UNTERSUCHUNGEN ZUR BEHANDLUNG DER KERATITIS SUPERFICIALIS CHRONICA BEIM HUND MIT STRONTIUM 90

Ingrid Allgoewer*, Georg Grüning* und Stefan Höcht**

Einleitung

Die chronische superfizielle Keratitis (CSK) (Synonyma: Überreiter Keratitis, Schäferhundkeratitis, Pannus) ist eine progressive, entzündliche bilaterale Erkankung, die durch Vaskularisierung und Pigmentierung der Cornea zur Erblindung führen kann (Slatter et al., 1977; SLATTER, 1990). Histopathologisch infiltriert fibrovaskuläres Gewebe mit eingestreuten Lymphozyten und Plasmazellen das superfizielle Stroma der Cornea. Das Epithel bleibt intakt, häufig ist jedoch eine corneale Melanose zu beobachten (BISTNER, 83). Im Vergleich mit anderen Keratitiden ist die erhöhte Anzahl von Mastzellen und degranulierten Mastzellen bei der CSK auffallend. Der Schäferhund ist vorwiegend betroffen; es können jedoch alle Rassen erkranken. Eine schwere, rasch progressive Verlaufsform ist beim jungen Schäferhund (1-5 Jahre) zu beobachten. Tritt die Erkrankung erst bei älteren Tieren (4-6 Jahre) auf, scheinen der Verlauf weniger progressiv und die Symptome geringgradiger zu sein (WHITLEY und GILGER, 1998). Die Ätiologie der CSK ist nicht vollständig geklärt. Vermutlich liegt eine immunvermittelte Genese vor (CAMPBELL, 1975; EICHENBAUM et al.,1986), wofür auch das klinische Ansprechen auf lokale Kortikosteroid- und Cyclosporingaben in vielen Fällen spricht (AUSTAD und OEN, 1978; BIGELBACH, 1993; BOLLIGER, 1997). In der Cornea finden sich gewebespezifische Antigene, die durch äußeren Einfluß, beispielsweise ultraviolettes Licht, modifiziert werden können (SLATTER, 1977; BEDFORD und LONGSTAFFE, 1979; STANLEY, 1988). Dies erklärt die gesteigerte Inzidenz und Schwere der Erkrankung in höheren Lebensräumen (> 1300 müM) (SLATTER, 1977).

Die Diagnosestellung bereitet aufgrund des typischen Signalements und klinischen Bildes meist keine Schwierigkeiten. Differentialdiagnostisch müssen pigmentierende Keratitiden anderer Ursachen, Keratokonjuntivitis sicca und cornealer Pannus im Zuge der Abheilung von cornealen Läsionen in Betracht gezogen werden.

In den meisten Fällen werden die klinischen Symptome ausreichend durch die lokale Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Cyclosporin unterdrückt (BIGELBACH, 1993; WILLIAMS et al., 1995; BOLLIGER, 1997), wobei die Erkrankung nicht ausgeheilt werden kann, sondern eine lebenslange Therapie erfordert (WHITLEY und GILGER, 1998). Ist die Pigmentierung der Cornea soweit fortgeschritten, daß eine Visuseinschränkung resultiert, ist eine superfizielle Keratektomie möglich (SLATTER, 1990). In therapieresistenten Fällen kann eine Bestrahlung mit Betastrahlern in Erwägung gezogen werden (WHITLEY und GILGER, 1998). In der Literatur fehlen bisher exakte Angaben sowohl zum Einsatz als auch zu den möglichen Folgen dieser Behandlung.

Ziel der Studie war, die Radiotherapie im Hinblick auf deren Effektivität bei CSK Fällen mit fortgeschrittener cornealer Pigmentierung klinisch zu beurteilen.

