplastic syndromes. In: Knottenbelt DC, Patterson-Kane JC, Snalune KL, Hrsg. *Clinical Equine Oncology*. Erste Aufl. Amsterdam: Elsevier, 70–84.

- Knottenbelt DC, Patterson-Kane JC, Snalune KL. 2015d. Tumours of the alimentary tract and abdominal cavity. In: Knottenbelt DC, Patterson-Kane JC, Snalune KL, Hrsg. *Clinical Equine Oncology*. Erste Aufl. Amsterdam: Elsevier, 429–479.
- Koch TG, Wen X, Bienzle D. 2006. Lymphoma, Erythrocytosis, and Tumor Erythropoietin Gene Expression in a Horse. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(5):1251-5.
- LaCarrubba AM, Johnson PJ, Whitney MS, Miller MA, Lattimer JC. 2006. Hypoglycemia and Tumor Lysis Syndrome Associated with Peritoneal Mesothelioma in a Horse. *J Vet Intern Med*, 20(4):1018-22.
- Larsdotter S, Nostell K, von Euler H. 2015. Serum thymidine kinase activity in clinically healthy and diseased horses: A potential marker for lymphoma. *The Veterinary Journal*, 205(2):313–316.
- Lennox TJ, Wilson JH, Hayden DW, Bouljihad M, Sage AM, Walser MM, Manivel JC. 2000. Hepatoblastoma with erythrocytosis in a young female horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(5):718–721.
- Long AE, Javsicas LH, Stokol T, Felipe MJB, Frimberger AE. 2019. Rapid clinical progression of B-cell chronic lymphocytic leukemia in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 255(6):716–721.
- Luethy D, Frimberger AE, Bedenice D, Byrne BS, Groover ES, Gardner RB, Lewis T, MacDonald VS, Proctor-Brown L, Tomlinson JE, et al. 2019. Retrospective evaluation of clinical outcome after chemotherapy for lymphoma in 15 equids (1991-2017). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2):953–960.
- Mackey VS, Wheat JD. 1985. Reflections on the diagnostic approach to multicentric lymphosarcoma in an aged Arabian mare. *Equine Veterinary Journal*, 17(6):467–469.
- Mair TS, Couto CG. 2010. The use of cytotoxic drugs in equine practice. *Equine Veterinary Education*, 18(3):149–156.
- Marr CM, Love S, Pirie HM. 1989. Clinical, ultrasonographic and pathological findings in a horse with splenic lymphosarcoma and pseudohyperparathyroidism. *Equine Veterinary Journal*, 21(3):221–226.
- Mastrorilli C, Cesar F, Joiner K, Wooldridge AA, Christopherson PW. 2015. Disseminated lymphoma with large granular lymphocyte morphology diagnosed in a horse via abdominal fluid and transtracheal wash cytology. *Veterinary Clinical Pathology*, 44(3):437–441.
- Matsuda K, Shimada T, Kawamura Y, Sakaguchi K, Tagami M, Taniyama H. 2013. Jejunal Intussusception Associated with Lymphoma in a Horse. *Journal of Veterinary Medical Science*, 75(9):1253–1256.

