

Aus der Klinik und Poliklinik für Kleine Haustiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Die Strahlentherapie
der Keratitis superficialis chronica
mit weichen Röntgenstrahlen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
NICOLE FESSER
Tierärztin aus Neumünster

Berlin 2008
Journal-Nr.: 3183

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Corinna Eule
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):
Dogs, dog diseases, eye diseases, keratitis, radiotherapy, X-radiation*

Tag der Promotion: 21. April 2008

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen
Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über
<<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

ISBN-13: 978-3-86664-413-7

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2008
D188**

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.
Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder
Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in
irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet,
vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch
ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der
Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von
jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.
No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written
authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© mbv 2008

Nordendstr. 75 - 13156 Berlin – 030-45494866
verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

**Meinen Eltern
in Liebe gewidmet**

„Die Kunst ist, einmal mehr aufzustehen als man umgeworfen wird.“
(Sir Winston Churchill, 1874-1965)

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	Einleitung	1-2
2.	Literaturübersicht	3
2.1	Die Keratitis superficialis chronica	3
2.1.1	Terminologie	3
2.1.2	Das Krankheitsbild der Keratitis superficialis chronica	4-6
2.1.3	Anatomisch-histologische Strukturen von Kornea und Limbus einschließlich physiologischer Aspekte	7-12
2.1.4	Die Ätiologie und Pathologie der Keratitis superficialis chronica	13-15
2.1.5	Die Histologie der Keratitis superficialis chronica	16
2.1.6	Pathologie der Hornhautentzündung im Allgemeinen	17
2.1.7	Pathologie der Hornhautpigmentierung im Allgemeinen	18
2.1.8	Die Therapiemöglichkeiten der Keratitis superficialis chronica	19
2.1.8.1	Die medikamentell-konservative Therapie	20
2.1.8.1.1	Kortikosteroide	20-24
2.1.8.1.2	Ciclosporin A (CsA)	24-25
2.1.8.1.3	Pimecrolimus	26
2.1.8.2	Chirurgische Behandlungsverfahren	26
2.1.8.2.1	Superfizielle Keratektomie	26
2.1.8.2.2	Kryokoagulation	27
2.2	Die Radiotherapie	28
2.2.1	Physikalische Grundbegriffe	28
2.2.1.1	Einteilung ionisierender Strahlung	28-29
2.2.1.2	Röntgenstrahlen und ihre Eigenschaften	29-30
2.2.1.3	Strahlendosis	30-31
2.2.2	Strahlenwirkung auf biologisches Gewebe	31
2.2.2.1	Grundlagen	31-34
2.2.2.2	Zeitliche Dosisverteilung	35
2.2.3	Indikationen der Radiotherapie	35-36
2.2.3.1	Bestrahlung maligner Neoplasien	36
2.2.3.2	Die Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen	37-38

2.2.3.2.1	Funktionelle und molekulare Aspekte niedrig dosierter Radiotherapie (LD-RT)	39
2.2.3.3	Grundlagen der Radiotherapie an der vaskularisierten pigmentierten Kornea	40
2.2.4	Die Radiotherapie in der Humanophthalmologie	41
2.2.4.1	Die Bestrahlungstechnik	41-43
2.2.4.2	Die Strahlenanwendung bei Augenkrankheiten	43
2.2.4.2.1	Allgemeines	43-45
2.2.4.2.2	Radiotherapie der endokrinen Orbitopathie	46-47
2.2.4.2.3	Radiotherapie des Pterygiums	47-49
2.2.4.3	Komplikationen infolge der Radiotherapie am Auge	50-52
2.2.5	Die Radiotherapie in der Veterinärmedizin	53
2.2.5.1	Kurzer historischer Überblick	53
2.2.5.2	Radiotherapie bei Tumorerkrankungen	54
2.2.5.3	Radiotherapie degenerativer Gelenkentzündungen	54-55
2.2.5.4	Die Radiotherapie am Auge	55-57
3.	Eigene Untersuchungen - Material und Methode	58
3.1	Patientengut - Material	58
3.1.1	Signalement der Patienten	59-60
3.2	Methodik	60
3.2.1	Die Radiotherapie	60
3.2.1.1	Das Röntgentherapieprotokoll	61-61
3.2.2	Der Behandlungsablauf	61-62
3.2.3	Dokumentation und Verlaufskontrolle	63-66
4.	Ergebnisse	67-132
4.1	Die Patienten	67
4.2	Darstellung der Einzelergebnisse	67-68
4.2.1	Patient Nr. I	69-73
4.2.2	Patient Nr. II	74-77
4.2.3	Patient Nr. III	78-82
4.2.4	Patient Nr. IV	83-87
4.2.5	Patient Nr. V	88-92
4.2.6	Patient Nr. VI	93-96
4.2.7	Patient Nr. VII	97-101

4.2.8	Patient Nr. VIII	102-106
4.2.9	Patient Nr. IX	107-111
4.2.10	Patient Nr. X	112-116
4.2.11	Patient Nr. XI	117-121
4.3	Gesamtergebnisse der Patienten	122
4.3.1	Die Pigmentausbreitung der bestrahlten Augen	123
4.3.1.1	Die Pigmentausbreitung der bestrahlten linken Augen	123
4.3.1.2	Die Pigmentausbreitung der bestrahlten rechten Augen	124
4.3.2	Die durchschnittliche Pigmentdichte der bestrahlten Augen	125
4.3.2.1	Die durchschnittliche Pigmentdichte der bestrahlten linken Augen	126
4.3.2.2	Die durchschnittliche Pigmentdichte der bestrahlten rechten Augen	127
4.3.3	Die Entwicklung der Vaskularisation an den bestrahlten Augen	129
4.3.3.1	Die Entwicklung der Vaskularisation an den bestrahlten linken Augen	129-130
4.3.3.2	Die Entwicklung der Vaskularisation an den bestrahlten rechten Augen	131-132
5.	Diskussion	133-150
5.1	Die Methoden	133-141
5.2	Die Dokumentation	142
5.3	Die Ergebnisse	143
5.3.1	Pigmentausbreitung	143-144
5.3.2	Pigmentdichte	145-146
5.3.3	Vaskularisation	146-147
5.3.4	Zusätzlich erhobene Parameter	148-150
6.	Zusammenfassung	151
7.	Summary	152
8.	Literaturverzeichnis	153-170
	Danksagung	171
	Lebenslauf	172

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb	Abbildung
ANA	Antinukleäre Antikörper
ATPase	Adenosintriphosphatase
CD4 ⁺	T-Helferzelle
CsA	Ciclosporin A
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSH	Deutscher Schäferhund
EC	Endothelzellen
eingeschr	eingeschränkt
FHA	Fokus-Haut-Abstand
Geschl	Geschlecht
IgG	Immunglobulin G
IL-	Interleukin -
J	Jahre
K ⁺	Kalium-Ion
KSC	Keratitis superficialis chronica
LET	Linearer Energie Transfer
LD-RT	Low dose (niedrig dosierte) Radiotherapie
LMI	Leukozyten-Migrations-Inhibitionsfaktor
m	männlich
MHC	major histocompatibility complex
MMP	Metalloproteinasen
Na ⁺	Natrium-Ion
NO	Nitrit
OD	oculus dexter
OS	oculus sinister
OU	oculus ubique
PBMC	mononukleäre Zellen des peripheren Blutes
PNI	Plasmazelluläre Nickhautinfiltration

TGFβ ₁	Transforming Growth Faktor beta
TNF-alpha	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
SH-Mix	Schäferhund Mischling
vs	versus
w	weiblich
wk	weiblich kastriert
z.B.	zum Beispiel

EINHEITENVERZEICHNIS

<u>Symbol:</u>	<u>Bezeichnung:</u>
cGray	centi Gray
cm	Zentimeter
D	Energiedosis
eV	Elektronenvolt
Gy	Gray
J	Joule
keV	kilo Elektronenvolt
kg	Kilogramm
m	Meter
meV	mega Elektronenvolt
min	Minute
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
μm	Mikrometer 10 ⁻⁶ m
nm	Nanometer 10 ⁻⁹ m

1. Einleitung

Die Keratitis superficialis chronica (KSC) ist eine unheilbare Erkrankung der Hornhaut bei Schäferhunden und Schäferhundmischlingen, bei der es zur Ausbildung eines fibrovaskulären Pannus mit anschließender Pigmentierung der Hornhaut kommt (HEIDER, 1994; STADES et al., 1996). Der progressive Verlauf dieser Erkrankung kann zu einem stark eingeschränkten Sehvermögen oder zum Visusverlust führen (JACKSON, 1991). Die topische Applikation von Dexamethason oder Ciclosporin als medikamentelle Dauertherapie hat sich als Therapie der Wahl etabliert (STADES et al., 1996). Therapieresistente Fälle oder Patienten mit schweren Verlaufsformen stellen bei der Behandlung ein Problem dar. In diesen Fällen lässt sich, trotz intensiven medikamentellen Einsatzes, ein Fortschreiten des Krankheitsverlaufes mit zunehmender Pigmentierung nicht verhindern (WHITLEY und GILGER, 1998).

Die Radiotherapie der KSC mit Strontium 90 ist eine wirkungsvolle Methode, in therapieresistenten Fällen die Pigmentierung der Hornhaut zu reduzieren und die Progredienz der Erkrankung einzuschränken (HARWELL et al., 1985; SLATTER et al., 2001; GRÜNING, 2001).

Leider limitieren die Auflagen der Strahlenschutzverordnung die Verfügbarkeit und den Einsatz dieser Methode.

Die Anwendung von Röntgenstrahlen zur Behandlung maligner Neoplasien und zur Schmerztherapie bei degenerativen Prozessen im Bereich der Gelenke und Wirbelsäule ist sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin eine anerkannte Therapieform.

Die Applikation von Röntgenstrahlen am Auge wird aufgrund der Ausbildung radiogener Schäden an den strahlensensiblen Strukturen, insbesondere der Linse, skeptisch betrachtet. Aus der Sicht des Radiotherapeuten scheint diese Radiophobie unbegründet, da das Wissen über unterschiedliche Bestrahlungsmodalitäten die Wirkungen und Nebenwirkungen kalkulierbar macht.

In der Humanmedizin zählt der Einsatz von Röntgenstrahlen bei Lidrandtumoren, Neovaskularisationen der Hornhaut, der endokrinen Orbitopathie und dem uvealen Melanom zu den erprobten Therapieformen.

Bei der Therapie des Pterygiums, dem humanmedizinischen Analogon zur KSC, konnten WILLNER et al. (2001) in einer Studie zeigen, dass die Anwendung von weichen Röntgenstrahlen in Kombination mit chirurgischer Resektion zu einer Senkung der Rezidivrate führt.

Ziel dieser Studie ist es, festzustellen, ob die Radiotherapie der Keratitis superficialis chronica beim Hund mit weichen Röntgenstrahlen gleich gute oder bessere Ergebnisse liefert wie die Strontium 90 Bestrahlung der KSC.

Um den Vergleich der beiden Radiotherapien zu erleichtern, wurde das Bestrahlungsprotokoll an die Strontium 90 Studie (GRÜNING, 2001) angeglichen.

Erweist sich die Röntgenbestrahlung als eine wirkungsvolle Alternative zum Strontium 90, ist eine für den praktischen Tierarzt anwendbare adjuvante Therapiemöglichkeit therapieresistenter Fälle der KSC etabliert.

2. Literaturübersicht

2.1 Die Keratitis superficialis chronica

2.1.1 Terminologie

Die KSC ist in der Literatur unter mehreren Synonymen zu finden. Die erste Beschreibung des Krankheitsbildes erfolgt 1913 durch COATS, in der er über eine Augenerkrankung beim Hund berichtet, die mit Pigmentierung der Hornhaut einhergeht.

1928 spricht VEENENDAAL das erste Mal von einer „Keratitis superficialis bij den Hond“. Das Krankheitsbild wurde genauer als chronisch superfizielle Keratokonjunktivitis durch ÜBERREITER 1956 beschrieben.

Aus dieser Formulierung entsteht die heute gebräuchliche Bezeichnung Keratitis superficialis chronica im deutschsprachigen Raum (ÜBERREITER, 1961; VOIGT et al., 1966). Die Bezeichnung „Ueberreiter's Krankheit“ oder „U-Syndrom“ bis in die Mitte der siebziger Jahre ist auf das langjährige Forschen von Überreiter an dieser Krankheit zurückzuführen (CLERC, 1996). Der Begriff „corneal pannus“ ist ebenfalls geprägt worden (BEDFORD und LONGSTAFFE, 1979). Pannus kommt aus dem Lateinischen und kann übersetzt werden mit grauer Trübung der Hornhaut, die von oberflächiger Neovaskularisation begleitet ist (CLERC, 1996).

Die Ausdrücke „German Shepherd pannus“ (SEVERIN, 1989), „degenerative pannus“ (WYMANN, 1986) oder „Keratitis pannosa“ (HEIDER, 1994) charakterisieren die fibrovaskulären Gewebeveränderungen an der Hornhaut.

Prädisponiert sind Schäferhunde oder Schäferhundmischlinge (ÜBERREITER, 1961). Dies führt dazu, dass die KSC beim Deutschen Schäferhund als eine spezifische Erkrankung dieser Hunderasse angesehen wird (STEINFELD, 1967), dadurch wurde der Ausdruck „Schäferhundkeratitis“ üblich.

Weniger häufig verwendete Synonyme sind das „chronisch immunvermittelte Keratitis Syndrom“ (SLATTER, 1990) und, aus älterer Literatur stammend, das „Pterygium“, beziehungsweise „Pseudopterygium“ (RUBIN, 1989).

2.1.2 Das Krankheitsbild der Keratitis superficialis chronica

Bei der Keratitis superficialis chronica (KSC) handelt es sich um eine progressive Entzündung der Hornhaut, die am häufigsten beim Deutschen Schäferhund und bei Schäferhundmischlingen, seltener aber auch bei einer Vielzahl anderer Hunderassen auftritt (HEIDER, 1994). Charakteristisch ist die Einwanderung von Zellen (Plasmazellen, Lymphozyten und Makrophagen) und Gefäßen in die Hornhautoberfläche (JACKSON, 1991). Die Augen müssen nicht beidseits die Symptomatik zeigen (RUBIN, 1989).

Typischerweise beginnt die entzündliche Erkrankung am Limbus des ventrotemporalen Quadranten der Konjunktiva bulbi (AMMANN, 1966). Klinisch ist die Erkrankung im Anfangsstadium durch das Auftreten einer rötlichen, vaskularisierten Läsion der limbusnahen Konjunktiva gekennzeichnet, meist ventrotemporal beginnend (HEIDER, 1994).

Allerdings können auch andere Bereiche ursprünglich, beziehungsweise im Verlauf der Erkrankung betroffen sein. Ausgehend von diesen Bereichen schreitet die fibrovaskuläre Entzündung zentralwärts voran, einhergehend mit Melanozyteninfiltration, Pigmentierung und gegebenenfalls Narbenbildung. Visusverlust kann eine Folge des chronischen Geschehens sein (JACKSON, 1991).

Neben der massiven oberflächlichen Vaskularisation sind häufig weißlich, speckige Areale und eine schon früh einsetzende Pigmentierung des oberflächlichen Hornhautstromas auffällig (HEIDER, 1994). Das Epithel ist intakt, was sich mit einem negativen Fluoreszeintest belegen läßt (VOIGT et al., 1966).

