

# Canine Keratitis superficialis chronica: Therapie mit Strontium 90 und weichen Röntgenstrahlen

S Höcht<sup>1</sup>, NE Bechrakis<sup>2</sup>, N Fesser<sup>3,4</sup>, I Allgoewer<sup>4</sup>  
G Grüning<sup>3</sup>, S Kaiser<sup>3</sup> und W Hinkelbein<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie  
und <sup>2</sup>Augenklinik Charité Campus Benjamin Franklin  
<sup>3</sup> Fachbereich Veterinärmedizin, FU Berlin  
<sup>4</sup> Augen-Tierarztpraxis, Berlin

Dr. Stefan Höcht  
Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie  
Charité Campus Benjamin Franklin  
Hindenburgdamm 30, D-12200 Berlin  
Tel: +49 30 8445 3058  
Fax: +49 30 8445 4463  
e-mail: stefan.hoecht@charite.de

## Einleitung

Die Keratitis superficialis chronica (KSC), auch Schäferhundkeratitis, Keratitis Überreiter oder Pannus, ist eine chronisch progressive Hornhautentzündung des Hundes, die durch bilaterale Vaskularisation und korneale Pigmentierung zur Erblindung führen kann [16]. Die Erkrankung tritt vor allem bei Schäferhunden und Schäferhundmischlingen auf und beginnt mit einer Konjunktivitis, die im temporalen Augenwinkel als subepitheliale Hornhautvaskularisation auf die Kornea übergreift [18]. Die oberflächliche Gefäßsprossung wird im akuten Stadium von einer zentral fortschreitenden Infiltration fibrovaskulären Granulationsgewebes (Pannus) abgelöst und im chronischen Verlauf von einer epithelialen und stromalen Hornhautpigmentierung begleitet [16]. Das Granulationsgewebe enthält Histiozyten, Lymphozyten, Plasmazellen, und eine große Anzahl an degranulierten Mastzellen. Eine immunvermittelte Entstehung der KSC wird vermutet [5,20]. Sonneneinstrahlung ist für den Ausbruch der Erkrankung von entscheidender Bedeutung, da es durch den Einfluß der UV-Strahlen zur Modifikation hornhautspezifischer Antigene zu kommen scheint, die ihrerseits autoimmune Prozesse auslösen [19].

Seit der Erstbeschreibung 1961 durch Überreiter [18] sind für die KSC verschiedenste Behandlungsmethoden beschrieben worden, eine Standardbehandlung gibt es jedoch bisher nicht. Eine Heilung ist nicht möglich. Ziel therapeutischer Bemühungen ist es, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Je früher sich die Erkrankung manifestiert, desto schwerer ist in der Regel die Symptomatik. Diese kann bei mildem Erkrankungsverlauf durch eine lokale Behandlung mit Kortikosteroiden und Ciclosporin unterdrückt werden [19], in therapieresistenten Fällen kommt es dagegen zum progressiven Visusverlust infolge fortschreitender Hornhautvaskularisation und Pigmentierung. In diesen Fällen wird unter Anderem eine oberflächliche Keratektomie angeraten, die mit einer adjuvanten Radiotherapie kombiniert werden kann. Auch ohne Keratektomie wird in therapieresistenten Fällen die Bestrahlung v. a. mit Betastrahlern empfohlen [1,16]. Kontrollierte Untersuchungen zur Strahlentherapie oder detaillierte Angaben zu Dosierung, Dosisspezifikation und Nebenwirkungen sind jedoch rar.

## Material und Methoden

Von 1997 bis 1999 wurde an der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der FU Berlin bei 37 Hunden eine Keratitis superficialis chronica (KSC) diagnostiziert, 23 Tiere hatten trotz medikamentöser Therapie mit Prednisolon-21-Acetat 0,5% Augensalbe (Ultracortenol®) und Ciclosporin 0,2% Augensalbe (Optimmune®) eine fortschreitende korneale Pigmentierung entwickelt. Bei diesen Hunden erfolgte eine Radiotherapie mit Strontium 90; bei 17 Tieren waren alle Verlaufsuntersuchungen erfolgt und die Unterlagen auswertbar.

