

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der FU Berlin¹ (Direktor: Prof. Leo Brunnberg)
und der Abteilung für Radiotherapie des Uni-Klinikum Benjamin Franklin der FU Berlin²
(Direktor: Prof. Wolfgang Hinkelbein)

Originalarbeit

Zur Strahlentherapie der Keratitis superficialis chronica mit Strontium 90

Georg GRÜNING¹, Ingrid ALLGOEWER¹, Stefan HÖCHT², Wolfgang HINKELBEIN²
und Leo BRUNNBERG¹

Keratitis, Strahlentherapie,
Hund

Zusammenfassung

Zur Strahlentherapie der Keratitis superficialis chronica mit Strontium 90

Siebzehn Schäferhunde und Schäferhundmischlinge wurden wegen einer therapieresistenten Keratitis superficialis chronica (KSC) mit Strontium 90 in einer Dosis von zweimal 15 Gy bestrahlt. In 13 Fällen erfolgte die Radiotherapie einseitig in Kombination mit einer medikamentellen Behandlung aus 0,5 % Prednisolonacetat (Ultracortenol[®]) vor und 0,2 % Ciclosporin (Optimmune[®]) nach Bestrahlung. Das nicht bestrahlte Auge diente als Kontrolle. Alle 13 Augen zeigten sechs Monate nach Bestrahlung eine geringere Symptomatik. In den vier Fällen mit starker Visuseinschränkung wurde eine lamelläre Keratektomie mit einer adjuvanten Radiotherapie kombiniert und führte zur Wiedererlangung des Sehvermögens. Nennenswerte Nebenwirkungen der Radiotherapie wurden nicht beobachtet.

Summary

The radiation therapy of Chronic Superficial Keratitis with Strontium 90

In this study 17 German Sheperds and mixed with Chronic Superficial Keratitis were evaluated after radiation therapy with Strontium 90. A 15 Gy dosage was delivered two times under general anaesthesia.

In 13 dogs the non irradiated eye served as negativ control and was treated only locally with 0,5 % Prednisoloneacetat (Ultracortenol[®]) before and 0,2 % Ciclosporin (Optimmune[®]) after radiation. All 13 dogs improved within six months after irradiation compared with the non radiated eye.

In four dogs with bilateral loss of vision a superficial keratectomy was performed before radiation therapy. The four dogs with a combined therapy regained vision after treatment. None of the dogs showed severe negative side effects in connection with the radiation therapy.

Einleitung

Die Keratitis superficialis chronica (KSC), auch als Schäferhundkeratitis, Keratitis „Überreiter“ oder Pannus bezeichnet, ist eine chronisch progressive Hornhautentzündung, die durch bilaterale Vaskularisation und korneale Pigmentierung zur Erblindung führt.

Die Erkrankung tritt insbesondere bei Schäferhunden und Schäferhundmischlingen auf und beginnt mit einer Konjunktivitis, die im temporalen Augenwinkel in Form einer subepithelialen Hornhautvaskularisation auf die Kornea übergreift (ÜBERREITER, 1961). Die oberflächliche Gefäßeinsprossung wird im akuten Stadium von einer zentral fortschreitenden Infiltration fibrovaskulären Granulationsgewebes (Pannus) abgelöst (STADES et al., 1996) und während der chronischen Verlaufsformen von einer epithelialen sowie stromalen Hornhautpigmentierung begleitet (SLATTER, 1990; GILGER und WHITLEY, 1998).

In dem Granulationsgewebe werden Histiozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und eine große Anzahl an degranulierten Mastzellen angetroffen, was den Behandlungserfolg einer immunsuppressiven Therapie mit Kortikosteroiden und Ciclosporin A erklärt.

Die Erkrankung kann nicht ausgeheilt werden; ein Fortschreiten lässt sich nur durch eine lebenslange Therapie verhindern. Dies legt die Vermutung nahe, dass der KSC eine immunvermittelte Genese zugrunde liegt (EICHENBAUM et al., 1986; BOLLIGER, 1997). Dabei scheint die Sonneneinstrahlung für den Ausbruch der Erkrankung von entscheidender Bedeutung zu sein. Vermutlich kommt es unter dem Einfluss der UV-Strahlen zur Modifikation hornhautspezifischer Antigene, was den autoimmunen Krankheitsprozess auslöst (SEVERIN, 1996; WILLIAMS, 1999).

Die Diagnose wird aufgrund der klinischen Symptome gestellt und muss von einer unspezifischen Hornhautpigmentierung aufgrund anderer chronischer Keratiti-

den abgegrenzt werden. Seit ihrer genaueren Untersuchung im Jahre 1961 durch ÜBERREITER sind für die KSC verschiedene Behandlungsmethoden beschrieben worden. An der Vielzahl der entwickelten Therapiemodellen wird deutlich, dass sich bislang noch keines mit langfristig befriedigenden Ergebnissen durchsetzen konnte. Obwohl die klinische Symptomatik in Fällen mit mildem Verlauf durch eine lokale Behandlung mit Kortikosteroiden und Ciclosporin unterdrückt werden kann (WILLIAMS et al., 1995), kommt es in therapieresistenten Fällen (häufig bei Hunden, die vor dem fünften Lebensjahr erkrankt sind) zum progressiven Visusverlust infolge fortschreitender Hornhautvaskularisation. In diesen Fällen ist eine oberflächliche Keratektomie indiziert, die mit einer adjuvanten Radiotherapie mit Strontium 90 (⁹⁰Sr) kombiniert werden kann (SLATTER, 1990).

Aber auch ohne Keratektomie wird in therapieresistenten Fällen die Bestrahlung mit Betastrahlern (⁹⁰Sr) empfohlen (WHITLEY und GILGER, 1998). Obwohl die in dieser Studie beschriebene Radiotherapie mit ⁹⁰Sr bereits in der Literatur im Zusammenhang mit der Therapie der KSC erwähnt worden ist (JENSEN, 1971; BISTNER et al., 1977; SLATTER et al., 1977; BEDFORD und LONGSTAFFE, 1979; STANLEY, 1988; GELATT, 1991 und STADES et al., 1996), finden sich keine klinisch kontrollierten Untersuchungen. Die einzige umfassender dokumentierte Studie von PAGÈS (1970) liefert uneinheitliche Ergebnisse. Entsprechend widersprüchlich sind auch die in der Literatur gemachten Angaben zur Dosierung, zumal keinerlei Hinweise auf die avisierte Dositiefe gegeben werden.