MAGRANE (1965) unterscheidet zwei klinische Verlaufsformen. Zum einen die langsam progressive Form mit geringen Entzündungserscheinungen und ausgeprägter Pigmenteinlagerung, zum anderen die hochgradige entzündliche Form, mit massiver Bildung von Granulationsgewebe (Pannus).

Die Begriffe „vascular form“ und „pigmentary form“ werden verwendet, wobei nach FARMER (1984) jüngere Hunde an der vaskulären und ältere Hunde eher an der pigmentierten Form erkranken.

Welcher Verlauf eintritt, hängt sowohl von Umwelteinflüssen, als auch von individuellen Faktoren ab (CLERC, 1996).

Die akute Verlaufsform mit unpigmentiertem Granulationsgewebe wechselt in eine chronische Verlaufsform, bei der die Pigmenteinlagerung in die Hornhaut überwiegt (STADES et al., 1996).

Die KSC tritt häufig in Verbindung mit anderen immunvermittelten Krankheiten auf (CLERC, 1996). Nicht selten ist sie mit einer entzündlichen Veränderung der Nickhäute vergesellschaftet, die aufgrund ihres histologischen Bildes als plasmazelluläre Nickhautinfiltration (PNI) bezeichnet wird. Klinisch ist zu Beginn der Erkrankung das Auftreten unpigmentierter Follikel am Nickhautrand zu beobachten, im weiteren Verlauf konfluieren diese, und eine speckige Verdickung des dritten Augenlides tritt ein (TEICHERT, 1966). Histologisch werden neben Plasmazellen auch Lymphozyten angetroffen, und es besteht eine Hyperplasie des dritten Augenlides (HEIDER, 1994).

Da die PNI häufig über Jahre oder dauerhaft ohne gleichzeitige Beteiligung der Hornhaut bestehen kann, wird sie von einigen Autoren auch als eigenständige Erkrankung ohne ätiologischen Bezug zur KSC angesehen (RUBIN, 1989; BROOKS, 1991).

In seltenen Fällen kann parallel zur KSC und / oder PNI, gelegentlich auch isoliert, eine chronisch ulzerative Blepharitis im Bereich des medialen Augenwinkels beobachtet werden. Auch diese Erkrankung ist durch eine Infiltration des betroffenen Gewebes mit Lymphozyten und Plasmazellen gekennzeichnet (HEIDER, 1994).

Korneale Dystrophie und Keratokonjunktivitis sicca können sekundär zu der KSC in Erscheinung treten (STANLEY, 1988).

Bei kornealer Gewebeproliferation sind zu der KSC differentialdiagnostisch Fremdkörperreaktionen oder Verletzungen, proliferative Keratokonjunktivitis, korneale Neoplasien und das Dermoid abzugrenzen (BLOGG, 1987).

Schäferhunde und Schäferhundmischlinge im Alter von drei bis fünf Jahren sind prädisponiert (ÜBERREITER, 1961; AMMANN, 1966). Weniger häufig erkranken Sibirian Huskies, Teckel, Pudel, Kelpies, Greyhounds, Australian cattle dogs und Border Collies (BLOGG, 1987; MAGRANE, 1971; SLATTER et al., 1977). Es wurde auch von einem mexikanischen Wolf, der an KSC erkrankt war, berichtet (HARWELL et al., 1985).

STANLEY (1988) spricht im Zusammenhang einer erhöhten Disposition einiger Schäferhundlinien von einer rezessiven Vererbung mit variabler Penetranz und Expression.

Nicht nur die genetische Komponente, sondern auch exogene Faktoren (UV-Licht) sind an der Auslösung des Leidens beteiligt (SLATTER et al., 1977).

Eine hochsignifikante Häufung der Erkrankung in den Sommermonaten (TELLHELM et al., 1982; SLATTER, 1990), aber auch im Frühjahr und Herbst (STADES et al., 1996), wird beobachtet.

Das Erkrankungsalter ist ein wichtiger prognostischer Faktor. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben. Ein gehäuftes Auftreten stellen SLATTER et al. (1977) im vierten Lebensjahr fest. BEDFORD und LONGSTAFFE (1979) geben eine Spanne zwischen dem vierten und neunten Lebensjahr an. Hunde unter 12 Monaten sind selten betroffen (FARMER, 1984). Eine Besonderheit stellen Greyhounds, Labrador Retriever und Shetland Sheepdogs dar. Greyhounds erkranken früher und die beiden anderen Rassen später als die für KSC prädisponierten Rassen (SLATTER et al., 1977).

Allgemein läßt sich jedoch sagen, dass mit einem frühen Erkrankungseintritt der Schweregrad des Verlaufs und damit die Wahrscheinlichkeit einer ungünstigen Prognose zunehmen (SLATTER, 1990).

2.1.3 Anatomisch - histologische Strukturen von Kornea und Limbus einschließlich physiologischer Aspekte

Das Sehorgan (Organum visus) besteht aus dem Auge (Oculus) einschließlich Nervus opticus samt seinen Hüllen (Vagina externa n. optici), den zentralen Sehbahnen (Tractus optici) und den Sehzentren im Gehirn (BUDRAS et al., 1996).

Der Augapfel (Bulbus oculi) ist annähernd kugelförmig. Seine Wand besteht aus drei Hauptschichten: Tunica externa sive fibrosa, Tunica media sive vasculosa und Tunica interna bulbi (BUCHER et al., 1997).

Die Tunica externa oculi liefert das bindegewebige Skelett des Bulbus (BUCHER et al., 1997). Ihr Hauptbestandteil ist ein Geflecht dichter, ringförmig meridional und kreuzweise verflochtener Kollagenfaserbündel, auf sie wirken der intraokulare Druck (ca. 20 mmHg) und der Zug der inserierenden quergestreiften, äußeren Augenmuskeln (LEONHARDT, 1990).

Der vordere Teil der äußeren Augenhaut besteht aus der durchsichtigen, farblosen Kornea (Hornhaut), der Rest aus der undurchsichtigen weißlichen Sklera (JUNQUEIRRA et al., 1984). Bei manchen Tierarten enthält die Sklera pigmentierte Zellen, die sie grau erscheinen lassen (DYCE et al., 1991).

Während die Sklera wenige Gefäße enthält, ist die bradytrophe Kornea gefäßlos (BUCHER et al., 1997). Die Übergangszone von Kornea und Sklera wird als Limbus bezeichnet (SLATTER et al., 2001).

Die Konjunktiva

Die Konjunktiva oder Bindehaut ist eine dünne, flexible Gewebsschicht, die die innere Oberfläche der Augenlider und die vorderen Anteile der Sklera bedeckt.

Die Kontinuität dieser Membran ist nicht unterbrochen, es werden drei Abschnitte unterschieden: palpebral, fornikal und bulbär (SAMUELSON, 1998). Durch die Elastizität der Konjunktiva ist eine unbehinderte Augenbewegung auch ohne reichliches Reservegewebe möglich. Die Funktion der Bindehaut liegt in der Produktion von schleimigem Sekret, welches sich im Fornixbereich mit der Tränenflüssigkeit vermischt und die Zusammensetzung des Tränenfilms beeinflusst. Das Konjunktivaepithel und seine Sekrete dienen als Barriere gegen Fremdstoffe und Infektionen (SAMUELSON, 1998).

Die Konjunktiva ist wie andere Schleimhäute aus Epithel und Stroma aufgebaut. Sie besteht aus einem mehrschichtigen, nichtverhornenden Plattenepithel mit schleimproduzierenden Becherzellen. Die palpebrale Bindehaut ist der Lidinnenseite angelagert und beginnt am mukokutanen Übergang, dort geht das verhornende Plattenepithel der Haut in das nichtverhornende Plattenepithel der Bindehaut über. Im Fornix ist die Bindehaut dem Septum orbitale, die bulbäre Bindehaut ist der Tenon-Kapsel angelagert. Sie verschmilzt am Limbus mit der Tenon-Kapsel, wo das Plattenepithel der Bindehaut zum becherlosen, nichtverhornenden Plattenepithel der Hornhaut wird (LEONHARDT, 1990). Am Limbus und an den Lidrändern existiert ein mehrschichtiges Plattenepithel, an den übrigen Anteilen findet sich ein mehrschichtiges Zylinderepithel. Die Basalschicht enthält Melanozyten. Die tiefliegende Substantia propria besteht aus einer Adenoid- und einer Faserschicht (BUCHER et al., 1997). In das Stroma sind Blutgefäße, Nerven und Lymphbahnen eingelagert (DYCE et al., 1991).

Die Hornhaut

Die Funktion der Hornhaut besteht im Schutz der inneren Anteile des Auges, der Refraktion (40-45 Dioptrien) und der Lichtdurchlässigkeit (SAMUELSON, 1998).

Bei den Haustieren ist der horizontale Durchmesser größer als der vertikale. Die Hornhautdicke ist abhängig von Tierart, Geschlecht und Alter, misst meistens weniger als 1,0 mm (SLATTER et al., 2001). Beim Hund beträgt die Hornhautdicke zentral 0,45 - 0,55 mm und peripher 0,50 - 0,65 mm (SAMUELSON, 1998). Die Dicke nimmt beim Hund mit dem Alter im Durchschnitt $7\mu\text{m}$ pro Monat zu (GILGER et al., 1991). Die sensible Innervation der Kornea erfolgt über Äste des Nervus ciliaris, vom Nervus ophthalmicus stammend, der seinerseits wieder einen Ast des Nervus trigeminus darstellt (MURPHY et al., 1993). Die Nervenfasern konzentrieren sich im vorderen Stroma und entsenden sensorische Nervenendigungen mit Druck-, Schmerz- und Temperaturrezeptoren in das Epithel (MARTIN, 1994).

Die Kornea hat fünf Schichten:

- vorderes *Korneaepithel*
- Lamina limitans anterior, *Bowmannsche Membran*. Die Bowmannsche Membran ist bei den meisten Tieren nicht ausgebildet, bei Vögeln und Menschen ist sie vorhanden und etwa 10 bis 15µm dick (SAMUELSON, 1998).
- Substantia propria, *Stroma*
- Lamina limitans posterior, *Descemetische Membran*
- hinteres Korneaepithel, *Endothel*.

Das Korneaepithel ist mehrschichtig (5 - 6 Zellschichten), platt und unverhornt. In den basalen Zellschichten kommen zahlreiche Mitosen vor, die auf die bemerkenswerte Regenerationsfähigkeit des Epithels hinweisen (JUNQUEIRA et al., 1984). Beim Hund wird die Basalschicht von einer einzigen Lage Basalzellen gebildet, die einer dünnen Basalmembran aufsitzen (SAMUELELSON, 1998). Diese Zellen besitzen einen Kern, Mitochondrien und einen Golgi Komplex. Sie sind an der Basalmembran durch Hemidesmosomen befestigt (SLATTER, 2001). Die oberflächlichen Korneazellen haben Mikrovilli, die in den präkornealen Tränenfilm eintauchen, der eine Schutzschicht aus Lipid und Glykoproteinen bildet (JUNQUEIRA et al., 1984). Die Zellen in der zentralen Kornea haben mehr Fortsätze (Mikroplicae und Mikrovilli) als solche in der Peripherie. Die feinen Mikrovilli und Mikroplicae vergrößern die Hornhautoberfläche und ermöglichen eine bessere Adhäsion des Mukus des präkornealen Tränenfilms (SAMUELSON, 1998).

Unter dem Epithel der Kornea liegt eine etwa 10 µm dicke Schicht (Lamina limitans anterior, Bowmannsche Membran) aus feinen kollagenen Fibrillen, die keine bevorzugte Ausrichtung aufweisen (BUCHER et al., 1997). Die Hornhaut ist normalerweise nicht pigmentiert, außer in der Peripherie (Limbus).

Am Limbus ist das Pigment in alle Schichten verstreut, eine Ausnahme bilden die oberflächlichen Plattenepithelien (SAMUELSON, 1998).

Das Stroma (Substantia propria) bildet etwa 9/10 der Korneadicke (BUCHER et al., 1997) und ist 0,5 bis 1,0 mm dick. Es wird von Lamellen parallel zueinander verlaufender Kollagenfaserbündel gebildet, die durch die ganze Länge der Kornea hindurch ziehen und sich rechtwinklig kreuzen. Zwischen den Schichten kommen Fibroblasten und Keratozyten vor.

Die Zellen und Fasern des Stromas sind in eine amorphe, chondroitinsulfatreiche, metachromatische Glykoproteinsubstanz hohen Wassergehalts eingebettet (JUNQUEIRA et al., 1984). Der regelmäßige Abstand der stromalen Kollagenfibrillen hält die Transparenz der Kornea aufrecht und unterscheidet Stroma von dem Kollagen in Narbengewebe und Sklera (SLATTER, 2001).

Die Descemetsche Membran ist eine 5 - 10 µm dicke, homogene, azelluläre Membran, die sich zwischen dem Stroma und dem Endothel befindet und stellt die Basalmembran des Endothels dar. Sie besteht aus den Kollagen Typen III, IV, V, VI und VII.

In Gemeinsamkeit mit der Bowmannschen Membran dient die Descemetsche Membran als eine Schutzbarriere gegen Infektionen (ROSS et al., 1985).

Sie ist elastisch und rollt sich bei Strukturschäden sofort ein. Die Descemetsche Membran endet an der Spitze des trabekulären Maschenwerkes in der limbalen Region (SAMUELSON, 1998). Die Dicke der Membran nimmt mit dem Alter zu (SLATTER, 2001).

Das Endothel (Lamina limitans posterior) ist ein typisches einschichtiges Plattenepithel (JUNQUEIRA et al., 1984). Es bildet die innerste Schicht der Hornhaut (MARTIN, 1994).

Das 5-6 µm dicke hintere Korneaepithel soll den Einstrom von Kammerwasser ins Korneastroma und damit Quellen und Trübung verhindern (LEONHARDT, 1990).

Endothelzellen besitzen aufgrund einer Vielzahl von Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum eine hohe metabolische Aktivität (SLATTER, 2001). Die Regenerationsfähigkeit ist im juvenilen Stadium stark ausgeprägt (MARTIN, 1994). Bei einem jungen Hund hat sich sechs Wochen nach 90%iger Zerstörung der Zellen wieder eine einschichtige Zelllage gebildet. Mit zunehmendem Alter nimmt die Anzahl der Epithelzellen, von ursprünglich 3000 Zellen / mm² auf weniger als die Hälfte ab (SLATTER, 2001). Wenn die Zelldichte geringer wird, strecken sich die einzelnen Zellen und erhöhen ihre Pumpleistung. Besteht dieser Zustand weiter, so werden die Zellen schwächer, dies resultiert in einer insuffizienten Pumpleistung. Dieser Zustand kornealer Dekompensation tritt auf, wenn die Zelldichte auf 800 bis 500 Zellen / mm² sinkt (SAMUELSON, 1998).

Der Limbus ist das Übergangsgebiet zwischen dem Teil der äußeren Augenhaut mit durchsichtigen Kollagenfasern (Kornea) und dem mit weißlichen, undurchsichtigen Fasern (Sklera). Die Kollagenfaserlamellen der Sklera setzen sich in die Substantia propria der Kornea fort. An dieser Stelle geht außerdem das Epithel der Konjunktiva (Bindehaut) in das Epithel der Kornea über (JUNQUEIRA, 1984).