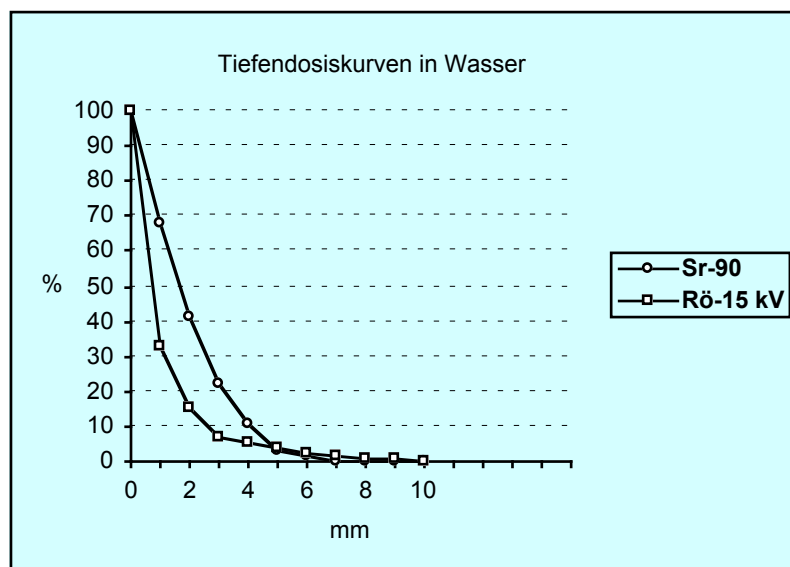
Die Hunde wurden entsprechend dem Krankheitsverlauf in zwei Gruppen eingeteilt. Bei 13 Tieren der Gruppe I wurde neben der Bestrahlung nur des jeweils schwerer betroffenen Auges eine medikamentöse Therapie mit 0,5% Prednisolonacetat (Ultracortenol®) und 0,2% Ciclosporin (Optimmune®) durchgeführt. Das nicht-bestrahlte Auge (rein medikamentös behandelt) diente als Therapiekontrolle. Das Durchschnittsalter der Tiere betrug zum Zeitpunkt der Therapie 5,8 Jahre, bei Krankheitsbeginn 4,4 Jahre.

Verwendet wurde ein Sr 90 – Augenapplikator der Firma Bebig, Berlin, Deutschland mit ca. 9 mm Durchmesser. Die Behandlungszeit pro Applikation mit 15 Gy Oberflächendosis (OD) betrug jeweils wenige Minuten. Bedingt durch die Form des Applikators kam es zu Überschneidungen der Applikationsbereiche und daher zu Maximaldosen von fokal bis zu 60 Gy. Die Therapie erfolgte zwei Mal im Abstand von 48 Stunden.

4 Tiere (Gruppe II) mit totaler oder subtotaler Pigmentierung und bereits erheblich eingeschränktem Visus oder vollständigem Visusverlust wurden vor der Radiotherapie bilateral superfiziell keratektomiert. In dieser Gruppe II war das durchschnittliche Alter bei Beginn der Erkrankung 2,25 Jahre, zum Behandlungszeitpunkt 5,5 Jahre.

Die Bestrahlung der keratektomierten Augen erfolgte pro Sitzung in jeweils zwei oder drei überlappenden Applikationen, mit einer Maximaldosis in kleinen Bereichen von 60-90 Gy. Die Durchführung der Bestrahlung erfolgte sonst identisch. Zwei Tage nach Keratektomie wurde die Behandlung begonnen und nach weiteren zwei Tagen einmal wiederholt.