Ziel der Studie ist es, festzustellen, ob die Radiotherapie mit ⁹⁰Sr geeignet ist, die nicht heilbare, chronisch progressive KSC (SLATTER, 1990) in ihrer Progredienz aufzuhalten, was bereits als therapeutischer Erfolg gewertet werden muss (ÜBERREITER, 1961). Zudem sollen anhand der klinisch kontrollierten Studie Wirkungen und Nebenwirkungen ausgewertet werden.

Material und Methoden

Im Zeitraum 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.

Von diesen wurden 23 Patienten, die trotz medikamenteller Therapie mit Prednisolon-21-Acetat 0,5 % Augensalbe (Ultracorteno[®]/CIBA Vision) und Ciclosporin (CsA) 0,2 % Augensalbe (Optimmune[®]/Essex) eine fortschreitende korneale Pigmentierung entwickelt hatten, zur Radiotherapie mit Strontium 90 ausgewählt.

In die Studie wurden 17 Tiere aufgenommen, bei denen eine vollständige Dokumentation der Verlaufuntersuchungen vorlag. Die Patienten wurden entsprechend dem Krankheitsverlauf in zwei Gruppen eingeteilt. Bei 13 Hunden (Gruppe I) wurde neben der Bestrahlung des jeweils schwerer betroffenen Auges ausschließlich eine medikamentelle Therapie mit 0,5 % Prednisolonacetat (Ultracorteno[®]) sechsmal täglich vor Bestrahlung und 0,2 % Ciclosporin (Optimmune[®]) zweimal täglich nach Bestrahlung durchgeführt. Das nicht bestrahlte Auge wurde rein medikamentell behandelt und diente als Therapiekontrolle. Die Tabelle 1 beschreibt das Signalement der Hunde in Gruppe I.

In Gruppe II (n = 4) wurden Patienten mit totaler oder subtotaler Pigmentierung und stark eingeschränktem Visus oder Visusverlust bilateral superfiziell keratektomiert und anschließend bestrahlt. Das Signalement der Hunde in Gruppe II wird in Tabelle 2 beschrieben.

Die Hunde der Gruppe I (n = 13) wurden an jeweils einem Auge zweimal im Abstand von 48 Stunden bestrahlt. Die Gruppe bestand aus: Deutsche Schäferhunde (n = 9), Amerikanisch-Canadische Schäferhunde (n = 2) und Schäferhundmischlinge (n = 2), acht Rüden, drei intakte und zwei kastrierte Hündinnen.

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

Tier	Rasse	Geschlecht	Alter bei Krankheitsbeginn [J]	Alter bei Bestrahlung [J]	bestrahltes Auge	Bestrahlungsareale pro Auge und Sitzung [n]	Maximaldosis pro Auge [Gy]
1	DSH	m	1,5	3,25	OS	2	60
2	DSH	w	7	7,50	OS	1	30
3	DSH	m	1,5	3,25	OS	1	30
4	ACSH	m	5	7,25	OS	1	30
5	DSH	w	4	6,75	OD	2	60
6	DSH	m	2,25	5,25	OS	2	60
7	SH-Mix	m	2,75	6,00	OS	2	60
8	ACSH	m	7	7,50	OD	1	30
9	DSH	m	6	7,50	OS	1	30
10	DSH	w	1,5	2,50	OD	2	60
11	DSH	wk	5	6,50	OS	2	60
12	DSH	m	4,75	5,50	OD	2	60
13	SH-Mix	wk	8,75	9,50	OS	1	30

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, **Gy:** Gray, **J:** Jahre

Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Therapie 5,8 (2,5 bis 9,5) Jahre, bei 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, wobei jeweils das schwerer betroffene Auge ausgewählt wurde. Bei Hunden mit symmetrischen Befunden wurde das zu bestrahlende Auge zufällig bestimmt. Die Bestrahlung erfolgte in ein oder zwei sich überlappenden Applikationen mit einer maximalen Summationsdosis von 30–60 Gy.

Bei den Patienten in Gruppe II lag eine weitgehende Visuseinschränkung aufgrund der Korneapigmentierung vor, weshalb eine bilaterale Keratektomie durchgeführt wurde. Das durchschnittliche Alter zu Beginn der Erkrankung betrug 2,25 Jahre (1–4 Jahre), zum Behandlungszeitpunkt 5,5 Jahre (1,25–9,25 Jahre). Die Bestrahlung der keratektomierten Augen erfolgte pro Sitzung in jeweils zwei oder drei überlappenden Applikationen mit einer maximalen Summationsdosis von 60–90 Gy. Die Bestrahlung erfolgte zwei Tage nach Keratektomie und wurde nach weiteren zwei Tagen wiederholt.

Die Gruppe II setzte sich zusammen aus: Deutsche Schäferhunde (n = 3), Schäferhundmischlinge (n = 1), drei intakte weibliche und ein männliches Tier. Tabelle 2 gibt Auskunft über das Signalement der Patienten in Gruppe II.

Die in der Ophthalmologie genutzten Strahlenapplikatoren besitzen eine hohe Dosisleistung mit entsprechender Ausgangsladung, so dass eine Oberflächendosis von etwa 4–5 Gy/min erzielt wird. Obwohl die Radioaktivität von ⁹⁰Sr mit einer HWZ von 28 Jahren nur langsam abnimmt, ist eine regelmäßige Aktivitätsüberprüfung der Applikatoren, beispielsweise mit Szintillationsdetektoren oder Extrapolationskammern, nötig. Bei dem in der Studie angewendeten Applikator wurde die Oberflächen-Energiedosis (Referenzpunkt 0 mm) am 1. 10. 1997 mit 5,67 Gy/min angegeben und betrug am 1. 10. 1998 5,503 Gy/min (Messprotokoll der BEBIG Isotopentechnik und Umweltdiagnostik GMBH, 1997). Um eine gleichbleibende Oberflächendosis von 15 Gy pro Sitzung bei der Radiotherapie der KSC gewährleisten zu können, musste daher im gewählten Behandlungszeitraum die Applikationsdauer von 2,72 min im November 1998 auf 2,76 min im Juni 1999 verlängert werden.