Die Bowmannsche Membran außen und die Descemetsche Membran innen enden in dieser Region. Die Sklera ist an dieser Stelle pigmentiert und das darüberliegende Epithel der Konjunktiva erscheint durch eingelagerte Pigmentzellen verdickt (SAMUELSON, 1998).

Am Korneoskleralfalz existiert ein Melanozytenband, das dicht unter der Basalmembran im Abstand von 0,5-1,0 mm vom Limbus endet (PETERHANS-WIDMER, 1977).

Das limbale Gebiet ist reich vaskularisiert. Die hier gelegenen Blutgefäße spielen bei Entzündungsprozessen der Kornea eine wichtige Rolle; von hier aus können die Kapillaren in die gefäßlose Kornea einwachsen (JUNQUEIRA, 1984).

Physiologische Aspekte

Die Kornea ist vollständig in die äußere Tunica fibrosa integriert. Obwohl genauso derb und elastisch, besitzt sie die Eigenschaft, transparent zu sein und ermöglicht es dem Licht, ins Auge einzufallen (DYCE et al., 1991).

Die Hornhaut befindet sich - in Abhängigkeit von ihrem hohen Wassergehalt (rund 80%) - in einem gewissen Quellungs Zustand. Sie ist vor allem infolge der kolloidchemischen Beschaffenheit der Grundsubstanz - diese ist besonders reich an Keratin- und Chondroitinsulfat - durchsichtig, im Gegensatz zur Sklera, die an Glycosaminoglykanen rund fünfmal ärmer ist (BUCHER et al., 1997).

Die Transparenz der Kornea basiert auf:

1. Fehlen von Blutgefäßen und Zellen
2. Fehlen von Pigment
3. Kontrolle des Wasseranteils
4. Glatte optische Oberfläche (hervorgerufen durch den präkornealen Tränenfilm)
5. Regelmäßige, hoch organisierte Anordnung der Kollagenfibrillen (SLATTER, 2001).

Die Turgeszenz (Dehydratation) der Kornea wird durch einen aktiven Pumpvorgang von Epithel und Endothel durch Na⁺/K⁺ - ATPasen ermöglicht (SAMUELSON, 1998).

Sollte das Enzym durch Medikamente oder Energiemangel gehemmt sein, kommt es zum Wassereinstrom in die Kornea (GUM et al., 1998).

Die anatomische Unversehrtheit des Epithels und Endothels ermöglicht eine physikalische Barriere gegen das Einströmen von Tränen und Kammerwasser. Der Verlust von kornealem Epithel resultiert in einem 200%igen Anstieg der Dicke der Kornea, verursacht durch die Hydrierung. Beim Verlust des Endothels erfolgt eine 500% ige Zunahme der Korneadicke (GUM et al., 1998).

ATP wird durch den Abbau von Glukose gewonnen. Ungefähr 2/3 wird über den Embden - Mayrhof Weg und Krebs Zyklus und 1/3 über den Hexose-Monophosphat-Shunt verstoffwechselt (SLATTER, 2001).

Da die Hornhaut avaskulär ist, bekommt sie den Sauerstoff für die aerobe Glykolyse (GUM et al., 1998) über vier Quellen:

1. Kammerwasser
2. Praekornealer Tränenfilm
3. Limbaler Kapillarplexus
4. Kapillaren der palpebralen Konjunktiva (SLATTER, 2001).

2.1.4 Die Ätiologie und Pathologie der Keratitis superficialis chronica

Die Ursache der KSC ist noch nicht eindeutig geklärt worden (WHITLEY und GILGER, 1998).

Seit der eingehenden Untersuchung der Krankheit durch Überreiter 1961 sind in der Literatur Infektionstheorien (ÜBERREITER, 1961; VOIGT et al., 1966; CAMPBELL et al., 1973; ELSÄSSER, 1992) und Vermutungen über genetisch bedingte Ursachen (KRAEHENMANN, 1975; PETERHANS-WIDMER, 1977; KUNZMANN, 1979; FARMER, 1984; PETRICK und VAN RENDBURG, 1989) beschrieben worden.

Etwa Mitte der siebziger Jahre etablierte sich die Vermutung einer immunvermittelten Genese der KSC (CAMPBELL et al., 1975; SAUNDERS und RUBIN, 1975; SLATTER, 1977).

Diese Vermutung konnte durch eine Vielzahl von Untersuchungen bestätigt werden, so daß die Keratitis superficialis chronica heute in der Literatur den Immunopathien des Auges zugeschrieben wird (TELLHELM et al., 1982; EICHENBAUM et al., 1986; SLATTER, 1990; HEIDER, 1994; CLERC, 1996; WHITLEY und GILGER 1998).

Die Bezeichnung „chronische immunvermittelte Keratitis“ stellt eine genauere Beschreibung der Krankheit dar (CLERC, 1996).

Die immunvermittelte Genese der KSC

Basierend auf einer elektronenmikroskopischen Studie vermutet CLERC (1976), dass die KSC Folge einer Antigen-Antikörperreaktion in der Kornea ist. Die Einwanderung von Antikörpern in das oberflächliche Stroma, begleitet von Plasmazellen und Lymphozyten deuten auf diese Reaktion hin.

CAMPBELL et al. (1975) weisen anhand eines erhöhten Leukozyten-Migrations-Inhibitionsfaktors (LMI) bei KSC Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit Pannusbildung eine signifikant stärkere zelluläre Immunantwort auf Kornea und Irisantigen nach. Eine zellvermittelte Immunität gegen Hornhautantigene kann im frühen Stadium der Erkrankung allerdings nicht nachgewiesen werden, so dass eine zellvermittelte Reaktion nicht als initiales Geschehen angesehen wird (HEIDER, 1994).

KRAEHENMANN et al. (1980) forschen an dem Nachweis von Immunglobulinen in der Hornhaut erkrankter Tiere mittels Immunfluoreszenz, allerdings werden keine eindeutigen Hinweise auf eine antigenetische Alteration gefunden.

Immunhistochemische Untersuchungen ergeben, dass es sich bei der KSC um keine Autoimmunreaktionen gegen epitheliale Zellstrukturen wie beim Pemphigus oder Lupus erythematosus handelt, da intrazelluläre IgG-Ablagerungen in der Hornhaut fehlen. Vielmehr deutet die Ansammlung von Immunglobulinen im perilimbalen Bereich darauf hin, dass dem konjunktivalen Lymphoidgewebe (conjunctival-associated lymphoid tissue) und den dort lokalisierten Langerhanszellen eine besondere Bedeutung im pathologischen Prozeß zukommt. Die Langerhanszellen sind verantwortlich für Antigenerkennung und Antigenpräsentierung (EICHENBAUM et al., 1986).

Charakteristisch für die KSC ist eine erhöhte Anzahl von Mastzellen mit einer gesteigerten Degranulationsrate in der limbusnahen Konjunktiva, verglichen derer mit anderen Keratitisformen und gesunder Hunde (STECKIEWICZ, 1983; WHITLEY und GILGER, 1998). Vorherrschende Zelle in der erkrankten Hornhaut ist ein CD4⁺ Lymphozyt, von denen ein hoher Anteil Gamma-Interferon produziert (WILLIAMS, 1994; WILLIAMS, 1999).

Des Weiteren konnte eine veränderte Expression der MHC III und IV Antigene an den Hornhautepithelien in den erkrankten Bereichen festgestellt werden (WILLIAMS, 1993).

Im Vergleich zu einer gesunden Hornhaut findet eine verstärkte Expression der MCH II Antigene bei der KSC statt, was möglicherweise eine Rolle bei der Aufrechterhaltung der Hornhautentzündung spielt (WILLIAMS, 2005).

FENECH et al. (1986) vergleichen die Konzentration antinuklearer Antikörper (ANA) mit der Konzentration von ANA bei gesunden Hunde. Eine signifikante Erhöhung des Serumtiters (1:265 oder höher) konnte bei den erkrankten Tieren nachgewiesen werden.

Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei der KSC um ein immunvermitteltes Phänomen handelt, wird von vielen Autoren mit der guten therapeutischen Wirksamkeit von anti-inflammatorischen und immunsuppressiven Medikamenten, wie Glukokortikoide und Ciclosporin, begründet (SLATTER et al., 1977; BEDFORD und LONGSTAFFE, 1979; DICE, 1981; BIGELBACH, 1993; CLERC, 1996; WHITLEY und GILGER, 1998).

Eine Modifikation korneaspezifischer Antigene durch UV-Strahlung, Viren oder andere exogene Faktoren wird diskutiert (CAMPBELL et al., 1975; SLATTER et al., 1977; EICHENBAUM et al., 1986; HEIDER, 1994).

Bei der Keratitis superficialis chronica werden Autoimmunphänomene oder infektiöse Ursachen, die möglicherweise auch Immunreaktionen auslösen können, vermutet (NELL et al., 2000). In einer Untersuchung über das Vorkommen von Bakterien, Pilzen, Chlamydien, Mykoplasmen sowie Herpes- und Adenoviren bei der KSC wurde gezeigt, dass keines der infektiösen Agentien an der Ätiologie ursächlich beteiligt ist (NELL et al., 2000).

Aufgrund von Abstammungskontrollen wird vermutet, dass die KSC einem rezessiven Erbgang mit variabler Penetration und Expression folgt (RUBIN, 1989). Es ist demnach nicht auszuschließen, dass ein genetisch fixierter, durch Umweltfaktoren ausgelöster Defekt immunkompetenter Zellen bei der KSC vorliegt, ähnlich wie er für die Entstehung bestimmter Autoimmunerkrankungen des Menschen vermutet wird (TODD et al., 1988; BIGELBACH, 1993).

Die Beobachtung, dass Hunde, die in höheren Lagen leben (Lebensräume über 1300 Meter über dem Meeresspiegel), häufiger von KSC betroffen sind, und der Krankheitsverlauf hier oft schwerer ist, führt zu der Annahme, dass UV-Strahlung für die Pathogenese eine wesentliche Rolle spielt (SLATTER et al., 1977; CHAVKIN et al., 1994).

Die Prädilektionsstelle ist der lichtexpositionierte temporale Bereich am Limbus und das dritte Augenlid. Diese Lokalisationen sprechen ebenfalls für einen exogenen Einfluß der ultravioletten Strahlung auf die antigenetische Veränderung der Struktur der Hornhaut (SLATTER et al., 1977; BEDFORD und LONGSTAFFE, 1979; STANLEY, 1988; SEVERIN, 1989).

Nach SLATTER et al. (1977) sind Wellenlängen um 290 nm (UV-B-Strahlung) ätiologisch bedeutend, so dass durch photochemische Veränderungen der kornealen Makromoleküle antigenetische Eigenschaften (CAMPBELL, 1975; SLATTER et al., 1977) oder die Bildung von freien Radikalen provoziert werden (YAMANASHI et al., 1979). Interessanterweise korreliert nicht die jährliche Sonnenstrahlung mit der regionalen Prävalenz der KSC. Der Grund könnte darin liegen, daß die Zusammensetzung der Wellenlänge wichtiger ist, als die gesamte Energie der Sonnenstrahlung (CHAVKIN et al., 1994).

Ultraviolette Strahlung induziert die Expression von Interleukin (IL)-6 und -8 in Epithelzellen. Diese beiden pro-inflammatorischen Zytokine bewirken Neovaskularisation, Zellproliferation mit Gewebseinwanderung und Entzündung (DI GIROLAMO et al., 2002).

Ähnlich wie bei anderen Immunkrankheiten, scheint die Ätiologie der Keratitis superficialis chronica multifaktoriell zu sein und schließt möglicherweise genetische und hormonelle Einflüsse sowie Umweltfaktoren mit ein (CHAVKIN et al., 1994).

2.1.5 Die Histopathologie der Keratitis superficialis chronica

In den meisten Fällen wird die Keratitis superficialis chronica aufgrund der klinischen Symptomatik diagnostiziert, seltener stellt die histologische Untersuchung der Läsionen die Basis für die Diagnose dar (CHAVKIN et al., 1994).

Sowohl das makroskopische als auch lichtmikroskopische Erscheinungsbild der KSC wird in der Literatur weitgehend übereinstimmend beschrieben (ÜBERREITER, 1961; AMMANN, 1966; STEINFELD, 1967; SAUNDERS und RUBIN, 1975; EICHENBAUM et al., 1988).

Das histologische Bild ist durch Pigmentzellen und Entzündungszellen (hauptsächlich mononukleäre) in den oberflächlichen Schichten der Hornhaut gekennzeichnet (AMMAN, 1966). Die Entzündungszellen kommen im limbusnahen, subepithelialen Stroma am häufigsten vor. Die durch die Entzündung veränderte Hornhaut des deutschen Schäferhundes enthält, verglichen mit anderen Hunderassen, im Gebiet des Limbus corneae vermehrt eosinophile Granulozyten (PETERHANS-WIDMER, 1977). Das histopathologische Erscheinungsbild variiert mit dem Krankheitsstadium (SAUNDERS und RUBIN, 1975).

Im Frühstadium proliferieren die kornealen Epithelzellen. Die stromalen Kollagenfasern verdicken sich durch Quellung und die Kerne der Keratozyten runden sich ab, oder schrumpfen. Die ersten Zellinfiltrate bestehen aus Plasmazellen und Lymphozyten, die ausgehend von der Konjunktiva in das oberflächliche Stroma und in manchen Fällen auch in das Epithel einwandern (STECKIEWICZ, 1983). Rasterelektronenmikroskopisch ist bereits im ersten Stadium das Protoplasmarelief der gesunden Hornhaut nicht mehr vorhanden, wodurch der schützende Flüssigkeitsfilm verlorengelht, und das Fortschreiten der Erkrankung weiter gefördert wird (KÜPPER, 1975). Im fortgeschrittenen Stadium ist die Zellinfiltration stärker ausgeprägt, die Zellpopulation setzt sich aus Plasmazellen, Pigmentzellen, Lymphozyten, Histozyten und Fibroblasten zusammen (SAUNDERS und RUBIN, 1975). Gleichzeitig finden sich zahlreiche feine Gefäße im oberflächlichen Stroma (EICHENBAUM et al., 1988).

Für das Spätstadium ist eine intensive Pigmenteinlagerung in das Stroma und Epithel charakteristisch (STEINFELD, 1967). Das Korneaepithel erscheint verdickt und unregelmäßig. Elektronenmikroskopisch lässt sich eine Desintegration der stromalen Kollagenfibrillen nachweisen (CLERC, 1996).

2.1.6 Pathologie der Hornhautentzündung im Allgemeinen

Die Entzündung der Kornea läßt sich in eine epitheliale, stromale (interstitielle) und ulzerative Keratitis unterteilen.