Eine weitere Gruppe von 13 Tieren wurde zwischen 2002 und 2003 behandelt, von denen 11 vollständig auswertbar waren. Als wesentlicher Unterschied erfolgte die Behandlung mit Röntgen 15 kV als Weichstrahltherapie (Darpac 150MC / TH150, Fa. RayTech, UK; 1,5 cm Rund-Tubus, FHA 15 cm, nur Eigenfilterung der Röhre entspr. 0,8 mm Be bei 15 kV und 5,2 mA). Beide Augen wurden mit jeweils 15 Gy Oberflächendosis zwei Mal innerhalb 48-96 Stunden bestrahlt. Die Tiefendosiskurven des Sr-90 Applikator und der verwendeten Röntgenstrahlung sind in der folgenden Abbildung dargestellt.



Acht Tiere wurde nur medikamentös behandelt und bestrahlt (Gruppe III), drei der Hunde wurden wegen erheblicher Visuseinschränkung zuvor außerdem superfiziell keratektomiert (Gruppe IV). Das durchschnittliche Alter bei Beginn der Erkrankung lag bei 6 bzw. 4,3 Jahren, zum Behandlungszeitpunkt waren es 7,5 bzw. 5,3 Jahre.

Die Bestrahlungen erfolgten in allen Gruppen in Kurznarkose oder Sedierung. Die Nachbehandlung in bestand aus Ciclosporin (Optimmune® 0,2 % AS), in den letzten Gruppen wurde dies später auf Dexamethason (DexaGel®) umgestellt. Nach Keratektomie wurde zunächst mit Carprofen (Rimadyl® 4,4mg/kg iv.) einmal täglich systemisch, sowie mit Vitamin A (Regepithel®) und Gentamicin (Refobacin®) Augensalbe behandelt.

Ophthalmologische Kontrollen erfolgten 3, 6, 12 und 24 Wochen nach Bestrahlung und beinhalteten die Untersuchung des vorderen Augensegments mit der Spaltlampe, eine ophthalmoskopische Untersuchung des Fundus mit einem indirekten Ophthalmoskop, Schirmer-Tränen-Test, Messung des intraokularen Druckes mit Aplanationstonometer. Die Befund-Dokumentation erfolgte mittels Makrofotografien und zusätzlichen Skizzen.

## Ergebnisse

Bis auf einen fast regelhaft auftretenden Blepharospasmus und Epiphora sowie eine Photophobie zeigten sich keine akuten Komplikationen bei den mit Sr-90 behandelten Tieren. In der gewählten Dosierung von 2 x 15 Gy waren auch in den Überlappungszonen des Sr-90 Applikators mit Maximaldosen von 60 - 90 Gy keine Epitheldefekte in der Hornhaut nachweisbar. Okuläre oder konjunktivale Infektionen wurden nicht beobachtet. Nach Röntgen-15 kV Bestrahlung kam es bei einigen Tieren zu einer blanden Blepharitis. Im Rahmen einer eitrigten Keratokonjunktivitis zeigte eines dieser Tiere nach 16 Wochen eine korneale Ulzeration, die mit einer Narbenbildung abheilte.

Die Behandlungsergebnisse wurden nach drei Kriterien beurteilt: Ausdehnung der Pigmentierung, Dichte der Pigmentierung und Vaskularisierung der Kornea.

<b>Symptom</b>	<b>Endergebnis Sr 90</b>		<b>Endergebnis Röntgen 15 kV</b>		<b>ohne Bestrahlung</b>
<b>Pigment-Ausdehnung</b>	besser	77%	besser	100%	schlechter 85%
<b>Pigment-Dichte</b>	gleich	69%	besser	82%	besser 23%
	besser	31%	gleich	9%	gleich 15%
			schlechter	9%	schlechter 62%
<b>Vaskularisation</b>	besser	54%	besser	87%	schlechter 85%
	gleich	23%	gleich	13%	
	schlechter	23%			

Alle Tiere der Gruppe I (Sr-90) zeigten innerhalb des Beobachtungszeitraumes am bestrahlten Auge eine geringere Krankheitssymptomatik als am nicht bestrahlten, nur medikamentös behandelten Kontrollauge. Ein direkter Vergleich war in den anderen Gruppen nicht möglich, da hier beide Augen behandelt worden waren.