Beim Referenz-Dosispunkt in 0 mm Tiefe wurde eine Energiedosisleistung von 5,67 Gy/min erzielt, was einer relativen Wasser-Energiedosis ($D_{w/rel}$) von 100 % bezogen auf die Applikatoroberfläche entspricht (siehe Tab. 3). Am Referenz-Dosispunkt in 2 mm Tiefe be-

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

Tier	Rasse	Geschlecht	Alter bei Krankheitsbeginn [J]	Alter bei Bestrahlung [J]	bestrahltes Auge	Bestrahlungsareale pro Auge und Sitzung [n]	Maximaldosis pro Auge [Gy]
1	DSH	w	4	9,25	OD, OS	3	90
2	DSH	w	2,5	4,25	OD, OS	2	60
3	DSH	w	1,5	2,75	OD, OS	3	90
4	SH-Mix	m	1	1,50	OD, OS	3	90

DSH: Deutscher Schäferhund, **SH-Mix:** Schäferhundmischling, **m:** männlich, **w:** weiblich, **J:** Jahre, **Gy:** Gray, **OS:** Oculus sinister, linkes Auge, **OD:** Oculus dexter, rechtes Auge

Tabelle 3: Relative Wasser-Energiedosis $D_{w/rel}$ bezogen auf die Wasser-Energiedosis an der Applikatoroberfläche (aus PTB-Bericht, 1986)

Tiefe des Referenz-Dosispunktes [mm]	$D_{w/rel}$ [%]
0,0	100
0,5	84
1,0	68
1,5	55
2,0	42
2,5	32
3,0	22
3,5	16
4,0	10

trug die Energiedosisleistung 2,35 Gy/min. Das entspricht einer $D_{w/rel}$ von 42 %. Liegt der Referenz-Dosispunkt in 4 mm Tiefe, werden nur noch 10 %, d. h. 0,583 Gy/min der Energiedosis gemessen. Ein starker Energiedosisabfall ermöglicht die Schonung der tieferen Gewebeschichten.

Bei allen Patienten erfolgte die Bestrahlung in zwei Applikationen mit einer Oberflächendosis von jeweils 15 Gy. Das entspricht einer Summationsdosis von 30 Gy an der Hornhautoberfläche. Abweichende Angaben zur Maximaldosis pro Auge beziehen sich auf die überlappenden Strahlenfelder mit einer maximalen Dosisbelastung von 60–90 Gy, je nachdem ob zur vollständigen Bestrahlung der veränderten Hornhaut zwei oder drei sich überlappenden Strahlenfelder vorlagen. Die Bestrahlung erfolgte in Kurznarkose mit Diazepam (Diazepam/Ratiopharm® 0,1 ml/kg i. v.) und Propofol (Propofol/Abbott® 4 mg/kg i. v.) sowie unter Lokalanästhesie mit Proxymetacain (Proparakain-POS® 0,5 %).

Die Nachbehandlung in Gruppe I bestand aus Cyclosporin (Optimmune®/Essex 0,2 % AS 2x täglich in abnehmender Häufigkeit), in Gruppe II wurde nach der Keratektomie mit Carprofen (Rimadyl®/Pfizer 4,4 mg/kg i. v.) einmal täglich systemisch sowie mit Vitamin A (Regepithel®) und Gentamycin (Refobacin®) Augensalbe zweimal täglich lokal behandelt.

Langfristig erfolgte die Nachbehandlung in Gruppe II jedoch auch mit Ciclosporin (Optimmune®) AS analog zur Gruppe I.

Die ophthalmologischen Kontrollen erfolgten 3, 6, 12 und 24 Wochen nach Bestrahlung und beinhalteten die Untersuchung des vorderen Augensegments mit der Spaltlampe (Kowa® SL14), eine ophthalmoskopische Untersuchung des Fundus mit einem indirekten Ophthalmoskop (Heine®100), den Schirmer Tränentest und die Messung des intraokularen Druckes (Tonopen® Aplanationstonometer). Die Dokumentation erfolgte anhand von Makrofotografien und Skizzen mittels vorgefertigter Schablonen.

Um strahlungsinduzierte Veränderungen der Hornhautdicke festzustellen (Ödembildung) und krankheitsbedingte Dickenzunahmen infolge Hornhautvaskularisation beurteilen zu können, wurde vor Behandlungsbeginn sowie drei und sechs Monate nach Bestrahlung an beiden Augen eine sonographische Hornhautdickenmessung (Pachymetrie) mit einem Pachymeter (SP-2000®/TOMEY) vorgenommen. Hierzu wurde die Spitze der Messsonde (SP-2010) senkrecht auf eine der fünf in Abbildung 1 festgelegten Hornhautpositionen gehalten. Es erfolgten mindestens drei Messungen pro Lokalisation mit geringer Varianz. Vor den Messungen wurde das Lokalanästhetikum Proxymetacain-hydrochlorid 0,5 % (Proparacain-POS®/Ursapharm) appliziert, was auch die sonographische Ankopplung verbesserte.

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Ultraschalls in der Hornhaut wurde auf 1630 m/s eingestellt (GILGER et al., 1991). Die Messgenauigkeit des Gerätes wird von TOMEY mit $\pm 5 \mu\text{m}$ angegeben. Der vom Schallkopf (Sondenspitze/SP-2010) ausgesandte Ultraschall wird von der Descemetischen Membran (Lam. limitans posterior) reflektiert und als Echo von der Sonde registriert.

Die Hornhautdicke kann aufgrund der eingestellten Ultraschallgeschwindigkeit mit der jeweils gemessenen Übertragungszeit berechnet werden. Den Zusammenhang stellt folgende Gleichung dar (Bedienungsanleitung zum Pachymeter SP-2000®/TOMEY):

$$\text{Hornhautdicke } (\mu\text{m}) = \text{Ultraschallgeschwindigkeit (m/s)} \times \text{Übertragungszeit } (\mu\text{s}) : 2$$

Die Pachymetrie der Hornhaut erfolgte an fünf festgelegten Messpunkten (siehe Abb. 1):