Material und Methoden

Von 1997 bis 1999 wurde in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der FU-Berlin bei 37 Hunden eine Keratitis superficialis chronica (CSK) diagnostiziert. Von diesen 37 Hunden mit klinischen Symptomen einer CSK wurden 23 Patienten zur Radiotherapie mit Strontium 90

45. DVG-Jahrestagung

ausgewählt, die trotz intensiver medikamenteller Therapie (Dexamethason, Ultracortenol® Augensalbe 3x täglich und Cyclosporin, Optimun® Augensalbe 3x täglich) eine fortgeschrittene corneale Pigmentierung entwickelt hatten. In die Studie aufgenommen wurden achtzehn Tiere, bei denen die Dokumentation der Verlaufsuntersuchungen vollständig vorlag. Sie wurden in zwei Gruppen gegliedert. In der ersten Gruppe (n=13) wurden Patienten bestrahlt, die zuvor nur medikamentell behandelt worden waren, in der zweiten Gruppe wurde die Bestrahlung mit einer superfiziellen Keratektomie kombiniert (n=5).

In Gruppe I wurden dreizehn Hunde unilateral bestrahlt, Deutsche Schäferhunde (n=9), Amerikanisch-Kanadische Schäferhunde (n=2) und Schäferhundmischlinge (n=2), neun Rüden, zwei intakte und zwei kastrierte Hündinnen. Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Therapie 5,8 (2,5 bis 9,5) Jahre, zum Krankheitsbeginn 4,4 (1,5 bis 8,75) Jahre. Von den 13 Hunden wurde bei neun das linke Auge, bei vier das rechte Auge bestrahlt.

Bei diesen Patienten wurde jeweils das schwerer betroffene Auge bestrahlt. Bei Hunden mit symmetrischen Befunden wurde das zu bestrahlende Auge zufällig bestimmt. Das nicht bestrahlte Partnerauge desselben Patienten diente als Kontrolle. Vor und nach der Bestrahlung wurden beide Augen mit Cyclosporin und Dexamethason (Ultracortenol® 3x täglich und Optimun® Augensalbe 3x täglich) behandelt. Die Bestrahlung erfolgte in zwei Sitzungen. Im Abstand von 48 Stunden wurden jeweils 15 Gray (G) pro bestrahltem Areal appliziert, wobei die bestrahlte Fläche den pigmentierten cornealen Sektoren entsprach. Je nach individuellem Befund waren ein, zwei oder drei Appliaktionen pro Sitzung erforderlich. Die Bestrahlung erfolgte in Sedation (Diazepam, 0,1 mg/kg iv und Propofol, 4 mg/kg iv) und Lokalanästhesie (Proxymetacainhydrochlorid, Proparakain-POS® O,5%).

Tabelle 1: Signalement der bestrahlten Hunde der Gruppe I, Alter bei Bestrahlung und bei Krankheitsbeginn in Jahren sowie Anzahl der bestrahlten Areale pro Auge

Tier	Rasse	Geschl.	Bestrahltes Auge	Bestrahlungs-areale pro Auge und Sitzung [n]	Alter bei Krankheitsbeginn [J]	Alter bei Bestrahlung [J]
1	DSH	m	OS	2	1,5	3,25
2	DSH	w	OS	1	7	7,5
3	DSH	m	OS	1	1,5	3,25
4	ACSH	m	OS	1	5	7,25
5	DSH	w	OD	2	4	6,75
6	DSH	m	OS	2	2,25	5,25
7	SH-Mix	m	OS	2	2,75	6
8	ACSH	m	OD	1	7	7,5
9	DSH	m	OS	1	6	7,5
10	DSH	m	OD	2	1,75	2,5
11	DSH	wk	OS	2	5	6,5
12	DSH	m	OD	2	4,75	5,5
13	SH-Mix	wk	OS	2	8,75	9,5

DSH: Deutscher Schäferhund, ACSH: Amerikanisch-Kanadischer Schäferhund,
SH-Mix:Schäferhundmischling; m:männlich, w: weiblich, wk:weiblich, kastriert.
OS: Oculus sinister, linkes Auge, OD: Oculus dexter, rechtes Auge.

In Gruppe II wurden fünf Patienten mit totaler oder subtotaler Pigmentierung und stark eingeschränktem Visus (n=4) oder Visusverlust (n=1) superfiziell keratektomiert. Bei vier

Patienten erfolgte die Keratektomie bilateral und bei einem einseitig. 48 Stunden nach Keratektomie wurde erstmals und 48 Stunden später zum zweiten mal bestrahlt. Bei diesen Patienten wurde die Cornea mit drei sich zum Teil überlappenden Applikationen von jeweils 15 G annähernd abgedeckt. Nach der Keratektomie erhielten die Tiere Carprofen (Rimadyl®, 4,4 mg/kg iv, anschließend einmal täglich per os über 5 Tage) und lokal Vitamin A und Gentamicin haltige Augensalben (Regepithel® 2x und Refobacin® 2x täglich). Nach Epithelisierung wurde die lokale Behandlung erneut auf Dexamethason und Cyclosporin (Ultracortenol® 3x täglich und Optimun® Augensalbe 3x täglich) umgestellt.