Die Reaktionsabfolge bei der Hornhautentzündung (Keratitis) unterscheidet sich von der an anderen Körpergeweben insoweit, dass die äußerst sensitive, reich innervierte epitheliale und stromale Struktureinheit Kornea in gesundem Zustand frei von Gefäßen ist (SCHÄFFER, 1978). Da die Entzündungsreaktion grundsätzlich an das Vorhandensein von Gefäßen gebunden ist, kann die avaskuläre Kornea solange nicht im Sinne einer Entzündung reagieren, bis die Vaskularisation durch einwachsende Gefäße vom Limbus erfolgt ist. Diese Avaskularität bewirkt, dass pathologische Prozesse an der Kornea im Gegensatz zur Konjunktiva a priori zu trägem, chronischem und schlecht lenkbarem Verlauf neigen (SCHÄFFER, 1978). Kommt es zu einer Schädigung der Hornhaut, dringen neutrophile Granulozyten und Flüssigkeit auf passivem Wege, ausgehend vom anliegenden Tränenfilm, in die Hornhaut ein. Das Stromaödem begünstigt eine Vaskularisation der normalerweise gefäßlosen Hornhaut. Neovaskularisation ist ein Kardinalsymptom einer etwas länger bestehenden Keratitis (SAUNDERS und RUBIN, 1975). Charakteristisch für eine akute Entzündung ist die Infiltration des Epithels und des Stromas mit Leukozyten (SAUNDERS und RUBIN, 1975). Einwandernde neutrophile Granulozyten und Makrophagen veranlassen die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Tumor-Nekrose-Faktor und Interleukin-1 (CHIOU et al., 2000). SELLERS et al. (2004) konnten im Gegensatz zu einer gesunden Kornea eine Cyclooxygenase-2 Expression in allen Schichten der Hornhaut (Epithel, Stroma und Endothel) nachweisen.

Die Leukozyten und die geschädigte Kornea selbst sind die wichtigsten Quellen für die fibroblastischen und angioblastischen Wachstumsfaktoren, die nach einer Verzögerung von drei bis vier Tagen das Einwachsen der Blutgefäße und Einwandern der Fibroblasten vom Limbus veranlassen (PEIFFER et al., 1998).

Bei einer chronischen Keratitis werden die Leukozyten durch Fibroblasten und die Kapillaren durch stärkere Gefäße ersetzt. Das Epithel kann unregelmäßig in das Stroma einwachsen (SAUNDERS und RUBIN, 1975).

Korneale Pigmenteinlagerung mit Melanin ist häufig eine Folgeerscheinung der Keratitis beim Hund, seltener beim Pferd und beim Rind (SAUNDERS und RUBIN, 1975).

2.1.7 Pathologie der Hornhautpigmentierung im Allgemeinen

Nach ROBERTS (1954) stellt die Pigmentierung der Kornea eine Hauptursache für die Erblindung des Hundes dar.

Die Pigmentierung ist eine unspezifische Antwort auf Entzündungsvorgänge der Hornhaut (SLATTER, 2001). Das Glaukom, Anomalien des Lidrandes, Expositionskeratitis und die Schäferhundkeratitis sind Beispiele für prädisponierende Faktoren, die eine pigmentierte Kornea zur Folge haben (BELLHORN und HENKIND, 1966).

Die Pigmenteinlagerung erfolgt in das Stroma und / oder in das Epithel (ROBERTS, 1956).

Epitheliale Pigmenteinlagerung tritt häufig in Verbindung mit chronischen Hornhauterkrankungen auf, insbesondere, wenn dauerhaft Exposition, Irritation oder Trockenheit des Auges Folge dieser Erkrankungen sind (z.B. Distichiasis, Trichiasis, Keratokonjunktivitis sicca). Bildungsort des epithelialen Pigmentes ist das Stratum germinativum des Hornhautepithels, welches eine embryologische Verwandtschaft zu den potentiell pigmentbildenden Basalzellen der Konjunktiva aufweist (ROBERTS, 1954; SLATTER, 2001). Chronische Hornhautirritationen induzieren die Bildung von Pigment in den amelanotischen Melanozyten des Stratum germinativum (BELLHORN und HENKIND, 1966).

Stromale Pigmenteinlagerung ist meistens eine Folge von schweren Keratitiden, einhergehend mit tiefer Vaskularisation. Ausgehend vom pigmentierten Limbus, migrieren Melanozyten und limbale Melanoblasten entlang der tiefen Gefäße in das Stroma, in dem die Einlagerung von Melanin stattfindet (WHITLEY und GILGER, 1998).

Die Intensität der Pigmenteinlagerung hängt von der Dauer des auslösenden Prozesses ab, so dass bei chronischen Veränderungen eine stärkere Pigmentierung stattfindet (WHITLEY und GILGER, 1998).

Die Ursachenbeseitigung ist bei der Pigmentreduktion von immenser Bedeutung, ebenso wichtig ist die Verödung der oberflächlichen stromalen Gefäße (BELLHORN und HENKIND, 1966).

Therapeutisch kommen die Radiotherapie, Kryotherapie und die Gabe von Kortikosteroiden zum Einsatz (ROBERTS, 1954; HOLMBERG et al., 1986; SLATTER, 2001).

2.1.8 Die Therapiemöglichkeiten der Keratitis superficialis chronica

In der Literatur lassen sich die Behandlungsmethoden der KSC in medikamentell-konservative, chirurgische und kombinierte Verfahren unterteilen (ÜBERREITER, 1961; STEINFELD, 1967; HEIDER, 1994; WHITLEY und GILGER, 1998).

Therapieresistente Fälle stellen eine Indikation zur Radiotherapie dar, wobei β -Strahlen zur Anwendung kommen können (STANLEY, 1988; SLATTER, 2001). Die Strontium 90 Radiotherapie ist geeignet, die Progredienz der KSC einzuschränken (GRÜNING, 2001).

Behandlungsziel ist jeweils die Kontrolle des Krankheitsgeschehens mit weitgehender Symptombefreiheit. Eine dauerhafte Heilung kann nicht erreicht werden (HEIDER, 1994).

Hingegen ist eine lebenslange kontinuierliche Therapie erforderlich, um dem Fortschreiten der Krankheit mit drohendem Visusverlust entgegenzuwirken (HEIDER, 1994; WHITLEY und GILGER, 1998).

In niederen oder mittleren Höhenlagen ist im Allgemeinen eine medikamentelle Therapie ausreichend, um das Sehvermögen zu erhalten. Das gleiche gilt für Fälle mit mildem Krankheitsverlauf, bei dem mittelalte bis alte Hunde erkranken (AUSTAD und ØEN, 1978). In größeren Höhen ist häufig eine zusätzliche Therapie erforderlich (WHITLEY und GILGER, 1998).

2.1.8.1 Die medikamentell-konservative Therapie

2.1.8.1.1 Kortikosteroide

In der Literatur wird von diversen Autoren die lokale Verabreichung von Kortikosteroiden als Therapie der Wahl angesprochen (SLATTER et al., 1977; FARMER, 1984; STANLEY 1988; CLERC, 1996; WHITLEY und GILGER 1998; SLATTER 2001).

Kortikosteroide werden in hohem Maße in der Veterinärphthmologie zur Behandlung von okularen Entzündungen eingesetzt (WILKIE, 1990). Die Therapie mit Glukokortikoiden beinhaltet sowohl entzündungshemmende als auch immunsuppressive Effekte (CLERC, 1996).

Struktur

Die Glukokortikoide besitzen 21 Kohlenstoffatome und bilden ein Molekül mit vier Ringen. Alle wirksamen Kortikosteroide besitzen eine Doppelbindung zwischen C₄ und C₅ sowie eine Ketogruppe am C₃. Prednison und Prednisolon haben eine weitere Doppelbindung zwischen C₁ und C₂. Dexamethason und Triamcinolon verfügen über ein Fluoratom an C₉. Alle antientzündlichen Steroide weisen eine Hydroxylgruppe an C₁₇ in Alphastellung auf. Ein Sauerstoffatom an C₁₁ ist wichtig für eine stärkere antientzündliche Wirkung (FECHNER und TEICHMANN, 1991).

Wirkungsmechanismus

Es werden zwei Hauptmechanismen der Wirkung diskutiert:

1. Angriff am Zellkern:

Nach dem Eindringen in sensitive Zellen bindet das Steroid an intrazytoplasmatisch gelegene Rezeptoren. Diese Rezeptoren befinden sich in Zellen von Sklera, Kornea, Konjunktiva, Iris, Choroidea und Retina, die in entzündliche Prozesse involviert sind (MATHIS, 1998).

Der gebildete Steroid-Rezeptor-Komplex wandert in den Zellkern und bindet sich an die DNS. Dort induziert der Komplex die Bildung von Messenger-RNS (FECHNER und TEICHMANN, 1991).

Glukokortikoide hemmen indirekt die Phospholipase A₂, indem sie die Synthese von Lipocortin, einem spezifischen Hemmprotein dieses Enzyms, induzieren. Es kommt so zu einer verringerten Freisetzung von Arachidonsäure aus Zellmembranen, so dass weniger Substrat für die Bildung von Prostaglandinen über den Cyclooxygenaseweg und von Leukotrienen über den Lipoxygenaseweg zur Verfügung steht (GOLBS und SCHERKL, 1997).

2. Angriff an der Zellmembran:

Über eine Hemmung des Kalziumeinstromes durch die Zellmembran, oder eine Störung der Phosphorylierung von Proteinen, vermindern Kortikoide die Freisetzung von Prostaglandinen (FECHNER und TEICHMANN, 1991).

Durch diese Membranstabilisation wird zum Beispiel die Degranulation und Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, insbesondere von Histamin, aus Mastzellen und basophilen Granulozyten und die Freisetzung gewebeschädigender lysosomaler Enzyme verhindert (GOLBS und SCHERKL, 1997).

Der wesentliche Effekt der Immunsuppression besteht in der Inhibition der Synthese, beziehungsweise Freisetzung von Zytokinen, dem Interleukin 1 aus den Makrophagen und dem Interleukin 2 aus den T-Lymphozyten. Es kommt zur Suppression der T-Zellaktivierung (HARTMANN, 1991). Somit wird der efferente Arm der Immunantwort gehemmt (KASWAN, 1990).

Die Wirkungen der Kortikoide sind sehr vielfältig und umfassen praktisch alle Aspekte der Entzündungsvorgänge und der Immunantwort.

Kortikosteroide senken zelluläre und fibrinöse Exsudation, hemmen die Degranulation von Mastzellen, wodurch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren, wie Prostaglandinen, verhindert wird; außerdem wird die humorale und zelluläre Immunantwort gehemmt (SLATTER, 2001).

Glukokortikoide unterdrücken die Spätstadien der Entzündung durch Hemmung des Wachstums von Fibroblasten und ihrer Kollagensynthese. Die Neovaskularisation im Entzündungsgebiet wird ebenfalls eingeschränkt (MATHIS, 1998).

Die Hemmung der Neovaskularisation, insbesondere in der Kornea, ist von großem Nutzen bei der Kontrolle der KSC (SLATTER, 2001).

Als okuläre Nebenwirkungen einer Kortikosteroidtherapie ist vor allem eine verzögerte epitheliale Regeneration der Hornhaut zu nennen (WILKIE, 1990). Bei bestehenden kornealen Ulzerationen erhöhen Kortikosteroide die Proteaseaktivität um den Faktor dreizehn, was häufig zu einer schnellen Auflösung des Stromas und Korneaperforation führen kann (SLATTER, 2001). Dexamethason zeigt im Vergleich zu Prednisolon einen minimalen zytopathologischen Effekt. Bei Erkrankungen, bei denen Kortikosteroide indiziert sind, aber gleichzeitig das Epithel der Kornea nicht intakt ist, stellt Dexamethason das Medikament der Wahl dar (HENDRIX et al., 2002).

Nach topischer Kortikosteroidapplikation können systemische Nebenwirkungen auftreten. Eine Suppression der Nebennierenrinde und ein gestörter Kohlenhydratmetabolismus werden beschrieben (GLAZE et al., 1988; WILKIE, 1990). Dies sollte bei der Interpretation von Laborbefunden und bei älteren Hunden, oder beim Verdacht auf eine endokrine Erkrankung berücksichtigt werden (SLATTER, 2001). Die Entstehung einer Katarakt oder eines Glaukoms, welche in der Humanmedizin eine Nebenwirkung darstellt, spielt in der Veterinärmedizin keine Rolle (WILKIE, 1990; FECHNER und TEICHMANN, 1991; MATHIS, 1998).

In der Tiermedizin kommen Dexamethason, Betamethason, Prednisolon, Triamcinolon, Fluoromethalon, Medryson, Hydrocortison und Rimexolon in der ophthalmologischen Therapie zum Einsatz (SLATTER, 2001). Welches Kortisonpräparat gewählt wird, hängt von der Lokalisation der Entzündung ab. Dexamethason (0,1%) und Betamethason (0,1%) werden zwar schlecht von der Hornhaut absorbiert, besitzen aber einen fünf- bis siebenfach höheren anti-inflammatorischen Effekt als Prednisolon und stellen somit das Medikament der Wahl für oberflächliche Entzündungen des Auges, wie beispielsweise Blepharitis, Konjunktivitis, Episkleritis und nichtinfektiöse, nichtulzerative Keratitiden dar. Prednisolonacetat (1,0%) besitzt eine gute intraokuläre Diffusionsfähigkeit und wird bei der Behandlung einer Uveitis anterior bevorzugt eingesetzt (MATHIS, 1998).

In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Behandlungsprotokollen der Keratitis superficialis chronica mit Kortikosteroiden (ÜBERREITER, 1961; PEIFFER et al., 1977; STANLEY, 1988; HEIDER, 1994; CLERC, 1996; SLATTER, 2001).

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die in der Literatur gemachten Angaben zur lokalen Therapie mit Kortikosteroiden.

Tabelle 1: Literaturangaben zur topischen Therapie der KSC mit Kortikosteroiden

Präparat	Dosierung	Autor / Jahr
Prednisolon 1% Augentropfen (AT) oder Dexamethason 0,1% AT oder Fluoromethalon 0,1% AT	zweimal täglich	Peiffer et al., 1977
Prednisolonacetat 1% AT (0,5% bei kleinen Rassen) oder Dexamethason 0,1% AT	sechs bis zehnmal täglich danach reduzieren auf ein bis zweimal täglich Dauertherapie	Stanley, 1988
Dexamethason 0,1% Augensalbe (AS)	viermal täglich, vier Wochen danach zweimal täglich Dauertherapie	Clerc, 1996
Dexamethason 0,1% AT oder Prednisolon 1% AT	viermal täglich, vier Wochen danach zwei bis dreimal täglich Dauertherapie	Heider, 1994 Slatter, 2001

Neben der lokalen Applikation von Kortikosteroiden stellt die Kombination von subkonjunktivalen Injektionen mit topischer Gabe von Augentropfen oder -salben eine Behandlungsmöglichkeit der KSC in therapieresistenten Fällen dar (WHITLEY und GILGER, 1998).

Subkonjunktival injizierte Kortikoide (z.B. Dexamethason oder Flumethason) können die Heilung beschleunigen (HEIDER, 1994). Nach SLATTER (2001) sollte eine subkonjunktivale Injektion von 3,0 mg Betamethasonacetat, mit einer Wirkdauer von sieben bis vierzehn Tagen, mit einer lokalen Applikation von Dexamethason 0,1% AT viermal täglich kombiniert werden.

Durch eine Injektion von Depot-Kortikoiden (z.B. Triamcinolonacetat 5 - 10 mg oder Methylprednisolon 10 - 20 mg) unter die Konjunktiva kann in vielen Fällen das Krankheitsgeschehen über sechs bis zwölf Wochen beherrscht werden (HEIDER, 1994).

Ein Problem bei der subkonjunktivalen Verabreichung von Depotpräparaten ist die Bildung von Granulomen an der Injektionsstelle, die im Falle einer Entzündungsreaktion chirurgisch entfernt werden müssen (FISCHER, 1979).