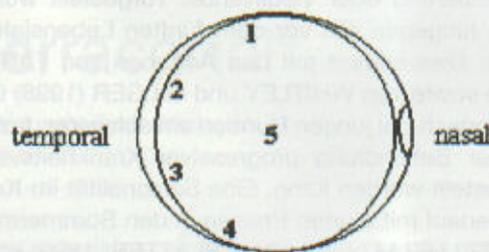
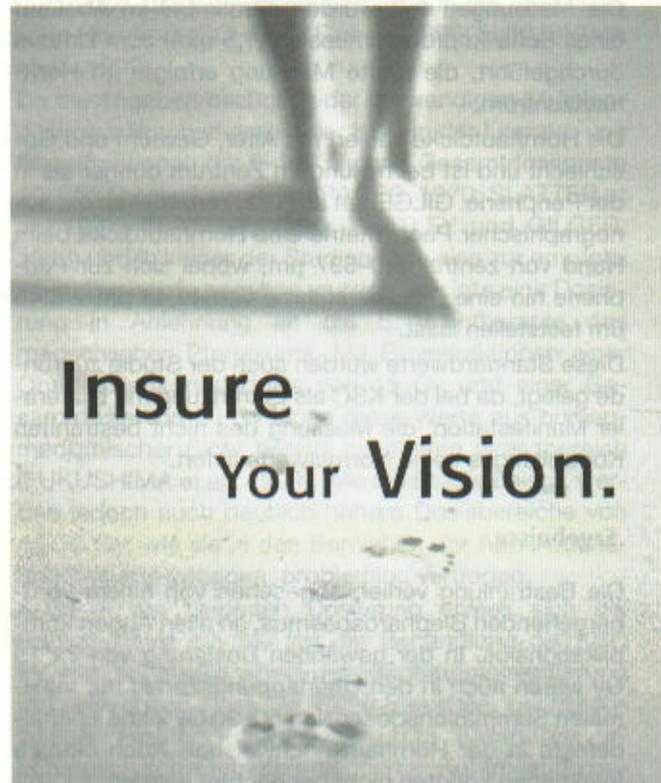


Abb. 1: Skizze der Pachymetriemesspunkte.



Insure Your Vision.

Bei Ihrem Weg in die Zukunft sollten Sie auch Stolpersteine im Auge behalten. Schließlich hält das Leben so manche Überraschung bereit. Gut, wenn man da einen starken Partner im Rücken hat, auf den man sich verlassen kann.

Deshalb entwickelt Medicopartner individuelle Anlage- und Absicherungskonzepte, die Ihnen die nötige Standfestigkeit und Sicherheit geben: für Ihre nächsten Schritte, aber auch für Ihren späteren Lebensweg. Wir sorgen dafür, dass Ihre Visionen Wirklichkeit werden. Rufen Sie uns einfach an. Wir nehmen uns gern Zeit für Sie.



medicopartner

Insure Your Vision

Caprivistraße 29-31 • 49076 Osnabrück

Tel. (05 41) 4 09 49-0

Fax (05 41) 4 09 49-99

Internet: www.medicopartner.de

Die Messungen 1–4 wurden paralimbal im Abstand eines Schallkopfdurchmessers (1,5 mm) zum Limbus durchgeführt, die fünfte Messung erfolgte im Hornhautzentrum.

Die Hornhautdicke variiert mit Alter, Gewicht und Geschlecht und ist beim Hund im Zentrum dünner als in der Peripherie. GILGER et al. (1991) ermittelten mit sonographischer Pachymetrie eine Hornhautdicke beim Hund von zentral 520–597 μm , wobei sich zur Peripherie hin eine Dickenzunahme von $49,43 \mu\text{m} \pm 8,45 \mu\text{m}$ feststellen lässt.

Diese Standardwerte wurden auch der Studie zugrunde gelegt, da bei der KSC als Erkrankung mit bilateraler Manifestation, die Messung des nicht bestrahlten Kontrollauges keine Normalwerte liefert.

Ergebnisse

Die Bestrahlung verlief, abgesehen von einem vorübergehenden Blepharospasmus, an allen Augen komplikationslos. In der gewählten Dosierung von $2 \times 15 \text{ Gy}$ waren auch in den Überlappungszonen mit maximalen Summationsdosen von 60–90 Gy keine Epitheldefekte in der Hornhaut nachweisbar. Auch okuläre Infektionen konnten nicht beobachtet werden.

Alle Patienten der Gruppe I zeigten innerhalb des Beobachtungszeitraumes am bestrahlten Auge eine geringere Krankheitssymptomatik als am nicht bestrahlten, medikamentell behandelten Kontrollauge.

Die Pigmentausbreitung nahm bei allen bestrahlten Augen innerhalb der ersten 6 Wochen ab, am Ende des Beobachtungszeitraumes (nach 24 Wochen) hatte sie bei 5/13 Patienten wieder zugenommen. An 10/13 Augen lag jedoch im Vergleich zum Ausgangsbefund auch nach 24 Wochen eine geringere Pigmentausbreitung vor. Am nicht bestrahlten Kontrollauge zeigte sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei 11/13 Hunden eine stetige Pigmentzunahme, die in sieben Fällen auf das Doppelte der Ausgangssituation anstieg.

Die durchschnittliche Pigmentdichte nahm am bestrahlten Auge innerhalb von drei Wochen bei 10/13 Patienten ab, stieg jedoch innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei 7/13 Patienten wieder an. Nur in vier Fällen war auch nach 24 Wochen eine Auflockerung der Pigmentdichte zu erkennen. Am unbestrahlten Kontrollauge war innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei 8/13 Augen eine Zunahme der Pigmentdichte festzustellen, bei zwei Patienten veränderte sich die Pigmentdichte nicht, und in drei Fällen hatte sie innerhalb des Beobachtungszeitraumes abgenommen.

Die Vaskularisation der Kornea nahm bei 12/13 Patienten zunächst innerhalb der ersten drei Wochen ab, stieg jedoch innerhalb des Beobachtungszeitraumes in 11/13 Fällen wieder an. Im Vergleich zu den Ausgangsbefunden war sie jedoch bei sieben Patienten deutlich reduziert, bei drei Patienten war sie unverän-

dert und nur bei drei Patienten hatte sie zugenommen. Am unbestrahlten Kontrollauge nahm die Vaskularisation bei allen Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu, bei 11/13 Hunden sogar auf das Doppelte des Ausgangswertes.

Die Pachymetrie des bestrahlten Auges ließ eine Woche post radiationem bei 10/13 Patienten eine Zunahme der Hornhautdicke um durchschnittlich $73,8 \mu\text{m}$ erkennen. Gegenüber dem Ausgangswert betrug die Hornhautdickenzunahme am Ende des Beobachtungszeitraumes bei 12/13 Patienten durchschnittlich $109,5 \mu\text{m}$. Am Kontrollauge betrug die durchschnittliche Hornhautdickenzunahme nach 24 Wochen bei 10/13 Patienten hingegen $141,8 \mu\text{m}$ und lag somit um etwa ein Viertel höher als am bestrahlten Auge.

In Gruppe II war die Kornea zum Zeitpunkt der Bestrahlung diffus fluoreszeinpositiv und ödematisiert. Im Zeitraum zwischen Keratektomie und Bestrahlung wurden Blepharospasmus und Epiphora beobachtet. Die Pigmentierung wurde in fünf von acht Fällen deutlich reduziert, bei zwei Augen veränderte sich die Pigmentierung nur geringfügig. Lag zu Beginn der Therapie bei drei Patienten eine deutliche Visuseinschränkung vor und zeigte ein Patient einen vollständigen Visusverlust, so besserte sich dieser Zustand bei allen Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Selbst die erneute Hornhautpigmentierung, bei drei von acht Augen, stellte aufgrund der peripheren Lokalisation und geringeren Dichte des Pigments keine der Ausgangssituation vergleichbare Visuseinschränkung dar.