Tabelle 2: Signalement der bestrahlten Hunde der Gruppe II, Alter bei Bestrahlung und bei Krankheitsbeginn in Jahren

Tier	Rasse	Geschl.	Bestrahltes Auge	Alter bei Krankheitsbeginn [J]	Alter bei Bestrahlung [J]
1	DSH	w	OD, OS	4	9,25
2	DSH	w	OD, OS	2,5	4,25
3	DSH	w	OD, OS	1,5	2,75
4	DSH	w	OD	4	10
5	SH-Mix	m	OD,OS	1	1,5

Signalement und ophthalmologische Befunde vor sowie 3, 6, 12 und 24 Wochen nach Bestrahlung wurden ausgewertet. Die ophthalmologische Untersuchung beinhaltete eine Visusprüfung (Hindernisparcours, Wattebauschtest, Drohreflex), die Untersuchung des vorderen Augensemgents mit der Spaltlampe (Kowa SL 14®), eine ophthalmoskopische Untersuchung (Heine 100®), den Schirmer Tränentest, die Messung des intraokularen Drucks (Tonopen®) sowie einen Fluoreszeintest.
Klassifiziert wurden unter anderem konjunktivale Hyperämie und Chemosis, die corneale und limbale Pigmentierung, Vaskularisierung und Pannusbildung. Die Pigmentierung wurde fotographisch und zeichnerisch dokumentiert. Die Fotographien wurden mit einer Kowa® Funduskamera bei standardisierter Vergrößerung von +20 Dioptrien vor und sechs Monate nach Bestrahlung in vollständiger Mydriasis durchgeführt. Zu jeder Verlaufskontrolle erfolgten Makrofotografien mit einer Spiegelreflex-Kleinbildkamera (Canon®) aus unterschiedlichen Blickwinkeln.

Ergebnisse

Die Bestrahlung selbst verlief bei allen Patienten komplikationslos. Direkt nach der Bestrahlung, nach Abklingen der Sedation, zeigten alle Tiere einen ausgeprägten Blepharospasmus und Hyperämie der Konjunktiven, was jedoch innerhalb der ersten Tage nach der zweiten Bestrahlung verschwand. Bei keinem Patient war zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen auf der bestrahlten Cornea ein Epitheldefekt nachweisbar. Ebenso war bei keinem der Augen nach der Betrahlung eine Infektion feststellbar. Komplikationen stellten sich nicht ein.
In Gruppe I zeigten alle Patienten nach Bestrahlung im Verlauf über die sechs Montate eine geringere Symptomatik als beim nicht-bestrahlten Auge. Die corneale Pigmentierung war bei acht Patienten sechs Monate nach der Bestrahlung deutlich zurückgegangen, bei vier Patienten war sie in der Ausdehnung gleichbleibend, aber bei zwei Patienten wesentlich aufgelockert. Bei einem Hund verstärkte sich die corneale Pigmentierung des bestrahlten Auges. Die corneale Vaskularisierung war bei acht Augen sechs Monate nach der Bestrahlung deutlich reduziert, bei

drei Augen unverändert und bei zwei Augen zunehmend. Bei vier bestrahlten Augen war nach sechs Monaten kein Pannus vorhanden. Bei einem Patienten trat nasal, im nicht-bestrahlten Corneaanteil Pannus auf. Bei den übrigen sieben Patienten war punktuell Granultaionsgewebe im bestrahlten Areal sichtbar, dies jeoch in allen Fällen in deutlich geringerer Ausprägung als am nicht-bestrahlten Auge.