Die **Pigmentausbreitung** nahm bei allen bestrahlten Augen in der Gruppe I innerhalb der ersten 6 Wochen ab, am Ende des Beobachtungszeitraumes (nach 24 Wochen) hatte sie bei 38% wieder zugenommen. In 77% lag jedoch im Vergleich zum Ausgangsbefund auch nach 24 Wochen eine deutlich geringere Pigmentausbreitung vor. In der mit 15 kV Weichstrahlbehandlung therapierten Gruppe waren alle behandelten Augen deutlich gebessert. An nicht bestrahlten Kontrollaugen der Gruppe I zeigte sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei 85% eine stetige Pigmentzunahme, die in mehr als 50% der Fälle auf das Doppelte der Ausgangssituation anstieg.

Ähnlich waren auch bei dem Parameter **Pigmentdichte** die Behandlungsergebnisse nach Sr-90 und R<sub>ö</sub> 15 kV-Bestrahlung die Ansprechraten zunächst mit 77% und 100% sehr zufriedenstellend, es kam jedoch bei 54% bzw. 27% später wieder zu einer geringen Zunahme der Pigmentierung.

Die **Vaskularisation** der Kornea nahm bei 92% der Gruppe I zunächst innerhalb der ersten drei Wochen ab, stieg jedoch innerhalb des Beobachtungszeitraumes in 85% wieder an. Im Vergleich zu den Ausgangsbefunden war sie jedoch bei 54% deutlich reduziert, bei drei Tieren war sie unverändert und nur bei drei weiteren hatte sie zugenommen. Die mit R<sub>ö</sub>-15 kV behandelte Gruppe sprach deutlich besser auf die Bestrahlung an: Initial zeigte sich ein Ansprechen in allen Fällen, dauerhaft zeigten eine 87% anhaltende Besserung, in 13% zeigte sich eine Stabilisierung. Hingegen nahm an den unbestrahlten Kontrollaugen der Gruppe I die Vaskularisation bei allen Hunden innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu, bei 85% der Tiere auf das Doppelte des Ausgangswertes.

## Diskussion

In der gewählten Dosierung von 2 x 15 Gy Oberflächendosis erwies sich die Radiotherapie mit  $^{90}\text{Sr}$  und R $\ddot{o}$  15 kV bei der Behandlung der KSC als effektiv. Da Sr-90 Applikatoren selbst in Kliniken und Praxen für Radioonkologie nur in geringem Umfang zur Verfügung stehen, ist zumindest in Deutschland auch aufgrund der Auflagen der Strahlenschutzverordnung die Anwendung in der Veterinärmedizin kaum praktikabel.

Nach dem prinzipiellen Nachweis des Erfolges einer Sr-90 Strahlentherapie in ersten Arbeiten [10,12,16,17] erfolgte daher eine weitere Behandlungsserie in Form einer Röntgen-Weichstrahltherapie. Willner et al. hatten zuvor beim Pterygium, einer der KSC zumindest teilweise ähnlichen Erkrankung des Menschen, von der erfolgreichen Anwendung von 20 kV Röntgenstrahlen als Alternative zu einer Sr-90 - Therapie berichtet [8,21]. Da die behandelten Tiere primär alle ein unbefriedigendes Ansprechen auf die zuvor durchgeführte Medikation gezeigt hatten, handelt es sich um ein negativ selektioniertes Krankengut. Das Ansprechen der KSC auf eine alleinige medikamentöse Therapie wird sehr uneinheitlich beschrieben [3,13]. Insgesamt kann von einem sehr positiven Behandlungsergebnis ausgegangen werden, wenngleich es an einigen der behandelten Augen im späteren Verlauf doch zu einem in der Regel blanden erneuten Erkrankungsschub gekommen ist.