Depot-Kortikoide besitzen den Nachteil, dass sich die Wirkung kurzfristig nicht mehr aufheben lässt, was zu Komplikationen bei Veränderungen im Krankheitsverlauf (z.B. der Ausbildung von Ulzerationen) führen kann (SLATTER, 2001).

2.1.8.1.2 Ciclosporin A (CsA)

Bei kortikosteroidresistenten Fällen der KSC und alternativ zur Kortisontherapie können 1-2 %ige Ciclosporin A - Augentropfen zweimal täglich gegeben werden (JACKSON et al., 1991; BIGELBACH, 1993).

Ciclosporin wird in der Transplantationsmedizin und bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen beim Menschen systemisch eingesetzt (WILLIAMS et al., 1995).

Aufgrund der Kosten und der Nephrotoxizität als limitierendem Faktor bei der tiermedizinischen Anwendung, wird CsA topisch appliziert (MATHIS, 1998).

In der Veterinärophthalmologie ist der lokale Einsatz von CsA bei der Keratokonjunktivitis sicca des Hundes als effektive Therapie beschrieben worden (KASWAN, 1990; MILLER 1990).

Ciclosporin A kommt als 1-2 %ige Lösung in Mais- oder Olivenöl, oder als 0,2 %ige Augensalbe als topische Applikationsform zum Einsatz (BIGELBACH, 1993; MATHIS, 1998). Es hemmt die T-zellvermittelte Immunantwort durch Blockierung der Lymphokinsynthese und damit die Ausbildung zytotoxischer T-Zellen und T-zellabhängiger B-Zellen (TIZARD, 1992). Die Ciclosporin A Moleküle binden an intrazytosolische Rezeptoren, die als Immunophiline bezeichnet werden. Aus diesem Grund wird CsA auch als immunophiliner Ligand angesprochen (SCHREIBER, 1991).

In geringer Dosierung (1-2 %ige Konzentration) inhibiert es primär die afferente Bahn der zellulären Immunantwort (Antigenpräsentierung, Stimulation von T-Helferzellen, Lymphokinproduktion), während die efferente Bahn (Ausbildung zytotoxischer T- und B-Zellen) erst in hohen Dosen inhibiert wird (BELIN et al., 1990).

Bei der Schäferhundkeratitis sind die entzündlichen Läsionen durch eine stromale Infiltration von CD4⁺ T-Lymphozyten charakterisiert, von denen einige Gamma-Interferon produzieren. An dieser Stelle scheint CsA wirkungsvoll zu intervenieren, wodurch Cyclosporin A eine gute Therapie der KSC darstellt (WILLIAMS et al., 1995).

In einer Studie von BIGELBACH (1993) wird als häufigster Nebeneffekt ein kurzes Brennen gleich nach der Applikation von CsA gesehen. Periokuläre Irritationen werden in zwei bis zehn Prozent der Hunde gesehen, denen Ciclosporin, gelöst in Öl, lokal verabreicht wurde (KASWAN et al., 1990).

Die Langzeittherapie erscheint relativ sicher, allerdings sind lokale und systemische Immunsuppression ein potentieller Risikofaktor für opportunistische Infektionen bei Hunden (KASWAN et al., 1990; GILGER et al., 1996).

Das Ergebnis einer Studie von WILLIAMS (1995) zeigt, dass die Applikation einer 0,2 %igen Augensalbe zweimal täglich zu den gleichen klinischen Effekten führt, wie eine Behandlung mit 0,1 %igen Dexamethason Augentropfen, dreimal täglich appliziert.

Bei beiden Medikamenten kommt es zur Regression der zellulären und fibrovaskulären Komponente der KSC sowie zu einer Abnahme der Pigmentausbreitung und -dichte in gleicher Weise.

2.1.8.1.3 Pimecrolimus

Die topische Anwendung von Pimecrolimus in einer 1%igen Lösung in Maisöl stellt sich als neue wirkungsvolle Therapiemöglichkeit der KSC dar (NELL et al., 2005). Pimecrolimus wird in der oben genannten Formulierung dreimal täglich appliziert und kann als mögliche Alternative bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeiten von Ciclosporin oder Kortikosteroiden eingesetzt werden (NELL et al., 2005). Pimecrolimus gehört zur Wirkstoffgruppe der Makrolactame, die sich, wie auch das Ciclosporin A, von Pilzen ableiten. Pimecrolimus inhibiert die T-Zellenaktivität mit dem gleichen Mechanismus wie das Ciclosporin A (Calcineurin-Inhibitor) (WILLIAMS, 1999; HAMAWY, 2003). Pimecrolimus wird in der Humanmedizin topisch und oral bei der Behandlung von immunvermittelten Hauterkrankungen wie atopische Dermatitis und Psoriasis eingesetzt (RAPPERSBERGER et al., 2002; EICHENFIELD et al., 2003). Milde Beschwerden wie Kneifen oder Kratzen der Augen unmittelbar nach der Applikation der Augentropfen wurden vereinzelt beobachtet (NELL et al., 2005).

2.1.8.2 **Chirurgische Behandlungsverfahren**

2.1.8.2.1 Superfizielle Keratektomie

Eine chirurgische Therapie der Keratitis superficialis chronica durch oberflächliches Entfernen der Hornhaut (superfizielle Keratektomie) wird von mehreren Autoren beschrieben (ÜBERREITER, 1961; SLATTER, 1990; CLERC, 1996; WHITLEY und GILGER, 1998).

Diese Behandlungsmöglichkeit sollte als ultima ratio nur in schweren Krankheitsfällen mit deutlicher Visuseinschränkung und nach Ausschöpfung der medikamentellen Behandlungsmöglichkeiten erwogen werden (HEIDER, 1994; CLERC, 1996; WHITLEY und GILGER, 1998).

In hochgradigen und chronischen Fällen, die mit starker Pannusbildung und Pigmentation einhergehen, führt die superfizielle Keratektomie zum Wiedererlangen der Sehfähigkeit, aber nicht zu einer dauerhaften Heilung (HEIDER, 1994).

Sobald der korneale Defekt reepithelisiert ist, muß eine topische und sukunjunktivale Applikation von Kortikosteroiden erfolgen, um Rezidive zu vermeiden (FISCHER, 1979; WHITLEY und GILGER, 1998).

Maximal sollten nicht mehr als drei Operationen bei einem Hund durchgeführt werden (SLATTER, 1990), da die Keratektomie zu einer Abnahme der Hornhautdicke und zur Narbenbildung führt (STANLEY, 1988; STADES et al., 1996).

Zum Zeitpunkt der Keratektomie sollte die Hornhaut reaktionsarm und frei von Gefäßen sein (CLERC, 1996).

Die superfizielle Keratektomie kann mit der Strahlentherapie kombiniert werden (SLATTER, 2001; GRÜNING, 2001). Nach SLATTER (2001) sollte die Bestrahlung mit Betastrahlen unmittelbar nach der Operation erfolgen, wobei die Dosis 45 - 75 Gy beträgt.

GRÜNING (2001) kombinierte die Keratektomie mit einer fraktionierten Radiotherapie mit Strontium 90, wobei die erste Bestrahlung 48 Stunden nach der Operation erfolgte. Die zweite Applikation wurde fünf Tage nach der ersten Bestrahlung verabreicht. Die Gesamtdosis betrug 30 Gy, fraktioniert in zwei Einzeldosen zu 15 Gy.

2.1.8.2.2 Kryokoagulation

In therapieresistenten Fällen der Keratitis superficialis chronica wird die Kryokoagulation als gezielte Behandlung gegen Vaskularisation und Pigmentation der Hornhaut empfohlen (RICHARDS und CARTER, 1978; HOLMBERG et al., 1986).

Die Kryotherapie bewirkt die Bildung intrazellulärer Eiskristalle, und es kommt infolge osmotischer Veränderungen zum Platzen sowie zum Absterben der Zellen. Aus der Ischämie resultieren Infarkte kleiner Arterien und Venen (HOLMBERG et al., 1986).

Die Melanozyten und das vaskularisierte Gewebe reagieren empfindlicher auf den destruirenden Effekt der Kryobehandlung als die Kornea, die aufgrund der Dehydratation und Avaskularität relativ resistent gegenüber der Gefrierbehandlung ist (HOLMBERG et al., 1986).

Die Kryokoagulation beträgt 15 Sekunden und wird zweimal nacheinander verabreicht. Als Nebenwirkung tritt ein Hornhautödem auf, das zehn Tage postoperativ resorbiert ist, und die Kornea wieder aufklart. Eine Woche nach der Behandlung ist die Hornhaut reepithelisiert (HOLMBERG et al., 1986).

Die Depigmentation der Hornhaut setzt schnell ein, und bereits am dritten Tag nach dem Eingriff scheint das Sehvermögen des Hundes wiedererlangt (HOLMBERG et al., 1986).

2.2 Die Radiotherapie

Bei jeder Form der Therapie ist wichtig, dass für eine bestimmte Indikation notwendige, wirksame Agens zum richtigen Zeitpunkt in einer bestimmten Konzentration an den vorgesehenen Wirkort zu bringen. Dabei müssen schädliche Nebenwirkungen ausgeschlossen, oder falls das nicht möglich ist, so gering wie möglich gehalten werden.

Für die Röntgentherapie bedeutet es, dass neben der Betrachtung der therapeutischen Wirksamkeit auch immer der Strahlenschutz des Patienten beachtet werden muss (HARTUNG, 1973).

2.2.1 Physikalische Grundbegriffe

2.2.1.1 Einteilung ionisierender Strahlung

Strahlung lässt sich in Korpuskularstrahlung (Materiestrahlung) und Quantenstrahlung (Wellenstrahlung) unterscheiden. Sowohl Korpuskularstrahlung als auch Quanten geben beim Auftreffen auf Materie Energie ab (HERMANN und BAUMANN, 1997).

Als materielle Strahlungsteilchen (*Korpuskularstrahlung*) werden, mit hoher Geschwindigkeit den Raum durchfliegende, kleinste Teilchen, insbesondere Bestandteile des Atoms bezeichnet, die eine Ruhemasse besitzen (VOGT und SCHULTZ, 1992).

Geladene Teilchen (Elektronen, Protonen, alpha-Teilchen) können auf ihrer Bahn durch die Materie die Atome unmittelbar ionisieren, und werden deshalb auch als direkt ionisierend bezeichnet. Bei ungeladenen Teilchen (Neutronen) spricht man von indirekt ionisierender Teilchenstrahlung (HERMANN und BAUMANN, 1997).

Als Betateilchen werden die bei der Umwandlung von Atomkernen ausgestoßenen Elektronen bezeichnet (VOGT und SCHULTZ, 1992).

Ein Alphateilchen (besteht aus zwei Protonen und zwei Neutronen, es besitzt eine stark ionisierende Fähigkeit, zeigt aber eine geringe Gewebspenetration (JONES et al., 1997).

Als elektromagnetische Wellenstrahlung benötigt die *Quantenstrahlung* Wechselwirkungsprozesse, die zu geladenen Teilchen führen, die dann ihrerseits Energie an Materie abgeben (HERRMANN und BAUMANN, 1997).

Die elektromagnetische Strahlung schließt ein breites Spektrum energetischer Wellen ein: Radiowellen, Infrarotstrahlung, ultraviolette Strahlung, sichtbares Licht, Gamma-Strahlen und Röntgenstrahlen. Die kurzwelligen elektromagnetischen Wellen (Wellenlänge von weniger als 10^{-9} m) besitzen ionisierende Eigenschaften, zu ihnen gehören Gamma-Strahlen, Röntgen- und kosmische Strahlen (JONES et al., 1997). Diese lassen sich auch als teilchenhafte Wellenpakete auffassen, Photonen genannt, da sie wie Teilchen auf Materie einwirken können, obwohl sie selbst keine Ruhemasse besitzen und nur Energie transportieren. Photonen breiten sich geradlinig mit Lichtgeschwindigkeit aus (VOGT und SCHULTZ, 1992).

Bei den medizinisch wichtigen Strahlenarten unterscheidet man:

Röntgenstrahlen, die mit Hilfe entsprechender Generatoren, beziehungsweise Beschleunigern erzeugt werden;

Gammastrahlen entstehen beim Zerfall von Radionukliden;

Korpuskularstrahlen entstehen ebenfalls beim Zerfall von Radionukliden, oder werden mit Hilfe von Beschleunigern erzeugt, z. B. Elektronen im Linearbeschleuniger, schwere Teilchen im Zyklotron, einem Kreisbeschleuniger, in dem Ionen auf hohe Energien beschleunigt werden (SCHLUNGBAUM et al., 1994).

2.2.1.2 Röntgenstrahlen und ihre Eigenschaften

Entstehung von Röntgenstrahlen: In einer evakuierten Röntgenröhre werden durch Glühemission Elektronen freigesetzt. Nach Beschleunigung durch die Anodenspannung treffen sie auf die Anode und werden dort wieder abgebremst (HELLENTHAL, 1988).

Die kinetische Energie der Elektronen wird in elektromagnetische Strahlungsenergie (Röntgenstrahlungsenergie) verwandelt. Der größte Teil (99%) der Energie muss als nutzlose Wärmeenergie abgeleitet werden (LAUBENBERGER, 1994).

Jede Strahlung transportiert Energie. Für kleine Energiemengen, die in atomaren Systemen vorkommen, wird als Energieeinheit das Elektronenvolt (eV) verwendet.

Es gilt:

Ein Elektron, das durch eine Spannung von 1 V beschleunigt wird, besitzt die Energie von 1 eV.

In der Röntgendiagnostik und Strahlentherapie auftretenden Strahlenenergien liegen in Bereichen von $10^3 \text{ eV} = 1 \text{ keV}$ (Kilo-eV) beziehungsweise $10^6 \text{ eV} = 1 \text{ MeV}$ (Mega-eV) (LAUBENBERGER, 1994).

Die Strahlenhärte von Röntgenstrahlen wird durch Bereiche der Röhrenspannung, beziehungsweise der sich daraus ergebenden maximalen Photonenenergie gekennzeichnet.

Man unterscheidet weiche Strahlung (bis 100 keV), harte Strahlung (100 bis 1000 keV = 1 MeV) und ultraharte Strahlung ($> 1 \text{ MeV}$) (SCHLUNGBAUM et al., 1994).

Strahlen verschiedener Härte unterscheiden sich durch ihre Absorption; von ihr hängt die Eindringtiefe der Strahlen in den Körper und damit die gesamte Dosisverteilung ab (POMMER, 1954).

Zu den drei Haupt - Wechselwirkungsprozesse ionisierender Photonenstrahlung mit Materie zählen der Photo-Effekt, der Compton-Effekt und die Paar-Bildung (HELLENTHAL, 1988).

2.2.1.3 Strahlendosis

Die Wirkung für Quanten- oder Teilchenstrahlung in bestrahlter Materie hängt wesentlich von dem Ausmaß der Anregung und Ionisation bei Atomen und Molekülen und deren Umlagerungen sowie von Veränderungen der kristallinen Strukturen ab (HELLENTHAL, 1988).

Die Energiedosis

Zur Kennzeichnung einer Strahlenexposition dient als Grundgröße die Energiedosis, die mit dem Symbol D bezeichnet wird (VOGT und SCHULTZ, 1992).