Diskussion

Die Rassenverteilung der Hunde dieser Studie entsprach den Angaben aus der Literatur, denen zu Folge eine Prädisposition für Schäferhunde und Schäferhundmischlinge besteht (STEINFELD, 1967; KUNZMANN, 1979; SLATTER, 1990). Hinsichtlich der unterschiedlich diskutierten Geschlechterverteilung konnte wegen der geringen Patientenzahl der Studie keine statistisch auswertbare Aussage getroffen werden.

Die in der Literatur beschriebene Altersverteilung und ihre Bedeutung für den Krankheitsverlauf konnte in dieser Studie bestätigt werden. So erkrankten Hunde mit geringgradiger Hornhautpigmentierung um das fünfte Lebensjahr ($n = 9$) oder mit sechs bis neun Jahren ($n = 4$). Tiere, die mit fortgeschrittener Hornhautpigmentierung oder Visusverlust vorgestellt wurden, waren hingegen alle vor dem fünften Lebensjahr erkrankt. Dies stimmt mit den Angaben von FARMER (1984) sowie von WHITLEY und GILGER (1998) überein, wonach bei jungen Hunden ein schwerer, trotz intensiver Behandlung progressiver Krankheitsverlauf festgestellt werden kann. Eine Saisonalität im Krankheitsverlauf mit akuten Phasen in den Sommermonaten (TELLHELM et al., 1981; SLATTER, 1990) konnte ebenfalls beobachtet werden.

Die ausschließlich medikamentelle Therapie der KSC soll zu befriedigenden Resultaten führen. Dabei werden die in der Literatur beschriebenen Behandlungserfolge hinsichtlich der Pigmentregression unter Ciclosporin-Monotherapie (JACKSON et al., 1991; WILLIAMS, 1995; BOLLIGER, 1997) mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen erzielt. JACKSON et al. (1991) und BIGELBACH (1993) verwenden Ciclosporin zweimal täglich in einer Konzentration von 1,5 %, bei BOLLIGER (1997) kommt ein 1%iges Präparat zweimal täglich zur Anwendung. WILLIAMS et al. (1995) haben mit 0,2 % Ciclosporin zweimal täglich Behandlungserfolg.

In dieser Studie kam es jedoch unter Behandlung mit 0,2%igem Ciclosporin (Optimmune®/Essex), zweimal täglich in größer werdenden Behandlungsintervallen bis zu einer einmaligen Anwendung jeden zweiten Tag, zur Progression der Erkrankung am nicht bestrahlten Kontrollauge.

Die mit 0,2 % vergleichsweise niedrige Konzentration des Wirkstoffes Ciclosporin in dem verwendeten Präparat (Optimmune®/Essex) könnte eine Erklärung für die abweichenden Ergebnisse hinsichtlich der Pigmentreduktion und Vaskularisationshemmung gegenüber den in der Literatur gemachten Angaben von JACKSON et al. (1991), BIGELBACH (1993), WILLIAMS et al. (1995) und BOLLIGER (1997) liefern. Zudem wurde auch in keiner der genannten Studien eine vergleichbare Reduktion der Applikationshäufigkeit vorgenommen. Da an den bestrahlten Augen im Gegensatz zu den rein medikamentell mit CsA behandelten Kontrollaugen ein Rückgang der Hornhautpigmentierung und Vaskularisation trotz einer reduzierten medikamentellen Therapie mit CsA festgestellt wurde, kann dieser Behandlungserfolg auf die Radiotherapie mit ⁹⁰Sr zurückgeführt werden.

Die Bestrahlung der Hornhaut in Form der Brachytherapie mit ⁹⁰Sr stellt einen nicht invasiven Eingriff dar, der beim Hund, zur Verhinderung Augenbewegungen, in Kurznarkose durchgeführt wird. Beim Menschen wird die Brachytherapie mit ⁹⁰Sr zur Rezidivprophylaxe nach chirurgischer Resektion des Pterygiums eingesetzt, einer der KSC eingeschränkt vergleichbaren

gutartigen Bindegewebshyperplasie in die oberflächliche Hornhaut (SCHULTZE et al., 1996; FUKUSHIMA et al., 1999).

Da die Angaben bezüglich der notwendigen Strahlendosis zur Brachytherapie der KSC in der Literatur von Einzelfraktionen mit 5–100 Gy und Gesamtdosen von 10–585 Gy stark variieren (PAGÈS, 1970; SLATTER et al., 1977; SLATTER, 1990; WHITLEY und GILGER, 1998) und in keiner der Studien Hinweise zur empfohlenen Dosisstärke gegeben wurden, erfolgte eine Dosierung in Anlehnung an die Strahlentherapie des menschlichen Pterygiums. Mit Einzelfraktionen einer Oberflächenkontaktdosis von 15 Gy und einer Gesamtdosis von 30 Gy lagen diese Werte aus humanmedizinischer Sicht bereits im oberen Grenzbereich (FUKUSHIMA et al., 1999). Wie die Studie belegt, werden jedoch auch deutlich höhere Dosisbereiche von 45–90 Gy, wie sie in den Bereichen der Applikationsüberlappung vorlagen, problemlos vertragen.

Auch in der niedrigen Dosierung erwies sich die Radiotherapie mit ⁹⁰Sr bei der Behandlung der KSC als effektiv. Die Abnahme der Hornhautpigmentierung am bestrahlten Auge bei 10/13 Patienten, bei gleichzeitiger Pigmentzunahme in 11/13 Fällen am ursprünglich schwächer pigmentierten Kontrollauge belegt dies eindeutig. Eine direkte Wirkung der ionisierenden Strahlen auf das Pigment wird im Zusammenhang mit einer RNA-Synthesehemmung und der damit verbundenen Hemmung der Thyrosinase in den Keratozyten erklärt, wodurch der Prozess der autochtonen Pigmentbildung im Stratum germinativum des Hornhautepithels unterbunden wird (HANNA et al., 1969; SLATTER, 1990).

Die indirekte Wirkung der Radiotherapie auf die Hornhautpigmentierung beruht auf einer Reduktion der Hornhautvaskularisation, was die Migration limbalen Melanozyten in das Hornhautstroma verhindert (BELLHORN und HENKIND, 1966; WHITLEY und GILGER, 1998).