Bei Gruppe II (fünf Hunde, neun behandelte Augen) war die Cornea zum Zeitpunkt der beiden Bestrahlungen diffus fluoreszeinpositiv und ödematös. In drei Fällen war die Cornea nach Epithelisierung annähernd transparent und zeigte auch limbal keine Entzündungsanzeichen oder einsprossende Gefäße. Bei einem Tier erfolgte peripher, limbal eine erneute Pigmentierung, der keine ausgeprägte Vaskularisierung voranging; dennoch blieb die Cornea zentral völlig transparent. Ein Hund zeigte eine massive Gefäßeinsprossung bereits zwei Wochen nach der Keratektomie und Bestrahlung. Nach subkonjunktivalen Kortikosteroidinjektionen konnten die Vaskularisierung soweit zurückgedrängt werden, daß funktional befriedigendes Sehvermögen bei deutlich diffus getrübter Cornea resultierte.

Die Rasseverteilung der bestrahlten Hunde mit CSK in dieser Studie entspricht den Angaben der Literatur (WHITLEY und GILGER, 1998).
Unter den 13 Hunden, bei denen ein Auge nach vorausgegangener medikamenteller Therapie mit Strontium 90 bestrahlt wurde (Gruppe I), waren neun Hunde zum Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung fünf Jahre alt oder jünger (1,5 bis 5 Jahre), vier Hunde waren zwischen 6 und 8,75 Jahre alt. Alle Hunde der Gruppe II (total oder subtotal pigmentierte Corneae mit dadurch stark eingeschränktem Visus oder Blindheit) erkrankte im vierten Lebensjahr oder früher (1 bis 4 Jahre). Daß die Mehrzahl der Hunde mit therapieresistenter CSK zu der jüngeren Gruppe gehört, deckt sich mit den Angaben von WHITLEY und GILGER (1998). Danach erkranken junge Hunde schwerer und zeigen einen progressiven Verlauf der CSK.
Die ausschließlich lokale Behandlung der CSK soll zu sehr befriedigenden Resultaten führen (BIGELBACH, 1993; WILLIAMS, 1995; BOLLIGER, 1997). Obwohl alle hier beschriebenen Patienten intensiv mit Cyclosporin und Dexamethason lokal vorbehandelt waren, kam es nicht zur Besserung, sondern progressiven Verschlechterung.
Die Bestrahlung ist ein nicht-invasiver Eingriff, der beim Hund in Sedation vorgenommen werden muß, damit Augenbewegungen verhindert werden können. Beim Menschen wird die adjuvante Bestrahlung mit Strontium 90 vor allem bei dem mit der CSK eingeschränkt vergleichbaren Pterygium zur Rezidivprophylaxe eingesetzt, allerdings immer in Verbindung mit der chirurgischen Entfernung des der Cornea aufliegenden Gewebes (SCHULTZE et al., 1996; FUKUSHIMA, 1999). Die von uns angewandte Strahlendosis von 15 G wurde in Anlehnung an die für den Menschen empfohlenen Dosis eingesetzt (SCHULTZE et al., 1996; FUKUSHIMA, 1999). Um die Wirkung der Strontiumapplikation beurteilen zu können, wurde in Gruppe I nur ein Auge bestrahlt, so daß das andere, ebenso erkrankte Auge, zur Kontrolle diente. In keinem der 13 Fälle kam es durch die Bestrahlung zu Komplikationen. Alle Patienten tolerierten die gewählte Dosis, insbesondere trat in keinem Falle ein Epitheldefekt auf. Reduzierte (8/13), deutlich aufgelockerte Pigmentierung (2/13) und unveränderte Pigmentierung (2/13) bei reduzierter oder gleichbleibender Vaskularisierung (11/13) kann bei therapieresistenten Fällen einer progressiven Erkrankung als positives Behandlungsergebnis gewertet werden.
Zudem zeigten sechs Monate nach Bestahlung alle behandelten Augen eine deutlich geringere Symptomatik als die nicht bestrahlten.