Die Energiedosis ist definiert als absorbierte Energie einer ionisierenden Strahlung pro Masseneinheit (HERRMANN und BAUMANN, 1997).

$$\text{Energiedosis (D)} = \text{Umgesetzte Energie} / \text{Masse der bestrahlten Materie}$$

Als Einheit der Energiedosis ist das Gray (Gy) festgesetzt.

1 Gy ist gleich der Energiedosis, bei der die Energie 1 Joule auf ein Kilogramm Materie übertragen wird.

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$$

In der Strahlentherapie beschreibt die Energiedosis die Dosis im Zielvolumen in einem anzugebenden Punkt, wobei das Zielvolumen den Bereich definiert, in dem eine dem Behandlungsziel angemessene Energiedosis erreicht werden soll (SCHLUNGBAUM et al., 1994). Die Oberflächendosis ist die Energiedosis an einem anzugebenden Punkt der Körperoberfläche (SCHLUNGBAUM et al., 1994). Sie ist eine Summe aus der Streustrahlung, die aus der Körpertiefe zurückgestrahlt wird, und der Einfallsdosis.

Die Tiefendosis entspricht der Dosis in einer bestimmten Körpertiefe.

Tiefendosisverläufe einer Strahlung im Körper werden durch Tiefendosiskurven angegeben (LAUBENBERGER, 1994).

2.2.2 Strahlenwirkung auf biologisches Gewebe

2.2.2.1 Grundlagen

Ein lebender Organismus besteht aus Zellen, die ihrerseits aus komplizierten Atomverbindungen (Moleküle) aufgebaut sind (VOGT und SCHULTZ, 1992).

Beim Durchtritt durch Materie (Körper) verlieren ionisierende Strahlen einen Teil ihrer Energie durch Absorption. Die Energieabgabe erfolgt durch Anregung und Ionisation.

Dafür gilt grundsätzlich das Grotthus-Draper-Gesetz:

Von einer auf ein biologisches Objekt treffenden ionisierenden Strahlung wird nur der absorbierte Anteil wirksam (LAUBENBERGER, 1994).

Linearer Energietransfer (LET)

Die Zahl der Ionisationen stellt ein Maß für die zu erwartende biologische Wirkung dar.

Als charakteristische Angabe wird die Ionisationsdichte, also die Zahl der Ionisationsereignisse entlang des Weges der Strahlung verwendet.

Zur Charakterisierung einer Strahlung verwendet man den mittleren Energieverlust (ΔE) entlang des Weges (ΔS) eines primären, ionisierenden Teilchens in biologischer Materie.

Diese Größe wird als linearer Energie-Transfer bezeichnet (LET) (HERMANN und BAUMANN, 1997).

Die biologische Wirkung von verschiedenen Strahlenarten hängt wesentlich vom LET ab. Elektronen, Positronen, Gamma- und Röntgenstrahlen haben ein Energieübertragungsvermögen (LET) von 3,5 keV/μm oder weniger (niederer LET) während Neutronen und Alpha-Teilchen ein LET von 10 bis über 100 keV/μm besitzen (hoher LET) (FUCHS, 1996).

Dicht ionisierende Strahlen (mit hohem LET) führen meist zum Zelltod und schließen Erholungsvorgänge aus, dünn ionisierende Strahlen (niedriger LET) bewirken geringere Schäden, die in der Erholungsphase repariert werden können (LAUBENBERGER, 1994).

In Tabelle 2 sind die LET-Werte für einige wichtige Strahlenarten angegeben.

Tabelle 2: Der lineare Energietransfer verschiedener Strahlenarten (HERMANN und BAUMANN, 1997)

	Strahlenart	Energie (MeV)	LET (keV/μm)
Hoher LET	alpha-Strahlen	5,0	90
	schnelle Neutronen	6,2	21
	Protonen	2,0	17
Niedriger LET	Röntgenstrahlen	0,2	2,5
	60-Co-Strahlen	1,25	0,3
	β-Strahlen	2,0	0,3
	Elektronen	2,0	0,2

Im biologischen Gewebe erfolgt die Strahleneinwirkung über vier Stufen.

Die erste Stufe stellt die *physikalische Phase* dar. Diese entspricht der Energieabsorption im Gewebe und bewirkt Ionisation, Molekülanregung und Wärme.

Bei der *physikalisch-chemischen Phase* kann es durch direkte Strahlenwirkung zur primären Schädigung kommen oder es entstehen Radikale, die indirekt die Zellen schädigen.

Dieser zweiten Stufe schließt sich die *biochemische Phase* an. In ihr erfolgen chemische und biochemische Reaktionen wie Hydroxylierungen, Decarboxylierungen, Reduktionen und Oxidationen. Die vierte Stufe ist die *biologische Phase*, in der die Auswirkungen der physikalischen und chemischen Abläufe umfasst werden. Sie verursachen Störungen der Vitalfunktionen am biologischen Substrat, die sowohl den Zelltod als auch Mutationen bewirken (LAUBENBERGER, 1994).

Der radiosensitive Teil der Zelle ist der Zellkern mit der DNS.

Die Radiosensitivität ist abhängig vom Stadium innerhalb des Zellzyklus, in der Mitose sind die Zellen empfindlicher als in der Synthesephase (KASER-HOTZ et al., 1994).

Treffen Strahlen auf einen Zellkern in der G_0 -Phase (keine mitotische Aktivität), so erfolgt eine Verklumpung des Chromatins (Kernpyknose) und damit verbunden der Zelltod.

Strahleninduzierte DNS-Veränderungen verursachen Chromosomenschäden, die bei einer der nächsten Mitosen zum Zelltod, Mutation oder onkogener Transformation führen können (STÜNZI et al., 1990). Bis dahin kann die morphologisch und physiologisch intakte Zelle ihre Funktion im Gewebe weiterhin erfüllen (HERRMANN und BAUMANN, 1997).

Ein wichtiger Faktor, der die biologische Wirkung einer Strahlung bestimmt, ist die Empfindlichkeit des bestrahlten Gewebes.

Tabelle 3 zeigt die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit von Zellen und Geweben.

Tabelle 3: Strahlenempfindlichkeit von Zellen und Gewebe
(LAUBENBERGER, 1994; STÜNZI et al., 1990)

Strahlen-empfindlichkeit	Gewebe	Schaden	Kritische Dosis (Gy)
Sehr hoch	Lymphgewebe	Lymphozytopenie	0,5
	Knochenmark	Stammzellschaden	1
	Gonaden	Tod von Eizellen und Spermatozoen	2
	Embryo, Fötus	Tod, Missbildungen	0,05
Hoch	Haarbalgzellen	Haarausfall, Atrophie	6
	Haut	Atrophie	8
Mittel	Gefäße / Endothelzellen	Durchblutungsstörungen	10
	wachsender Knochen (Chondro-, Osteoblasten)	Wachstumsstillstand	6
Gering	Leber- und Nierenzellen	Funktionsstörung, Atrophie	35-40
	Drüsenepithel	Funktionsstörung, Atrophie	40
	Muskelzellen	Atrophie	50
	Nervengewebe (Ganglienzellen)	Atrophie	50

Die kritische Dosis bezeichnet einen Schwellenwert, bei dem irreversible Schädigungen auftreten.

2.2.2.2 Zeitliche Dosisverteilung

In der Strahlentherapie wird die Strahlendosis normalerweise nicht in einer einzigen Sitzung, sondern in kleinen Dosen, sogenannten Fraktionen, verabreicht (KASER-HOTZ et al., 1994).

Die fraktionierte Bestrahlung ermöglicht, im Vergleich zur Einzelbestrahlung, eine Bestrahlung des Krankheitsherdes mit wesentlich höheren Dosen, ohne Gefahr einer dauernden Hautschädigung (POMMER, 1955). Diese Methode erhöht die Elektivität der Strahlenwirkung, da durch die Verlängerung der Gesamtdauer der Bestrahlungen die Zellen in den verschiedensten Stadien des Wachstums getroffen werden.

Subletale Schäden an normalen Zellen können in den Bestrahlungsintervallen repariert werden. Im Gegensatz dazu treten Erholungsvorgänge an Tumorzellen seltener auf, die Strahlenschäden addieren sich bei den fraktionierten Bestrahlungen (LAUBENBERGER, 1994).

2.2.3 **Indikationen der Radiotherapie**

Sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin ist die Therapie maligner Tumoren eine Hauptindikation der Strahlentherapie.

Neben der Behandlung bösartiger Geschwulste existiert als zweite Indikation die Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen, die ein heterogenes Anwendungsspektrum darstellt. Zu diesem Gebiet der Strahlentherapie zählt die Entzündungsbestrahlung, das heißt, die Bestrahlung entzündlicher Veränderungen oder degenerativer Prozesse, die zu Reiz- und Schmerzzuständen, besonders im Bereich der Gelenke und Wirbelsäule, geführt haben (SCHLUNGBAUM et al., 1994).

Bei der Bestrahlung maligner Tumoren steht die destruierende Wirkung der energiereichen Strahlung im Vordergrund, wobei hohe Dosen in möglichst kurzem Zeitraum appliziert werden (REICHEL, 1970; HARTUNG, 1980).

Im Gegensatz dazu zielt die Therapie gutartiger Leiden, je nach Art der Erkrankung, auf direkte oder indirekte, organische oder funktionelle Strahlenreaktionen ab (REICHEL, 1970).

Die Tumorbestrahlung stellt eine vitale Indikation dar. Ein gewisses Risiko, insbesondere in Bezug auf irreversible Strahlenschäden, muss in Betracht gezogen werden.

Die Bestrahlung entzündlicher Prozesse hat auch oft eine absolute Indikation, ist aber häufig nicht die einzige Behandlungsmöglichkeit. So muss als oberste Forderung gelten, somatische und genetische Strahlenschäden zu vermeiden (HARTUNG, 1973).

2.2.3.1 Bestrahlung maligner Neoplasien

Das Ziel der kurativen Strahlentherapie ist die lokale Tumornekrose, hierzu müssen sämtliche klonogenen Tumorzellen im Primärtumor und gegebenenfalls in den dazugehörigen Lymphbahnen und Lymphknoten abgetötet werden (HERRMANN und BAUMANN, 1997).

Gleichzeitig sollen Schäden am Normalgewebe so gering wie möglich gehalten werden (KASER-HOTZ et al., 1994). Der Angriffsort der Bestrahlung ist die im Zellkern jeder Zelle befindliche DNA (THRALL, 1997). Ob ein Tumor radiotherapeutisch kontrolliert werden kann, hängt zum einen von der Radiosensitivität des Gewebes, zum anderen von Faktoren wie Heterogenität oder Hypoxie innerhalb des Tumorgewebes ab (KASER-HOTZ et al., 1994).

Tumoren gleicher Größe aber unterschiedlicher Histologie weisen unterschiedliche Strahlenempfindlichkeiten auf: Lymphome, Seminome und Leukämien verhalten sich sensitiv, Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome sind als intermediär strahlenempfindlich einzustufen, und maligne Gliome und Osteosarkome erweisen sich relativ resistent gegenüber Strahlung (HERMANN und BAUMANN, 1997).

Im Vergleich zum gesunden Gewebe weist die Tumorzelle eine schlechtere Versorgung mit Nährstoffen und vor allem mit Sauerstoff auf. Dies hat zur Folge, dass in den hypoxischen Tumorzellen die Reparatur von DNS-Schäden weniger effizient verläuft, aber andererseits wegen fehlender Sauerstoffsensibilisierung auch weniger Tumorzellen abgetötet werden (THRALL, 1997). Nur wenn die Strahlendosis im Tumor deutlich höher als im Normalgewebe ist, kann eine therapeutische Wirkung erzielt werden.

Eine Strahlenbehandlung erfolgt deshalb zielgerichtet, das heißt, der Tumor erhält eine relativ hohe Dosis unter Schonung des umliegenden gesunden Gewebes (BURK und GIEL, 1997).

In der Veterinärmedizin sind die Strahlenprotokolle kürzer und gröber fraktioniert als in der Humanmedizin, da die Tiere für jede Fraktion kurz anästhesiert werden müssen. Es werden Totaldosen von 40 - 50 Gy über drei bis vier Wochen verabreicht (KASER-HOTZ et al., 1994).

2.2.3.2 Die Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen

Nach einer Studie von SEEGENSCHMIEDT et al. (1999) ist die Strahlentherapie in der Humanmedizin eine akzeptierte und oft eingesetzte Therapie bei gutartigen Leiden in Deutschland.

Das Ergebnis der Studie zeigt, dass 63% der behandelten Patienten aufgrund einer *degenerativen Erkrankung* (Peritendinitis humeroscapularis, Epicondylopathia humeri, Fersensporn, andere arthritische Erkrankungen) bestrahlt wurden. Somit zählt die Bestrahlung degenerativer Prozesse zum Hauptindikationsgebiet der Radiotherapie gutartiger Erkrankungen.

24% wurden wegen *anderer Erkrankungen* behandelt.

Eine Anwendung von Strahlen erfolgte in 6% der Patienten aufgrund einer *funktionellen Erkrankung* (endokrine Orbitopathie und andere). Bei der sogenannten funktionellen Strahlentherapie erfolgt die Bestrahlung auf endokrine Drüsen wie die Hypophyse und Nebennierenrinde (HESS, 1972; SCHLUNGBAUM, 1994).

Bei 5% der Patienten stellte die Indikation zur Bestrahlung eine *hypertrophische Erkrankung* dar (Morbus Dupuytren, Keloide, Induratio penis plastica und andere).

In Fällen einer *Entzündung* (Hidradenitis, Panaritium, Parotitis und andere) wurden 2% der Erkrankten bestrahlt.

Seit mehr als 100 Jahren gibt es klinisch empirische Beobachtungen, dass eine Radiotherapie mit niedrigen Dosen (LD-RT) entzündungshemmend und schmerzlindernd wirkt (SOKOLOF, 1898). Die Strahlendosen sind empirisch und gehen insbesondere auf klinische Untersuchungen durch VON PANNEWITZ (1933) zurück. Sie betragen in der Regel fünf- bis sechsmal 0,5 - 1,0 Gy, zwei- bis dreimal wöchentlich, eventuell in zwei Serien mit einem Intervall von 6 - 8 Wochen.

Auch in der Veterinärmedizin ist die Entzündungsbestrahlung bei chronisch entzündlichen Skeletterkrankungen und degenerativen Gelenksentzündungen eine etablierte Therapie.

So konnten Studien von MEGINNES und LUTTERBECK (1954), CLAPP et al. (1963), HARTUNG (1980) und BOROFFKA (1995), die Wirksamkeit der Entzündungsbestrahlung sowohl bei Pferden als auch bei Hunden belegen.

Bei der Bestrahlung gutartiger Erkrankungen hängt die Wirksamkeit und somit das Indikationsgebiet in weitem Maße von der applizierten Dosis ab.