Auch die Pigmentdichte wurde durch die Radiotherapie in 10/13 Fällen deutlich reduziert, was indirekt durch die Zunahme der Pigmentdichte an 12/13 Kontrollaugen bestätigt wurde.

Terramycin® Augensalbe

Terracortril® Augensalbe/Augentropfen

... und mehr Ophthalmologica.

Jetzt zu beziehen bei: **aristavet ravenburg** · Tel 07 51/1 50 44 · Fax 07 51/1 50 88 · vertrieb@aristavet.de



Die Hornhautvaskularisation wurde innerhalb der ersten drei Wochen post radiationem in 12/13 Fällen reduziert, an allen unbestrahlten Kontrollaugen fand hingegen innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine Zunahme der Hornhautvaskularisation statt. Die Wirkung der Radiotherapie auf die Vaskularisation beruht auf einer Mitosehemmung der teilungsaktiven Gefäßendothelzellen (CATCOTT et al., 1953). Neben diesem rasch einsetzenden Primäreffekt (FRIEDEL et al., 1951) wird jedoch auch langfristig eine geringere Entzündungssymptomatik an den bestrahlten Augen festgestellt. Dieser Sekundäreffekt beruht auf dem Umstand, dass das eigentlich bradytrophe Hornhautgewebe durch die Vaskularisation in ein eutrophes, biochemisch aktiveres und damit strahlensensibleres Gewebe umgewandelt wird. Durch die Gefäßregression verliert die Hornhaut ihren entzündungsbedingten, biochemisch aktiven Zustand und kehrt in die stabilere, bradytrophe Ausgangssituation zurück (MAILÁTH und PÉTER, 1972). Der Sekundäreffekt ist an der durchweg geringeren Symptomatik der bestrahlten Augen, sechs Monate nach Therapie erkennbar.

Die Zunahme der Hornhautdicke unmittelbar post radiationem wird mit einem transienten, strahleninduzierten Ödem erklärt (MOORE et al., 1983). Die um etwa 25 % höhere Hornhautdickenzunahme des Kontrollauges am Ende des Beobachtungszeitraumes deutet auf die entzündungsbedingte, reaktive Proliferation des Hornhautepithels und die Quellung der Kollagenfasern im Stroma hin. Diese werden als pathohistologische Veränderungen bei der KSC beschrieben (ÜBERREITER, 1961; STEINFELD, 1967; SAUNDERS und RUBIN, 1975).

Die Keratektomie wurde bei drei stark visuseingeschränkten Patienten und bei einem Patienten mit vollständigem Visusverlust mit Strontiumapplikationen kombiniert. Alle Patienten erlangten nach Therapie ein befriedigendes Sehvermögen wieder.

Da bereits ein Stillstand der chronisch progressiven Erkrankung als Behandlungserfolg zu bewerten ist (ÜBERREITER, 1961) und dieser in allen Fällen erzielt werden konnte, wird die Radiotherapie mit ^{90}Sr bei der KSC als Primärtherapie oder als adjuvante Bestrahlung nach lamellärer Keratektomie als ein vielversprechendes Behandlungsverfahren angesehen, das die Reduktion einer intensiven medikamentellen Therapie ermöglicht. Die Tatsache jedoch, dass sowohl die Hornhautvaskularisation als auch die Pigmentierung an den bestrahlten Augen nach anfänglicher Reduktion wieder zugenommen hatte, macht langfristig eine Wiederholung der Radiotherapie notwendig. Ob mit der Bestrahlung in höheren Dosierungen noch bessere Ergebnisse erzielt werden können oder ob dabei mit erhöhten Nebenwirkungen gerechnet werden kann, muss in weiteren klinischen Studien untersucht werden.

Die Radiotherapie stellt auch in der Humanophthalmologie ein spezialisiertes Behandlungsverfahren dar, dessen Durchführung nur wenigen Einrichtungen vorbehalten ist. Die strengen Auflagen durch den Strahlenschutz und der erhebliche finanzielle Aufwand schränken die Verfügbarkeit dieses Verfahrens für die Veterinärmedizin trotz positiver Behandlungsergebnisse stark ein und lassen in der Praxis einer lokalen Therapie mit Ciclosporin und Kortison weiterhin den Vorzug.

Das rechte Auge wurde in zwei überlappenden Applikationen mit jeweils 15 Gy bestrahlt, woraus sich eine Summationsdosis von 30 Gy in der Überlappungszone beider Applikationen pro Behandlungszyklus ergab. Nach der zweiten Bestrahlungssitzung lag die Gesamtdosis bei 30 Gy, im Bereich der Überlappung bei 60 Gy.

Zu Beginn der Bestrahlung erstreckte sich die Pigmentierung über die inferiore Hälfte der Kornea, im Bereich des temporalen Limbus sogar über diese hinaus (siehe Abb. 2a).

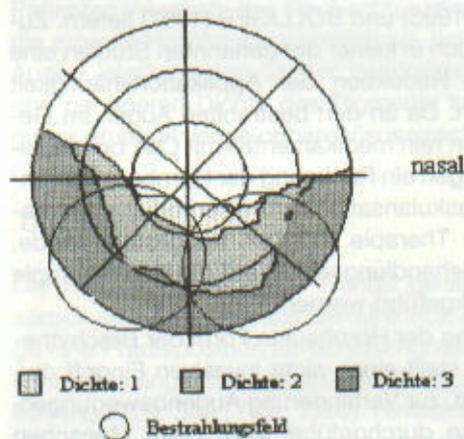


Abb. 2:
Patient Nr. V, DSH, w, 6 $\frac{3}{4}$ Jahre – primäre Bestrahlung.



Abb. 2a: Patient Nr. V, DSH, w, 6 $\frac{3}{4}$ Jahre – In situ.

Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Therapie 5,8 (2,5 bis 9,5) Jahre, bei 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, wobei jeweils das schwerer betroffene Auge ausgewählt wurde. Bei Hunden mit symmetrischen Befunden wurde das zu bestrahlende Auge zufällig bestimmt. Die Bestrahlung erfolgte in ein oder zwei sich überlappenden Applikationen mit einer maximalen Summationsdosis von 30–60 Gy.