Patienten erfolgte die Keratektomie bilateral und bei einem einseitig. 48 Stunden nach Keratektomie wurde erstmals und 48 Stunden später zum zweiten mal bestrahlt. Bei diesen Patienten wurde die Cornea mit drei sich zum Teil überlappenden Applikationen von jeweils 15 G annähernd abgedeckt. Nach der Keratektomie erhielten die Tiere Carprofen (Rimadyl®, 4,4 mg/kg iv, anschließend einmal täglich per os über 5 Tage) und lokal Vitamin A und Gentamicin haltige Augensalben (Regepithel® 2x und Refobacin® 2x täglich). Nach Epithelisierung wurde die lokale Behandlung erneut auf Dexamethason und Cyclosporin (Ultracortenol® 3x täglich und Optimun® Augensalbe 3x täglich) umgestellt.

Tabelle 2: Signalement der bestrahlten Hunde der Gruppe II, Alter bei Bestrahlung und bei Krankheitsbeginn in Jahren

Tier	Rasse	Geschl.	Bestrahltes Auge	Alter bei Krankheitsbeginn [J]	Alter bei Bestrahlung [J]
1	DSH	w	OD, OS	4	9,25
2	DSH	w	OD, OS	2,5	4,25
3	DSH	w	OD, OS	1,5	2,75
4	DSH	w	OD	4	10
5	SH-Mix	m	OD,OS	1	1,5

Signalement und ophthalmologische Befunde vor sowie 3, 6, 12 und 24 Wochen nach Bestrahlung wurden ausgewertet. Die ophthalmologische Untersuchung beinhaltete eine Visusprüfung (Hindernisparcours, Wattebauschtest, Drohreflex), die Untersuchung des vorderen Augensemgents mit der Spaltlampe (Kowa SL 14®), eine ophthalmoskopische Untersuchung (Heine 100®), den Schirmer Tränentest, die Messung des intraokularen Drucks (Tonopen®) sowie einen Fluoreszeintest.
Klassifiziert wurden unter anderem konjunktivale Hyperämie und Chemosis, die corneale und limbale Pigmentierung, Vaskularisierung und Pannusbildung. Die Pigmentierung wurde fotographisch und zeichnerisch dokumentiert. Die Fotographien wurden mit einer Kowa® Funduskamera bei standardisierter Vergrößerung von +20 Dioptrien vor und sechs Monate nach Bestrahlung in vollständiger Mydriasis durchgeführt. Zu jeder Verlaufskontrolle erfolgten Makrofotografien mit einer Spiegelreflex-Kleinbildkamera (Canon®) aus unterschiedlichen Blickwinkeln.

Ergebnisse

Die Bestrahlung selbst verlief bei allen Patienten komplikationslos. Direkt nach der Bestrahlung, nach Abklingen der Sedation, zeigten alle Tiere einen ausgeprägten Blepharospasmus und Hyperämie der Konjunktiven, was jedoch innerhalb der ersten Tage nach der zweiten Bestrahlung verschwand. Bei keinem Patient war zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen auf der bestrahlten Cornea ein Epitheldefekt nachweisbar. Ebenso war bei keinem der Augen nach der Betrahlung eine Infektion feststellbar. Komplikationen stellten sich nicht ein.
In Gruppe I zeigten alle Patienten nach Bestrahlung im Verlauf über die sechs Montate eine geringere Symptomatik als beim nicht-bestrahlten Auge. Die corneale Pigmentierung war bei acht Patienten sechs Monate nach der Bestrahlung deutlich zurückgegangen, bei vier Patienten war sie in der Ausdehnung gleichbleibend, aber bei zwei Patienten wesentlich aufgelockert. Bei einem Hund verstärkte sich die corneale Pigmentierung des bestrahlten Auges. Die corneale Vaskularisierung war bei acht Augen sechs Monate nach der Bestrahlung deutlich reduziert, bei

Die Keratektomie in Kombination mit einer Strontiumapplikation wurde bei durch die CSK erblindeten oder stark visuseingeschränkten Patienten mit Erfolg in allen fünf Fällen eingesetzt. Alle Patienten erlangten nach der Therapie ein funktionell befriedigendes Sehvermögen. Bei drei der fünf Patienten war die gesamte, bei einem Patienten die zentrale Cornea annähernd transparent.

In Anbetracht der Tatsache, daß ein Stillstand der Erkrankung bei ausgewählten therapieresistenten Fällen positiv zu bewerten ist, ist die Bestrahlung mit Strontium 90 in schwerwiegenden Fällen einer CSK mit Visuseinschränkung zu empfehlen. Die Kombination der Bestrahlung mit der Keratektomie erbrachte in fünf Fällen (neun Augen) vielversprechende Resultate.