TROTT und KAMPRAD (1999) teilen die Wirkungsmechanismen nach folgendem Schema ein:

1. *Anti-proliferativer Effekt:* die verabreichte Dosis beträgt im allgemeinen *zehn Gy oder mehr*. Anwendungsgebiete sind die Prävention heterotopischer Ossifikationen oder Keloide, das Voranschreiten der Dupuytren-Kontraktur oder die Fibromtherapie

2. *Immunmodulatorischer Effekt:* die optimale Dosis ist zur Zeit noch nicht etabliert, Dosen *über zehn Gray* werden verabreicht, wodurch eine Langzeitsuppression lokaler autoimmuner Prozesse bewirkt wird, z.B. bei der endokrinen Orbitopathie

3. *Anti-inflammatorischer Effekt:*
(*Analgetischer Effekt*) die *Gesamtdosis* liegt in einem Bereich zwischen *zwei und sechs Gy*, wobei *Fraktionen zu je 0,5 Gy* erfolgen. Osteoarthritis, Periarthritis oder Epicondylitis humeri gehören zu den Hauptindikationen

4. *Funktionaler Effekt:* Bei Dosen *unter zwei Gy* kommt es zur Modulation des vegetativen Nervensystems

2.2.3.2.1 Funktionelle und molekulare Aspekte der anti-inflammatorischen Wirkung niedrig dosierter Radiotherapie (LD-RT)

Die LD-RT mit Dosen zwischen 0,1 und 1,0 Gy hat eine empirisch gut belegte anti-inflammatorische Wirksamkeit (RÖDEL et al., 2002). Der therapeutische Effekt der niedrig dosierten Radiotherapie ist unabhängig von der Art des zugrunde liegenden Entzündungsursprungs und Entzündungstyp und beruht auf einer Modulation basaler Mechanismen der Entzündungsreaktion (TROTT und KAMPRAD, 1999).

Bei den Grundmechanismen des Entzündungsprozesses stehen die komplexen Regulationen an den Endothelzellen (EC) der Gefäße und den mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) im Vordergrund.

Nach RÖDEL et al. (2002) induziert die LD-RT in vitro ein relatives Apoptosemaximum in PBMC innerhalb weniger Stunden, was bei den apoptotischen Zellen zum Verlust des Adhäsionsmoleküls L-Selektin führt.

Durch die Anwesenheit der apoptotischen PBMC wird die Produktion von dem anti-inflammatorischen Zytokin Interleukin 10 induziert und gleichzeitig das pro-inflammatorische Zytokin Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF alpha) reduziert.

In den lokalen Endothelzellen wird die Synthese des adhäsionsmindernden Zytokins Transforming Growth Faktor beta ($TGF\beta_1$) gesteigert und die Expression von E-Selektin vermindert. Dadurch wird die endotheliale Zellproliferation, Migration und Adhäsion von Lymphozyten gehemmt.

Gewebsmakrophagen produzieren Nitrit (NO), dies spielt eine zentrale Rolle im Entzündungsprozess: NO führt zur Dilatation der Gefäße und erhöht die vaskuläre Permeabilität, wodurch die Entstehung von Ödemen bewirkt wird und somit zum Schmerz führen kann (TROTT und KAMPRAD, 1999).

Dosen unter einem Gy hemmen die Induktion der NO-Synthetase in Makrophagen, Dosen über fünf Gy resultieren hingegen in einer Steigerung der NO-Produktion (RÖDEL et al., 2002).

Die LD-RT bewirkt eine verminderte Leukozytenadhäsion, wodurch eine geringe Konzentration von Granulozyten und proteolytischen Enzymen im entzündeten Gewebe vorherrscht. Die niedrige Konzentration von NO führt zu einer Reduktion der Vasodilatation und Ödembildung, und somit zu einer lokalen Schmerzabnahme (TROTT und KAMPRAD, 1999).

2.2.3.3 Grundlagen der Radiotherapie an der vaskularisierten und pigmentierten Kornea

Okuläre Neovaskularisationen, wie zum Beispiel chorioidale und retinale Gefäßproliferationen sowie Vaskularisation der Hornhaut, stellen in der Augenheilkunde ein therapeutisches Problem dar. Kapillaren und kleine Gefäße reagieren auf ionisierende Strahlung dosisabhängig mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität und / oder mit einer Vasokonstriktion in Folge einer Histaminfreisetzung (CHAN et al., 1976). Es kommt zu einem Endothelzellschaden, der zur Entstehung von Mikrothromben mit folgendem Kapillarverschluss führt. Chronische Strahlenschäden der Gefäße äußern sich in Verdickungen der Basalmembran sowie in einer extrakapillären Fibrose (HERMANN und BAUMANN, 1997). SHOLLEY et al. (1980) zeigten in einer Studie, dass nach fokaler Bestrahlung der kornealen Region mit zwei oder acht Gy die Vaskularisation der Kornea unterdrückt wird. Im frühen Stadium der Neovaskularisation wandern und proliferieren aktivierte Endothelzellen in das umliegende Gewebe.

MIYAMOTO et al. (1999) konnten in einer experimentellen Bestrahlung kornealer Neovaskularisationen beim Kaninchen zeigen, dass Bestrahlungsdosen von 10 und 20 Gy die Proliferation der Endothelzellen in den limbalen Gefäßen hemmen. Die Ausprägung der Hemmung der Angiogenese ist dosisabhängig, wobei eine Bestrahlung mit 10 Gy lediglich zu einer milden und kurz andauernden Einschränkung der Neovaskularisation führt.

Unter Verwendung des Hornhauttaschenmodells beim Kaninchen konnte JOUSSEN et al. (1999) mit einer Einzeitbestrahlung von 25 Gy eine signifikante Reduktion des durch b-FGF induzierten Gefäßwachstums feststellen. Eine fraktionierte Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 25 Gy (5 x 5 Gy) führte im Gegensatz zu der Einzeitbestrahlung nicht zu einer Hemmung der Vaskularisation.

Durch die relativ hohe Einzeitdosis werden Reparaturmechanismen umgangen und die Proliferation der Endothelzellen vollständig aufgehalten (MARCHESE et al., 1987).

Entzündungszellen tragen zur Pathogenese der Angiogenese bei, insbesondere stellen Makrophagen ein auslösendes Agens für die Angiogenese dar. Durch die Bestrahlung der Kornea wird die Zahl der infiltrierenden Entzündungszellen reduziert, daraus resultiert eine verminderte angiogenetische Antwort (MIYAMOTO et al., 1999).

Durch die Obliteration der Gefäße wird indirekt die Pigmentierung der Hornhaut beeinflusst, da die Migration der limbalen Melanozyten und Melanoblasten vom Limbus entlang der tiefen Hornhautgefäße nicht mehr möglich ist. Durch die Radiotherapie wird aber auch direkt der Zerfall des Pigmentes induziert (SLATTER, 1990; WHITLEY und GILGER, 1998).

2.2.4 Die Radiotherapie in der Humanophthalmologie

2.2.4.1 Die Bestrahlungstechnik

Die Strahlentherapie wird nach klinischen Gesichtspunkten, nach der Strahlenqualität und der Tiefenwirkung eingeteilt.

Man unterscheidet die Oberflächentherapie (weiche Strahlung, 10 - 50 keV), Nahbestrahlung (mittelharte Strahlung, 60 keV), Halbtiefentherapie (mittelharte Strahlung, 110 keV) und Tiefentherapie (harte Strahlung, 180 - 300 keV) (LAUBENBERGER, 1994).

Bezüglich der Lokalisation der Strahlenquelle zum bestrahlten Gewebe werden folgende Einteilungen gemacht:

- bei der Teletherapie befindet sich die Strahlenquelle in einiger Entfernung zum Körper.
- die Kontakt- oder Kurzdistanzbestrahlung (Brachytherapie) mit umschlossenen radioaktiven Stoffen umfasst die intrakavitäre (Bestrahlung von Körperhöhlen), die interstitielle (Strahler im Gewebe) und die Oberflächenkontakttherapie.

Bei der Kontaktbestrahlung wird der Strahler in unmittelbaren Kontakt mit der Körperoberfläche gebracht (SCHLUNGBAUM et al., 1994).

Bei der interstitiellen Bestrahlung werden die Strahler in das Gewebe direkt implantiert, werden sie dort belassen spricht man von Permanentimplantation, bei Entfernung von temporärer Implantation.

Für alle strahlentherapeutischen Maßnahmen am Auge sind die Eigenheiten des Organes zu beachten. Als Richtlinien für die Wahl der Bestrahlungstechnik gelten zum einen die räumliche Strahlenverteilung, die von Sitz und Ausdehnung der Erkrankung am / im Auge bestimmt wird. Zum anderen ist die Dosiswahl, speziell die zeitliche Verteilung und Gesamtdosis am Herd, von der Art der Erkrankung, Zustand des Auges, Lebensalter und allgemeinem klinischen Befund abhängig (OESER und KLEBERGER, 1970).

Der erste *Strontium 90-Kontakt-Applikator* wurde von Friedell, Thomas und Krohmer 1950 konstruiert und zur Bestrahlung von Augenkrankheiten angewandt. Aufgrund der maximalen therapeutischen Tiefe von 2 mm erfolgt der Einsatz zur Oberflächenkontakttherapie von Konjunktiva und Kornea (BUSCH und SAUERWEIN, 1996).

Indikationsgebiete sind Papillome des Lides, Plattenepithelkarzinome, epibulbäre Tumore, Hornhautvaskularisationen und Pterygien (KANSKI, 1999).

Bei der Anwendung mit *Röntgenstrahlen* am Auge ist die zu wählende Lage des Krankheitsherd am / im Auge zu beachten.

Ältere Therapieverfahren beschreiben die direkte Augen-Ganzbestrahlung (whole eye technique). Sie dient zur Bestrahlung von Entzündungen und auch der inneren Abschnitte des Auges. Sie wählt als Einfallrichtung der Röntgenstrahlen die Lage der Augennachse. Zweckmäßig ist ein Rundtubus mit kurzem Fokus-Haut-Abstand (FHA), mit einer Öffnung von rund 3 cm, der am liegenden Patienten dem Auge vorn aufgesetzt wird. Für die whole eye technique wird eine 45 keV Röhrenspannung, 1mm Aluminium-Filterung und 4 cm FHA empfohlen (LEDERMANN, 1957).

Für die Röntgentherapie der Kornea entwickelte Walton (1951) die tangentielle Bestrahlungstechnik, diese sollte eine Alternative zur β -Bestrahlung für die Behandlung von Ulzera und Vaskularisationen der Hornhaut sein. Außerdem kann sie bei Pterygien, limbalen oder epibulbären Neoplasien angewendet werden (LEDERMANN, 1957).

Bei Bestrahlung des Pterygiums erfolgt die Applikation der Strahlen mit einem Bestrahlungstubus (20 keV, 0,1 mm Aluminium Filter, 4 cm FHA, 10-15 mm Diameter des Tubus) (WILLNER et al., 2001).

Der Bestrahlungstubus ermöglicht eine präzise Feldeinstellung, beziehungsweise Feldeinblendung, und sorgt für eine gezielte Röntgenbestrahlung (OESER und KLEBERGER, 1970).

Für die Röntgentherapie der Retina wurde von Walton (1951) die Methode der gezielten Kreuzfeuertechnik (Mehrfeldertechnik) entwickelt. Anwendungsgebiete stellen die Angiomatosis retinae oder lokalisierte Angiome am Augenhintergrund dar (OESER und KLEBERGER, 1970).

Bei der Mehrfeldbestrahlung wird aus verschiedenen Richtungen über drei oder mehrere Felder bestrahlt. Durch diese Bestrahlungstechnik wird erreicht, daß das Dosismaximum im Zielvolumen liegt, bei gleichzeitiger Reduzierung der Dosis des umliegenden Gewebes (LAUBENBERGER, 1994).

In der heutigen Zeit sind in der Humanmedizin vor allem Linearbeschleuniger, die Röntgenstrahlen bis zu Energien von 20-25 MeV erzeugen, weit verbreitet.

Beim Linearbeschleuniger werden Elektronen durch eine magnetische Hochfrequenzwelle in einem evakuierten Rohr geradlinig beschleunigt.

Mit einer regulierbaren Energie läßt sich die Dosisverteilung individuellen Erfordernissen anpassen.

Zur Anwendung kommen Linearbeschleuniger, bei denen Photonen mit einer Energie von vier bis sechs MeV emittiert werden, zum Beispiel bei der Radiotherapie der endokrinen Orbitopathie (BARTALENA et al., 2002).

Neben Linearbeschleunigern gewinnt die Anwendung von Protonenbeschleunigern in der Humanophthalmologie zunehmend an Bedeutung. Augentumoren, wie z.B. das chorioidale Melanom, werden erfolgreich bestrahlt.

Protonen sind geladene Teilchen und werden in Materie durch Stöße mit den Elektronen abgebremst. Dadurch besitzen sie eine bestimmte Reichweite mit einem bestimmten Dosisabfall. Für Protonen, die wesentlich schwerer sind als Elektronen, ist die Eindringtiefe viel schärfer definiert als für Elektronen. Somit kann die maximale Strahlendosis exakt im Zielvolumen, bei maximaler Schonung des umliegenden gesunden Gewebes deponiert werden (KASER-HOTZ et al., 1994). Okuläre Tumoren, die mit Protonen bestrahlt wurden, zeigen niedrige Rezidivraten mit Werten zwischen 5,2% und 1,1% (EGGER et al., 2001).

2.2.4.2 Die Strahlenanwendung bei Augenerkrankungen

2.2.4.2.1 Allgemeines

Bei der Behandlung von Augenkrankheiten hat die Strahlentherapie einen nicht zu unterschätzenden Platz eingenommen. In der Literatur zeigt sich, daß bei fast allen Augenleiden der Versuch unternommen wurde, die Krankheit mit ionisierenden Strahlen zu heilen. Mit zunehmender Erfahrung haben sich allmählich bestimmte Indikationsgebiete für die Strahlenanwendung etabliert, deren Grenzen jedoch keinesfalls als endgültig angesehen werden dürfen. Das Trachom, eine durch Chlamydia trachomatis verursachte Keratokonjunktivitis, scheint nach HERTEL (1918) die erste Augenkrankheit zu sein, die 1902 mit ionisierenden Strahlen erfolgreich behandelt wurde. Zur Beseitigung rezidivierender Infiltrate mit Pannus erwies sich die Radiotherapie als erfolgreiche Maßnahme (HOFFMANN, 1954). Viele Indikationen werden kontrovers diskutiert oder gelten heute als obsolet. Die Anwendung von Strahlen bei unspezifischen Ulzerationen wird als „von überragendem Wert“ bezeichnet (ALDEN et al., 1949). MORANO und FRANCHI (1949) sprechen von einer „hochgradig günstigen Stimulans auf das affizierte Gewebe“. Die Wirkung liegt in der Anregung zur schnellen und ausgiebigen Gefäßneubildung.

Diese kann nur bei niedriger Dosierung zustande kommen (1 - 1,3 Gy je Sitzung, fünf bis sechsmal wiederholt bei 55 keV), während 2 Gy und mehr die Gefäßneubildung verlangsamen mit der Folge der Verlängerung des Krankheitsprozesses. ILIFF (1947) stellte fest, dass die Keratitiden günstig auf die Bestrahlung reagieren, die zur Vaskularisation neigen, da die strahleninduzierte Gefäßobliteration die Besserung bewirke.

Nach OESER und KLEBERGER (1970) sind bewährte Indikationsgebiete für die Strahlenanwendung des Auges und der Orbita

- a) Neubildungen mit gutartigem Charakter, vor allem Angiome und Keloide
- b) entzündliche Prozesse
- c) reaktive Gefäßproliferationen
- d) Blutungen und Exsudatbildung in Glaskörper und Netzhaut.

In Tabelle 4 sind einige historische Indikationen bei gutartigen Erkrankungen des Auges zur Radiotherapie mit Angaben bezüglich der zeitlichen Dosisverbreichung, Autor und Jahr dargestellt.