- McGovern KF, Lascola KM, Davis E, Fredrickson RL, Tan R. 2011. T-Cell Lymphoma with Immune-Mediated Anemia and Thrombocytopenia in a Horse. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(5):1181–1185.
- Meichner K, Kraszeski BH, Durrant JR, Grindem CB, Breuhaus BA, Moore PF, Neel JA, Linder KE, Borst LB, Fogle JE, et al. 2017. Extreme lymphocytosis with myelomonocytic morphology in a horse with diffuse large B-cell lymphoma. *Veterinary Clinical Pathology*, 46(1):64–71.
- Meichner K, Kroker R, Potschka H. 2014. Chemotherapie von Tumorerkrankungen. In: Löscher W, Richter A, Potschka H, Hrsg. *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Neunte Aufl. Stuttgart: Enke, 416–418.
- Mendes LCN, de Araujo MA, Bovino F, Rozza DB, Machado GF, Cadioli FA, Feitosa FFL, Peiró JR. 2011. Clinical, histological and immunophenotypic findings in a mare with a mammary lymphoma associated with anaemia and pruritus: Mammary neoplasm. *Equine Veterinary Education*, 23(4):177–183.
- Meyer J, DeLay J, Bienzle D. 2006. Clinical, Laboratory, and Histopathologic Features of Equine Lymphoma. *Veterinary Pathology*, 43(6):914–924.
- Miglio A, Morelli C, Gialletti R, Lauteri E, Sforza M, Marenzoni ML, Antognoni MT. 2019. Clinical and immunophenotypic findings in 4 forms of equine lymphoma. *The Canadian Veterinary Journal*, 60(1):33-40.
- Miller CA, Durham AC, Schaffer PA, Ehrhart EJ, Powers BE, Duncan CG. 2015. Classification and clinical features in 88 cases of equine cutaneous lymphoma. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 27(1):86–91.
- Moore C, Stefanovski D, Luethy D. 2021. Clinical performance of a commercially available thymidine kinase 1 assay for diagnosis of lymphoma in 42 hospitalized horses (2017-2020). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(5):2495–2499.
- Morrison LR, Freel K, Henderson I, Hahn C, Smith SH. 2008. Lymphoproliferative Disease with Features of Lymphoma in the Central Nervous System of a Horse. *Journal of Comparative Pathology*, 139(4):256–261.
- Muñoz A, Riber C, Trigo P, Castejón F. 2009. Hematopoietic Neoplasias in Horses: Myeloproliferative and Lymphoproliferative Disorders. *Journal of Equine Science*, 20(4):59–72.
- Nishiwaki U, Nakayama S, Yokote T, Hiraoka N, Tsuji M. 2017. Classical Hodgkin lymphoma producing macrophage colony-stimulating factor with resultant monocytosis. *British Journal of Haematology*, 176(3):343–343.

- Nyack B, Padmore CL, Dunn D, Kufuor-Mensan E, Mobini S. 1984. Splenic lymphosarcoma in a horse. *Modern veterinary practice*, 65(4):269–70, 272.
- Perkins GA, Nydam DV, Flaminio MJBF, Ainsworth DM. 2003. Serum IgM Concentrations in Normal, Fit Horses and Horses with Lymphoma or Other Medical Conditions. 7.
- Pezzanite LM, Leary DM, LaRue SM, Hackett ES. 2019. Aryepiglottic lymphoma in a 19-year-old Paint gelding treated with excision and adjunctive radiotherapy. *Equine Veterinary Education*, 31(3):130–133.
- Pollock PJ, Russell T. 2006. Standing thoracoscopy in the diagnosis of lymphosarcoma in a horse. *Veterinary Record*, 159(11):354–356.
- Roberts MC. 2008. Equine lymphoma: What are the prospects for cellular differentiation, early diagnosis and intervention strategies? *Equine Veterinary Education*, 20(9):464–466.
- Sano Y, Okamoto M, Ootsuka Y, Matsuda K, Yusa S, Taniyama H. 2017. Blindness associated with nasal/paranasal lymphoma in a stallion. *Journal of Veterinary Medical Science*, 79(3):579–583.
- Sanz MG, Sellon DC, Potter KA. 2010. Primary epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma as a cause of diarrhea in a horse. *The Canadian Veterinary Journal*. 51(5):522-4.
- Saulez MN, Schlipf JW, Cebra CK, McDonough SP, Bird KE. 2004. Use of chemotherapy for treatment of a mixed-cell thoracic lymphoma in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(5):733–738.
- Scase TJ. 2008. Classification of equine lymphoma. *Equine Veterinary Education*, 20(9):467–468.
- Schnabel LV, Njaa BL, Gold JR, Meseck EK. 2006. Primary Alimentary Lymphoma with Metastasis to the Liver Causing Encephalopathy in a Horse. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(1):204–206.
- Sellon D, Wise N. 2010. Disorders of the hematopoietic system. In: Reed S, Bayly W, Sellon D, Hrsg. *Equine Internal Medicine*. Dritte Aufl. St.Louis: Saunders Elsevier, 747.
- Spanton JA, Smith LJ, Sherlock CE, Fewes D, Mair TS. 2020. Intestinal neoplasia: A review of 34 cases. *Equine Veterinary Education*, 32(3):155–165.
- Stokol T. 2020. Hematology Red Flags. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 36(1):15–33.
- Sugiyama A, Takeuchi T, Morita T, Matsuu A, Kanda T, Shimada A, Amaya T, Hikasa Y. 2008. Mediastinal Lymphoma with Complete Atrioventricular Block in a Horse. *Journal of Veterinary Medical Science*, 70(10):1101–1105.
- Tadmor T, Fell R, Polliack A, Attias D. 2013. Absolute monocytosis at diagnosis correlates