Zusammenfassung

Achtzehn Schäferhunde und Schäferhundmischlinge, die wegen einer therapieresistenten CSK mit Strontium 90 bestrahlt worden waren, wurden ausgewertet. 13 erhielten neben der Bestrahlung ausschließlich medikamentelle Therapie, fünf wurden zudem superfiziell keratektomiert. Keiner der Patienten zeigte unerwünschte Nebenwirkungen oder Komplikationen nach der Therapie. Alle 13 bestrahlten Augen wiesen sechs Monate nach der Bestrahlung geringere CSK-Symptome als die nicht-bestrahlten Augen auf. Die fünf Patienten, die vor der Therapie stark visuseingschränkt oder blind waren, zeigten nach superfizieller Keratektomie und Bestrahlung wieder Sehvermögen.

Literatur

AUSTAD, R. OEN, E.O. (1978)
Chronic superficial keratitis (keratitis superficialis chronica) in the dog. I. A review of the literature.
J Small Anim Pract **19**:197-201

AUSTAD, R., OEN, E.O. (1978)
Chronic superficial keratitis in the dog. II. Results of a combined non-surgical treatment.
J Small Anim Pract **19**:203-206

BEDFORD, P.G.C., LONGSTAFFE, J.A. (1979)
Corneal pannus (chronic superficial keratitis) in the German Shepherd dog.
J Small Anim Pract **18**:757-772

BIGELBACH, A. (1993)
Die lokale Behandlung kortikoresistenter Fälle von Keratitis superficialis chronica (Überreiter) und plasmazellulärer Nickhautinfiltration mit Cyclosporin.
Kleintierpraxis **38**:271-280

BOLLINGER, J. (1997)
Die lokale Applikation von 1%igen Cyclosporin-Augentropfen bei der Keratokonjunktivitis sicca, der Keratitis superficialis chronica und der Keratitis punctata.
Vet Med Diss. Zürich

BISTNER, S.L. (1983)
Corneal pathology. In:. Comparative ophthalmic pathology. (Hrsg.: R.J Peiffer Jr.) Charles C Thomas. Springfield, IL

CAMPBELL, L.H., OKUDA, B.S., LIPTON, D.E., REED, C. (1975)
Chronic superficial keratitis in dogs. Detection of cellular hypersensitivity.
Am J Vet Res **36**:669-671

EICHENBAUM, J.D., LAVACH, J.D., GOULD, D.H. (1986)
Immunhistochemical staining patterns of canine eyes affected with chronic superficial keratitis.
Am J Vet Res **47**:1952-1955

FUKUSHIMA, S., INOUE, T.O., INOUE, T.A., et al. (1999)
Postoperative irradiation of pterygium with Sr 90 eye applicator.
Int J Radiation Oncol Biol Phys **43**:597-600

SLATTER, D.H. (1990)
Fundamentals of veterinary ophthalmology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders. 257-303

SCHULTZE HINRICHS, KIMMUNG (1996)
Strahlentherapie des Pterygiums.

Strahlentherapie und Oncologie **172**:417-421

SLATTER, D.H., LAVACH, J.D., SEVERIN, G.A., et al. (1977)
Überreiter's syndrome (chronic superficial keratitis) in dogs in Rocky Mountain area.
J Small Anim Pract **18**:757-772

STANLEY, R.G. (1988)
Superficial stromal keratitis in the dog.
Aust Vet J **65**:321-328

WHITLEY, R.D. (1991)
Canine cornea. In: Veterinary ophthalmology, (Hrsg.: K.N.Gelatt), 2nd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 307-356

WHITLEY, R.D., GILGER, B.C. (1998)
Diseases of the canine cornea and sclera.
In: Veterinary ophthalmology, (Hrsg.: K.N.Gelatt), 3rd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 635-673

Anschrift der Verfasser:
*Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere an der Freien Universität Berlin
Oertzenweg 19 b
D 14163 Berlin

**Abteilung Strahlentherapie
Uni-Klinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin
Hindenburgdamm 30
D 12200 Berlin