Bei den Patienten in Gruppe II lag eine weitgehende Visuseinschränkung aufgrund der Korneapigmentierung vor, weshalb eine bilaterale Keratektomie durchgeführt wurde. Das durchschnittliche Alter zu Beginn der Erkrankung betrug 2,25 Jahre (1–4 Jahre), zum Behandlungszeitpunkt 5,5 Jahre (1,25–9,25 Jahre). Die Bestrahlung der keratektomierten Augen erfolgte pro Sitzung in jeweils zwei oder drei überlappenden Applikationen mit einer maximalen Summationsdosis von 60–90 Gy. Die Bestrahlung erfolgte zwei Tage nach Keratektomie und wurde nach weiteren zwei Tagen wiederholt.

Die Gruppe II setzte sich zusammen aus: Deutsche Schäferhunde (n = 3), Schäferhundmischlinge (n = 1), drei intakte weibliche und ein männliches Tier. Tabelle 2 gibt Auskunft über das Signalement der Patienten in Gruppe II.

Die in der Ophthalmologie genutzten Strahlenapplikatoren besitzen eine hohe Dosisleistung mit entsprechender Ausgangsladung, so dass eine Oberflächendosis von etwa 4–5 Gy/min erzielt wird. Obwohl die Radioaktivität von ⁹⁰Sr mit einer HWZ von 28 Jahren nur langsam abnimmt, ist eine regelmäßige Aktivitätsüberprüfung der Applikatoren, beispielsweise mit Szintillationsdetektoren oder Extrapolationskammern, nötig. Bei dem in der Studie angewendeten Applikator wurde die Oberflächen-Energiedosis (Referenzpunkt 0 mm) am 1. 10. 1997 mit 5,67 Gy/min angegeben und betrug am 1. 10. 1998 5,503 Gy/min (Messprotokoll der BEBIG Isotopentechnik und Umweltdiagnostik GMBH, 1997). Um eine gleichbleibende Oberflächendosis von 15 Gy pro Sitzung bei der Radiotherapie der KSC gewährleisten zu können, musste daher im gewählten Behandlungszeitraum die Applikationsdauer von 2,72 min im November 1998 auf 2,76 min im Juni 1999 verlängert werden.

Beim Referenz-Dosispunkt in 0 mm Tiefe wurde eine Energiedosisleistung von 5,67 Gy/min erzielt, was einer relativen Wasser-Energiedosis ($D_{w/rel}$) von 100 % bezogen auf die Applikatoroberfläche entspricht (siehe Tab. 3). Am Referenz-Dosispunkt in 2 mm Tiefe be-

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

Tier	Rasse	Geschlecht	Alter bei Krankheitsbeginn [J]	Alter bei Bestrahlung [J]	bestrahltes Auge	Bestrahlungsareale pro Auge und Sitzung [n]	Maximaldosis pro Auge [Gy]
1	DSH	w	4	9,25	OD, OS	3	90
2	DSH	w	2,5	4,25	OD, OS	2	60
3	DSH	w	1,5	2,75	OD, OS	3	90
4	SH-Mix	m	1	1,50	OD, OS	3	90

DSH: Deutscher Schäferhund, **SH-Mix:** Schäferhundmischling, **m:** männlich, **w:** weiblich, **J:** Jahre, **Gy:** Gray, **OS:** Oculus sinister, linkes Auge, **OD:** Oculus dexter, rechtes Auge

Tabelle 3: Relative Wasser-Energiedosis $D_{w/rel}$ bezogen auf die Wasser-Energiedosis an der Applikatoroberfläche (aus PTB-Bericht, 1986)

Tiefe des Referenz-Dosispunktes [mm]	$D_{w/rel}$ [%]
0,0	100
0,5	84
1,0	68
1,5	55
2,0	42
2,5	32
3,0	22
3,5	16
4,0	10

trug die Energiedosisleistung 2,35 Gy/min. Das entspricht einer $D_{w/rel}$ von 42 %. Liegt der Referenz-Dosispunkt in 4 mm Tiefe, werden nur noch 10 %, d. h. 0,583 Gy/min der Energiedosis gemessen. Ein starker Energiedosisabfall ermöglicht die Schonung der tieferen Gewebeschichten.

Bei allen Patienten erfolgte die Bestrahlung in zwei Applikationen mit einer Oberflächendosis von jeweils 15 Gy. Das entspricht einer Summationsdosis von 30 Gy an der Hornhautoberfläche. Abweichende Angaben zur Maximaldosis pro Auge beziehen sich auf die überlappenden Strahlenfelder mit einer maximalen Dosisbelastung von 60–90 Gy, je nachdem ob zur vollständigen Bestrahlung der veränderten Hornhaut zwei oder drei sich überlappenden Strahlenfelder vorlagen. Die Bestrahlung erfolgte in Kurznarkose mit Diazepam (Diazepam/Ratiopharm® 0,1 ml/kg i. v.) und Propofol (Propofol/Abbott® 4 mg/kg i. v.) sowie unter Lokalanästhesie mit Proxymetacain (Proparakain-POS® 0,5 %).

Die Nachbehandlung in Gruppe I bestand aus Cyclosporin (Optimmune®/Essex 0,2 % AS 2x täglich in abnehmender Häufigkeit), in Gruppe II wurde nach der Keratektomie mit Carprofen (Rimadyl®/Pfizer 4,4 mg/kg i. v.) einmal täglich systemisch sowie mit Vitamin A (Regepithel®) und Gentamycin (Refobacin®) Augensalbe zweimal täglich lokal behandelt.

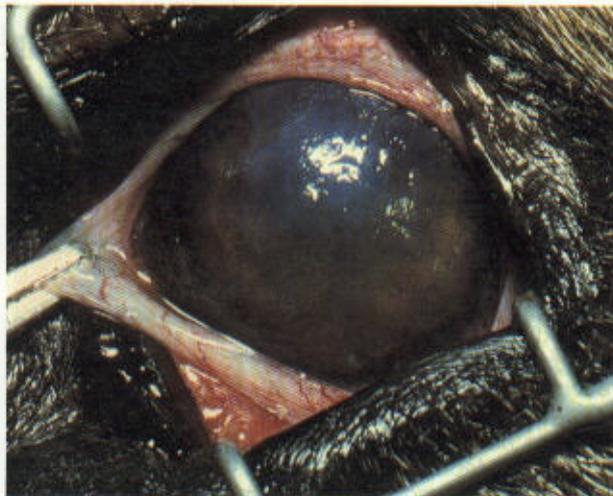


Abb. 3b: Patient Nr. 1, DSH, w, 9¹/₄ Jahre – nach Keratektomie.