Ein direkter Vergleich der mit Sr-90 und R $\ddot{o}$ -15 kV behandelten Tiere ist nicht möglich, da die R $\ddot{o}$ -15 kV Gruppen sowohl bei Erstdiagnose als auch zum Zeitpunkt der Behandlung ein höheres Alter als die mit Sr-90 therapierten Tiere hatten und bei jungen Hunden in der Regel ein schwererer, trotz intensiver Behandlung progressiver Krankheitsverlauf eintritt [6]. Methodisch ist die Röntgen-Therapie mit einem Rundtubus der Sr-90-Behandlung überlegen. Der gesamte Korneal- und Limbus-Bereich kann in einer Behandlung komplett erfasst und homogen behandelt werden; während der verwendete Sr-90-Applikator mehrfach in Verschiebetechnik angesetzt werden muß, so daß Über- und Unterdosierungen und z.T. auch unbehandelte Bereiche unvermeidbar sind, die Ausgangspunkt einer erneuten Erkrankungsprogression sein können. Bei Tieren mit nur gering dehnbaren Lidern ist es allerdings nicht immer zu vermeiden, daß die Röntgenbestrahlung einen Teil des Lidrandes erfaßt. Dies dürfte Ursache der teilweise bei der Röntgenbehandlung beobachteten Blepharitis sein.

Die Wirkung der Strahlenbehandlung auf den Erkrankungsprozess ist nicht in allen Einzelheiten verstanden [9]. Eine direkte Wirkung ionisierender Strahlen auf das Pigment wird im Zusammenhang mit einer RNA-Synthesehemmung und der damit verbundenen Hemmung der Tyrosinase in den Keratozyten erklärt, wodurch der Prozeß der autochtonen Pigmentbildung im Stratum germinativum des Hornhautepithels unterbunden wird [11,16]. Die indirekte Wirkung der Radiotherapie auf die Hornhautpigmentierung beruht auf einer Reduktion der Hornhautvaskularisation, die die Migration limbalen Melanozyten in das Hornhautstroma verhindert [2]. Die Wirkung der Radiotherapie auf die Vaskularisation beruht wahrscheinlich auf einer Mitosehemmung der teilungsaktiven Gefäßendothelzellen [4]. Neben diesem rasch einsetzenden Primäreffekt [7] ist aber auch langfristig eine geringere Entzündungssymptomatik an den bestrahlten Augen festzustellen. Durch die Gefäßregression verliert die Hornhaut ihren entzündungsbedingten, biochemisch aktivierten Zustand und kehrt in eine stabilere bradytrophe Ausgangssituation zurück [14].

Die in der Literatur empfohlenen Dosen zur Behandlung der KSC sind sehr uneinheitlich; Einzeldosen von 5 - 100 Gy und Gesamtdosen von 10 - 585 Gy werden genannt, Angaben zur Dosierungstiefe fehlen völlig [16]. Daher erfolgte die Dosierung in Anlehnung an die Strahlentherapie des menschlichen Pterygiums [8,15]. Offenbar werden jedoch auch deutlich höheren Dosen von 45 - 90 Gy, wie in den Bereichen der Überlappung der Sr-90 Applikationen toleriert, die Behandlung ist auch postoperativ problemlos anzuwenden.

Da bereits ein Stillstand der chronisch progressiven Erkrankung als Behandlungserfolg gewertet werden kann und dieser in fast allen Fällen erzielt werden konnte, darf die Radiotherapie mit <sup>90</sup>Sr bzw. Röntgen-Weichstrahltherapie bei der KSC als Primärtherapie oder als adjuvante Bestrahlung nach lamellärer Keratektomie als ein vielversprechendes Behandlungsverfahren angesehen werden, das eine Reduktion der lebenslangen intensiven medikamentösen Therapie ermöglicht. Der Nachweis der Wirksamkeit der Therapie mit weichen Röntgenstrahlen macht die Behandlung wesentlich besser für den breiteren klinischen Einsatz verfügbar, da derartige Geräte in vielen human- und veterinärmedizinischen Kliniken und Praxen stehen.