- with survival in diffuse large B-cell lymphoma-possible link with monocytic myeloid-derived suppressor cells: Absolute monocytosis and poor survival in DLBCL. *Hematological Oncology*, 31(2):65–71.
- Taintor J. 2012. Equine leukaemia: Equine leukaemia. *Equine Veterinary Education*, 24(12):604–609.
- Taintor J, Schleis S. 2011. Equine lymphoma: Equine lymphoma. *Equine Veterinary Education*, 23(4):205–213.
- Taylor SD, Haldorson GJ, Vaughan B, Pusterla N. 2009. Gastric Neoplasia in Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(5):1097–1102.
- Taylor SD, Pusterla N, Vaughan B, Whitcomb MB, Wilson WD. 2006. Intestinal Neoplasia in Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(6):1429–36.
- Théon AP, Wilson WD, Magdesian KG, Pusterla N, Snyder JR, Galuppo LD. 2007. Long-term outcome associated with intratumoral chemotherapy with cisplatin for cutaneous tumors in equidae: 573 cases (1995–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(10):1506–1513.
- Théon AP, Pusterla N, Magdesian KG, Wittenburg L, Marmulak T, Wilson WD. 2013. A Pilot Phase II Study of the Efficacy and Biosafety of Doxorubicin Chemotherapy in Tumor-Bearing Equidae. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6):1581–1588.
- Trachsel SD, Grest P, Nitzl D, Wunderlin-Stähli P, Wehrli Eser M. 2010. Diagnostische Aufarbeitung der chronischen Darmentzündung beim Pferd. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 152(9):418–424.
- Vander Werf K, Davis E. 2013. Disease Remission in a Horse with EHV-5-Associated Lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(2):387–389.
- Vander Werf KA, Davis EG, Janardhan K, Bawa B, Bolin S, Almes K. 2014. Identification of Equine Herpesvirus 5 in Horses with Lymphoma. *Journal of Equine Veterinary Science*, 34(6):738–741.
- Winter J, Kershaw O, Schmitz R, Gehlen H. 2014. Das equine leukämische Lymphom – eine seltene Unterart des equinen Lymphoms. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere / Nutztiere*, 42(05):311–317.
- Centalus Media GmbH. 2023. <https://www.medipreis.de/preisvergleich/doxorubicin-hexal-2-mg-ml-100-mg-inf-lsg-konz-1-st-hexal-ag-10267454> (Zugriff 22.03.2023).

## 11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Vereinfachte Darstellung der Hämatpoese; "Simplified hematopoiesis" aus Rad und Häggström 2009.....	3
Abbildung 2 Schematische Darstellung verschiedener Formen des equinen Lymphoms, aus Hoven und Franken 1983.....	5
Abbildung 3 Verteilung der Versuchs-, und Kontrollgruppe in Altersgruppen .....	25
Abbildung 4 Häufigkeiten der genannten Symptome in % .....	27
Abbildung 5 Anzahl der Symptome pro Pferd.....	28
Abbildung 6 Symptome seit Zeitpunkt der Vorstellung in Wochen .....	29
Abbildung 7 Ernährungszustand im Vergleich .....	30
Abbildung 8 Pulsfrequenz in Schlägen pro Minute bei Lymphom-, und IBD-Patienten .....	32
Abbildung 9 Ergebnisse der abdominalen Auskultation .....	33
Abbildung 10 Häufigkeit der unterschiedlichen Erythrozytenwerte der Versuchs-, und Kontrollgruppe.....	34
Abbildung 11 Leukozytenanzahl ohne Ausreißer .....	35
Abbildung 12 Monozytenanzahl von Versuchs-, und Kontrollgruppe ohne Ausreißer .....	36
Abbildung 13 Art des Lymphoms nach Häufigkeit .....	38
Abbildung 14 Häufigkeiten der Lokalisationen in %.....	39
Abbildung 15 Häufigkeit der betroffenen Organe .....	39

## 12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Geschlechterverteilung in % .....	24
Tabelle 2 Rasseverteilung in %.....	25
Tabelle 3 Häufigkeit der Symptome in Versuchs-, und Kontrollgruppe .....	26
Tabelle 4 Absolutanzahl der Globulinfraktionen der einzelnen Patienten in g/L .....	37