Abb. 3c: Patient Nr. 1, DSH, w, 9¹/₄ Jahre – nach sechs Monaten.

von 1 %igen Cyclosporin-Augentropfen bei der Keratokonjunktivitis sicca, der Keratitis superficialis chronica und bei der Keratitis punctata. Zürich, Veterinärmedizinische Fakultät, Diss. ▷ **CATCOTT, E. J., L. THARP** und **E. JOHNSON** (1953): Beta Ray Therapy in Ocular Diseases of Animals. J. Am. Vet. Med. Assoc. **122**, 172–175. ▷ **EICHENBAUM, J., D. LAVACH, G. SEVERIN, M. PAULSEN** und **R. JONES** (1986): Immunohistochemical staining patterns of canine eyes affected with chronic superficial keratitis. Am. J. Vet. Res. **47**, 1952–1955. ▷ **FARMER, A. M. T.** (1984): Corneal pannus in the dog. Vet. Annu. **24**, 315–324. ▷ **FRIEDEL, H., M. THOMAS** und **M. KROHMER** (1951): Description of an Sr 90 Beta Ray Applikator and its use to the eye. Am. J. Roentgenol. **65**, 232–243. ▷ **FUKUSHIMA, S., T. INOUE, T. A. INOUE** und **S. OZEKI** (1999): Postoperative Irritation of Pterygium with Sr 90 Eye Applikator. Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys. **43**, 597–600. ▷ **GILGER, B., R. WHITLEY, S. McLAUGHLIN, J. WRIGHT** und **J. DRANE** (1991): Canine corneal thickness measured by ultrasonic pachymetry. Am. J. Vet. Res. **52**, 1570–1572. ▷ **HANNA, C., S. COMBS** und **H. BARNHARD** (1969): Effects of beta-rays on DNA synthesis during corneal wound healing. Amer. J. Ophthalmol. **68**, 291–295. ▷ **JACKSON, P., R. KASWAN, R. MERIDETH** und **P. BARRETT** (1991): Chronic Superficial Keratitis in Dogs, A Placebo Controlled Trial of Topical Cyclosporine Treatment. Prog. Vet. Comp. Ophthalmol. **1**, 269–275. ▷ **JENSEN, H.** (1971): Clinical ophthalmology of domestic animals. C. V. Mosby Company, Saint Louis, 99–102. ▷ **KUNZMANN, R.** (1979): Genealogische Untersuchungen zum Vorkommen der KSC beim Deutschen Schäferhund. Zürich, Fachbereich Veterinärmedizin, Diss. ▷ **MAILÁTH, L.,** und **M. PÉTER** (1972): Die β-Strahlen-Behandlung der Hornhautvaskularisation nach Keratoplastik. Klin. Mbl. Augenheilk. **160**, 554–559. ▷ **MOORE, C. P., L. A. CORWIN** und **L. L. COLLIER** (1983): Keratopathy induced by beta radiation therapy in a horse. Equine Vet. J. Suppl. **2**, 112–115. ▷ **PAGÈS, J.-P.** (1970): La Bétathérapie de la Kératite Pigmentaire du chien. Frankreich, Thèse pour le doctorat vétérinaire Diplôme d'Etat, Toulouse. ▷ **SAUNDERS, L.,** und **L. RUBIN** (1975): Ophthalmic Pathology of Animals. Basel: Harger Verlag. ▷ **SCHULTZE, H., K. HINRICHS** und **S. KIMMIG** (1996): Strahlentherapie des Pterygiums. Strahlenther. Onkol. **172**, 417–421. ▷ **SEVERIN, G. A.** (1996): Acquired Diseases of the Kornea. In: Severin's Veterinary Ophthalmology Notes, 3rd ed., Colorado, DesignPointe™, 300–303. ▷ **SLATTER, D. H., J. D. LAVACH, G. A. SEVERIN** und **S. YOUNG** (1977): Überreiter's Syndrome (chronic superficial keratitis) in dogs in the Rocky Mountain area (463 cases). J. Small Anim. Pract. **18**, 757–772. ▷ **SLATTER, D. H.** (1990): Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. Philadelphia, W. B. Saunders Co, 2nd ed., 276–279. ▷ **STADES, F. C., W. NEUMANN, M. H. BOEVÉ** und **M. WYMAN** (1996): Praktische Augenheilkunde für den Tierarzt. Hannover, Schlütersche, erste deutsche Auflage, 112–122. ▷ **STANLEY, R. G.** (1988): Superficial stromal keratitis in the dog. Aust. Vet. J. **65**, 321–323. ▷ **STEINFELD, M.** (1967): Untersuchungen über die Keratitis superficialis chronica des Deutschen Schäferhundes. Zentbl. Vet. med. (A) **15**, 1–116. ▷ **TELL-**

HELM, E., I. NOLTE, M. REINACHER und **B. TELLHELM** (1982): Klinische, immunhistologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen der Keratitis superficialis chronica (Überreiter) des Deutschen Schäferhundes. Kleintierpraxis **27**, 131–144. ▷ **ÜBERREITER, O.** (1961): Eine besondere Keratitisform (Keratitis superficialis chronica) beim Hunde. Wien. Tierärztl. Monatschr. **2**, 65–77. ▷ **WHITLEY, R.** (1991): Canine Cornea. In: Veterinary Ophthalmology (Hrsg. K.N. Gelatt), 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 322. ▷ **WHITLEY, R.,** und **B. GILGER** (1998): Canine Cornea. In: Veterinary ophthalmology, (Hrsg. K. N. Gelatt), 3rd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 385–389. ▷ **WILLIAMS, D. L., A. J. HOEY** und **P. SMITHERMAN** (1995): Comparison of topical cyclosporin and dexamethasone for the treatment of chronic superficial keratitis. Vet. Rec. **137**, 635–637. ▷ **WILLIAMS, D. L.** (1999): Histological and immunohistochemical evaluation of canine chronic superficial keratitis. Res. Vet. Sci. **67**, 191–195.

Anschrift der Verfasser:

Georg Grüning, Dr. Ingrid Allgoewer, Prof. Dr. Leo Brunnberg, Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der FU Berlin, Oertzenweg 19b, D-14163 Berlin.

Dr. Stefan Höcht, Prof. Dr. Wolfgang Hinkelbein, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Hindenburgdamm 30, D-12200 Berlin.

Allgoval® mit Vitamin K, und L-Carnitin

anzuwenden

- zur Stärkung der Immunabwehr
- bei unzureichender Aufnahme chlorophyllhaltiger Pflanzen
- in der Mauser, bei Sterilität, unspezifischem Streß, Appetitlosigkeit und Entwicklungsstörungen

almapharm D-87403 Kempten • Tel. 08 31/57 47 10