## Literatur

1. Bedford P, Longstaefe JA: Corneal pannus (chronic superficial keratitis) in the German Shepherd Dog. J Small Anim Pract 1979; 20: 41-56
2. Bellhorn R, Henkind P: Superficial Pigmentary Keratitis in the Dog. J Am Vet Med Assoc 1966; 149: 173-175
3. Bigelbach A: Die lokale Behandlung kortikoresistenter Fälle von Keratitis superficialis chronica (Überreiter) und plasmazellulärer Nickhautinfiltration mit Cyclosporin. Kleintierpraxis 1993; 38: 271-280
4. Catcott EJ, Tharp L, Johnson E: Beta Ray Therapy in Ocular Diseases of Animals. J Am Vet Med Assoc 1953; 122: 172-175
5. Eichenbaum J, Lavach D, severin G, Paulsen M, Jones R: Immunohistochemical staining patterns of canine eyes affected with chronic superficial keratitis. Am J Vet Res 1986; 47: 1952-1955
6. Farmer AMT: Corneal pannus in the dog. Vet Annu 1984; 24: 315-324
7. Friedell H, Thomas M, Krohmer M: Description of an Sr 90 Beta Ray Applikator and its use to the eye. Am J Roentgenol 1951; 65: 232-243
8. Fukushima S, Inoue TO, Inoue TA, Ozeki S: Postoperative Irridation of Pterygium with Sr 90 Eye Applikator. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 597-600
9. Grüning G, Wolfinger U, Höcht S, Hinkelbein W, Rudolph R, Brunnberg L: Zur Rolle des caninen Herpesvirus Typ 1 (CHV-1) bei der Keratitis superficialis chronica (KSC) im Zusammenhang mit einer Strontium 90 Strahlentherapie. Kleintierpraxis 2001; 46: 699-705
10. Grüning G, Allgoewer I, Höcht S, Hinkelbein W, Brunnberg L: Zur Strahlentherapie der Keratitis superficialis chronica mit Strontium 90. Kleintierpraxis 2001; 46: 389-399
11. Hanna C, Combs S, Barnhard H: Effects of beta-rays on DNA synthesis during corneal wound healing. Amer J Ophthalmol 1969; 68: 291-295
12. Höcht S, Grüning G, Allgoewer I, Nausner M, Brunnberg L, Hinkelbein W: Die Behandlung der Keratitis chronica superficilais des Hundes mit Strontium-90. Strahlenther Onkol 2002; 178: 99-104
13. Jackson P, Kaswan R, Merideth R, Barrett, P. (1991): Chronic Superficial Keratitis in Dogs, A Placebo Controlled Trial of Topical Cyclosporine Treatment. Prog Vet Comp Ophthalmol 1991; 1: 269-275
14. Mailath L, Peter M: Die  $\beta$ -Strahlen-Behandlung der Hornhautvaskularisation nach Keratoplastik. Klin. Mbl. Augenheilk. 1972; 160: 554-559
15. Schultze H, Hinrichs K, Kimmig B: Strahlentherapie des Pterygiums. Strahlenther Onkol 1996; 172: 417-421
16. Slatter DH, Lavach JD, Severin GA, Young S: Überreiter's Syndrome (chronic superficial keratitis) in dogs in the Rocky Mountain area (463 cases). J Small Anim Pract 1977; 18: 757-772
17. Stanley RG: Superficial stromal keratitis in the dog. Aust Vet J 1988; 65: 321-323
18. Überreiter O: Eine besondere Keratitisform (Keratitis superficialis chronica) beim Hunde. Wien Tieraerztl Monatsschr 1961; 2: 65-77
19. Williams DL, Hoey AJ, Smitherman P: Comparison of topical cyclosporin and dexamethasone for the treatment of chronic superficial keratitis. Vet Rec 1995; 137: 635-637
20. Williams DL: Histological and immunohistochemical evaluation of canine chronic superficial keratitis. Res Vet Sci 1999; 67: 191-195
21. Willner J, Flentje M, Lieb W: Soft X-Ray Therapy of Recurrent Pterygium - an Alternative to 90 Sr Eye Applicators. Strahlenther Onkol 2001; 177: 404 - 409