Tabelle 4: Indikation zur Strahlentherapie am Auge, zeitliche Dosisverteilung, Autor und Jahr

Lokalisation	Indikation	Einzeitbestrahlung Dosis (Gy)	Fraktionierung Dosis (Gy)	Gesamtdosis (Gy)	Autor / (Jahr)
Lid	<i>Hämangiome</i>	10-20	1-3; 3 - 4 wö. Intervall	variabel	OESER et al. (1970)
	<i>Papillome</i>	6 - 20	evtl. nach 3 Mo. Wdh.	12 - 40	LEDERMANN (1957)
	<i>Keloide</i>	6	evtl. nach 3 Mo. Wdh.	12	LEDERMANN (1957)
	<i>Blepharitis</i>	70 (⁹⁰ Sr-β-Strahler) 0,75 - 1	evtl. nach 2 - 3 Wo. Wdh.	70 1,5 - 2	LUTTERBECK (1955) HOFFMANN (1954)
Konjunktiva	<i>Postop. Granulom</i>	keine Angabe	keine Angabe	8	LUTTERBECK et al. (1955)
	<i>Lymphom</i>	3		3	BLAXTER (1955)
	<i>Trachom</i>	1,2		1,2	
			3; 7 - 8x in 2 - 3 Wo.	20 - 30	

Kornea und Sklera	<i>Papillom</i>		5 - 10; 1x wö	65	HIRSCH (1957)
	<i>Epithel-dystrophien</i>		9 - 12; 6-8x alle 6Tage	54 - 96	FRANCES-CHETTI et al.,(1952)
	<i>Rosacea-keratitis</i>		1 - 1,5; Wdh. nach 1 Wo.	2 - 3	HOFFMANN (1954)
	<i>Ulcus rodens</i>		5 (⁹⁰ Sr-β-Strahler); alle 8 Tage	30 - 40	HIRSCH (1957)
	<i>Horn-hautvaskularisation</i>		5 - 18; 1x wö.	70	LEDERMANN (1957)
Uvea	<i>Uveitis anterior</i>		0,5; 5x alle 3-4 Tage	2,5	OESER und KLEBERGER (1970)
	<i>Chorioiditis</i>		0,5-1; 4-6x 1x wö	3-6	MORANO et al. (1949)
Glaukom	<i>Schmerz-beseitigung</i>		0,5-1,5; 3-6x alle 4-5 Tage	1,5-9	ROSSELET (1955)
Glaskörper / Retina	<i>Glaskörperblutungen</i>		0,5-1; 5-6x	2,5-6	OESER und KLEBERGER (1970)
	<i>Retinopathia diabetica</i>		2; 8-13x	16-26	GUYTON und RESSE (1948)
Sehnerv	<i>Neuritis nervi optici</i>	6-10		6-10	OESER und KLEBERGER (1970)
Orbita	<i>Lymphom</i>		3; 5x alle 2 Tage	15	VAN WIEN (1948)

Die in Tabelle 4 aufgeführten Indikationen und Bestrahlungsprotokolle zeigen eine Auswahl der vielfältigen Bestrahlungsversuche am Auge, die heute so nicht mehr zur Anwendung kommen.

Dagegen hat die Radiotherapie des *Pterygiums*, des *uvealen Melanoms* und der *endokrinen Orbitopathie* (Graves Ophthalmopathie) einen festen Platz in der Humanophthalmologie eingenommen.

2.2.4.2.2 Radiotherapie der endokrinen Orbitopathie

Die endokrine Orbitopathie ist eine Autoimmunerkrankung der Orbita, die im Zusammenhang mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung entsteht oder dieser vorangeht.

Sie kommt bei etwa zehn Prozent der Schilddrüsenkranken vor und ist bei Frauen sechsmal häufiger als bei Männern. Die lymphozytäre Infiltration betrifft vorwiegend das orbitale Fettgewebe und die geraden Augenmuskeln, wodurch eine Volumenzunahme der Orbita entsteht (KANSKI, 1999). Ebenso führt ein Anstieg der Glykosaminoglykane im Gewebe zu einer Hypertrophie der extraokulären Muskeln, begleitet von einer Proliferation des orbitalen Fettgewebes (KANSKI, 1999). Die Erkrankung durchläuft zunächst ein entzündliches akutes Stadium mit Lid- und Bindehautschwellung und erreicht dann ein Stadium der Teilremission, in dem Protrusio, Muskelfibrose und Motilitätsstörungen vorherrschen. Zu den drei auffälligsten klinischen Zeichen gehören Lidretraktion, Exophthalmus und Motilitätsstörungen (GREHN, 2003).

Die Radiotherapie stellt etwa seit 60 Jahren ein Teil der multidisziplinären Behandlung der orbitalen Endokrinopathie dar.

Der radiobiologische Effekt der niedrig dosierten Radiotherapie liegt an dem Einfluß auf die T-Zellen und Fibroblasten. Die Inaktivierung der T-Zellen und anderer Mediatorzellen bewirkt einen anti-inflammatorischen Effekt durch eine Reduzierung der Lymphokine und einer Normalisierung des pH-Wertes. Die Fibroblastenaktivität wird eingeschränkt, und es kommt zu einer verminderten Sekretion der Glykosaminoglykane, daraus resultiert eine antiödematöse Wirkung. Die Dosisangaben variieren in der Literatur. Die meisten Autoren schlagen eine Gesamtdosis von 20 Gy in Fraktionen über zwei Wochen vor, womit sie gute Ergebnisse in 65 - 85% der Patienten erreicht haben (BARTALENA et al., 1983; APPELQVIST et al., 1990; PETERSON et al., 1990).

Vergleichbare Resultate konnten auch mit niedrigeren Dosen zwischen 10 und 16 Gy erzielt werden (GRAUTHOFF et al., 1980; FRITZSCH et al., 1981; PFLUGER et al., 1990).

Das Ansprechen der Radiotherapie ist abhängig vom Krankheitsstadium. So lässt sich die Erkrankung im akuten entzündlichen Stadium erfolgreich behandeln, das heißt die Augenbewegungsstörung und Sehnervenschädigung lassen sich gut therapieren, wobei hingegen die Behandlung im chronischen Stadium (Proptosis und Fibrose der Augenmuskulatur), schlecht auf die orbitale Bestrahlung ansprechen (BARTALENA et al., 2002).

Eine Kombinationstherapie aus Bestrahlung und systemischer Kortisongabe erzielt bessere Behandlungsergebnisse als eine der Therapieformen alleine (BARTALENA et al., 2002).

Eine bereits zu Beginn der Behandlung bestehende Retinopathie (z.B. Diabetespatienten) gilt als Kontraindikation für die Strahlentherapie der orbitalen Orbitopathie (BARTALENA et al., 2002).

2.2.4.2.3 Radiotherapie des Pterygiums

Aufgrund von Parallelen zum Krankheitsverlauf der Keratitis superficialis chronica (humane Analogon zur KSC) stellt das Pterygium ein interessantes Beispiel in der Strahlentherapie der gutartigen Erkrankungen des Auges dar.

Beim Pterygium (Flügelfell) handelt es sich um eine gutartige Veränderung der Bindehaut und Hornhaut, die im Lidspaltenbereich lokalisiert ist.

Die dreieckig verdickte Bindehaut erstreckt sich meist von nasal auf die Kornea, nur selten gibt es spontane Pterygien von temporal. Hiervon müssen sogenannte Narbenpterygien abgegrenzt werden, die nach oberflächlichen Bindehaut-Hornhaut Verletzungen überall am kornealen Limbus auftreten können (DUNCKER, 2002).

Die Progression des Pterygiumkopfes in Richtung optisches Zentrum führt zur Visusbeeinträchtigung. In diesem Fall ist eine operative Resektion angezeigt, um die volle Sehfähigkeit wiederherzustellen (SCHULTZE et al., 1996).

Das proliferierende Gewebe ist charakterisiert durch chronische Entzündung, proliferierende Zellen und Angiogenese (CORONEO et al., 1999).

Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass UV-B-Strahlung als ätiologisches Agens für das Pterygium zu betrachten ist (CAMERON, 1962; TAYLOR et al., 1989).

Die Entstehung von Flügelzellen wird heute mit einer umschriebenen limbalen Stammzellinsuffizienz in Verbindung gebracht (DUNCKER, 2002).

DUSHKU et al. (2001) zeigten, dass veränderten limbalen Basalepithelzellen (Pterygiumzellen) eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese des Pterygiums zukommt.

Diese Zellen sezernieren Transforming Growth Factor β (TGF- β) und produzieren verschiedene Typen von Matrix Metalloproteinasen. Diese Metalloproteinasen (MMP-1, MMP-2, MMP-9) bewirken eine Auflösung der Bowmannschen Membran, die in erster Linie aus Kollagenfibrillen des Typs I und III bestehen. Lokale Fibroblasten sind durch TGF- β aktiviert und sollen einer Auflösung der Bowmannschen Membran entgegenwirken.

Bis vor kurzer Zeit galt das Pterygium als degenerative Erkrankung. Neuerdings weisen Untersuchungen auf die Möglichkeit hin, diese Erkrankung zu den neoplastischen Zubildungen zu zählen. WEINSTEIN et al. (2002) konnten zeigen, dass in den Pterygiumzellen eine abnormale Expression des Gens p53 vorhanden ist (54%), was vermuten läßt, daß das Pterygium ein Ergebnis unkontrollierter Zellproliferation ist, und weniger eine degenerative Erkrankung darstellt. UV-B-Strahlung gilt als mutagen für das TP53 Tumor-Supressor-Gen (KRESS et al., 1992).

Als chirurgische Behandlungsmethode der ersten Wahl gilt das lamelläre Abpräparieren des Flügelfells (DUNCKER, 2002). Als therapeutische Alternativen werden die Konjunktivamobilisation nach Mac Reynolds (SEBBAN und HIRST, 1991), die Laserresektion (SCHULTZE et al., 1996) sowie die adjuvante Behandlung mit dem Antimetaboliten Mitomycin C und Kortison (MAHAR und NWOKORA, 1993; PENNA und SINGH, 1993) diskutiert.

Die Ergebnisse einer Studie von SHIMAZAKI et al. (1998) zeigen, dass eine Transplantation von Amnionmembranen in Kombination mit einem konjunktivalen Transplantat eine effektive Therapie für rezidivierende Pterygien darstellt.

In Abhängigkeit von der angewendeten chirurgischen Technik als alleinige Behandlungsform, liegt die Rezidivrate bei etwa 70% der Fälle. Aus diesem Grund sollte die initiale chirurgische Therapie mit der Radio- oder Chemotherapie kombiniert werden, um so die Rezidivrate zu senken (JÜRGENLIEMK-SCHULZ et al., 2004). Die postoperative Strahlentherapie als lokale Kontakttherapie mit einer Strontium 90 Quelle reduziert die Rezidivrate um 20 % und gilt als etablierte Methode (BAHRASSA und DATTA, 1983; FUKUSHIMA et al., 1999; MONTEIRO-GRILLO et al., 2000).

Die Angaben zur erforderlichen Gesamtdosis variieren in der Literatur erheblich. So liegen die Angaben zwischen 10 und 150 Gy, wobei die Einzeldosen zwischen sechs und 25 Gy betragen (SCHULTZE et al., 1996).

JÜRGENLIEMK-SCHULZ et al. (2004) konnten in einer Studie zeigen, dass die postoperative Einzeldosis-Bestrahlung mit Strontium 90 eine einfache, effektive und sichere Methode darstellt, um das Risiko eines Rezidivs zu senken. Die Bestrahlung erfolgt 24 Stunden postoperativ (bare Sklera technique) mit einer Einzeldosis von 2500 Gy und einer Dosis rate zwischen 200 und 250 Gy/min. Innerhalb des Kontrollzeitraumes von 18 Monaten wurden keine schwerwiegenden Komplikationen infolge der Behandlung beobachtet.

Eine Langzeitstudie über einen Zeitraum von 22 Jahren von PAJIC und GREINER (2005) zeigt, dass die ausschließliche Strontium-/Yttrium-90 Radiotherapie, ohne chirurgische Kombination, eine sichere und effektive Therapie beim primären Pterygium darstellt. Die Gesamtdosis von 50 Gy wurde jeweils in vier Fraktionen mit einem Bestrahlungsintervall von einer Woche verabreicht. Innerhalb des Kontrollzeitraumes von 96 Monaten wurden keine Spätfolgen beobachtet.

WILLNER et al. (2001) zeigten in einer Studie, dass die Röntgennahbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 27 Gy bei rezidivierenden Pterygien eine Alternative zu Strontium 90 Augenapplikatoren darstellt.

Die Patienten wurden prä- und postoperativ mit Röntgenstrahlen bestrahlt (1 x 7 Gy und 4 x 5,0 Gy), wobei die erste Bestrahlung mit 7,0 Gy unmittelbar vor der Operation und die zweite Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 5,0 Gy innerhalb von 24 Stunden postoperativ durchgeführt wurde. Die Bestrahlung erfolgte mit einem 20 kV Röntgennahbestrahlungsgerät mittels Spezialtuben (Fokus-Haut-Abstand 40 mm, 10 - 15 mm Diameter).

Die Röntgenbestrahlung erfolgte im Zusammenhang mit mikrochirurgischer Exzision und Einnähen eines freien Bindehauttransplantates.

Es konnten keinerlei Spätfolgen wie Iris- und Skleraatrophy, Symblepharon, radiogene Katarakt oder Glaukom beobachtet werden.

Die Rezidivrate nach einer chirurgischen Exzision des Pterygiums ist abhängig von der Ausprägung der morphologischen Eigenschaften des Pterygiums, wie Vaskularisation, Fibrosierung und Entzündungszeichen (TAN et al., 1997; HIRST, 2003). LEUNG et al. (2005) halten es für notwendig, diese verschiedenen morphologische Eigenschaften genauer zu untersuchen, und bei der Auswertung der Studien zu berücksichtigen.

Auch bei der Beurteilung der Sicherheit von Betabestahlung fordern LEUNG et al. (2005) einen deutlich längeren Beobachtungszeitraum, da Spätfolgen mehr als zehn Jahre nach der Radiotherapie auftreten können (MORIARTY et al., 1993).

2.2.4.3 Komplikationen infolge der Radiotherapie am Auge

Nach OESER und KLEBERGER (1970) sind Komplikationen am Auge nach, oder infolge von Bestrahlungsmaßnahmen theoretisch möglich aus folgenden Gründen:

1. Traumatische Läsionen infolge ungeschickter Manipulationen,
2. Bakterielle Infektion durch den Bestrahlungstubus oder durch den Strahlenapplikator,
3. Biologische Auswirkungen ionisierender Strahlen.

Das Auge besteht aus verschiedenen Strukturen, die eine unterschiedliche Radiosensivität aufweisen. Es werden die radiogenen Effekte auf die einzelnen Strukturen des Auges näher beschrieben.

Lider

Die Augenlider reagieren auf ionisierende Strahlen ähnlich wie die Haut an anderen Stellen des Körpers mit Erythem, gefolgt von trockener und feuchter Desquamation während einer Bestrahlungsdosis mit 50 - 60 Gy. Dosen über 60 Gy können zur Vernarbung des Lides führen, das Resultat kann ein Entropium oder Ektropium sein. Eine dauerhafte Epilation der Wimpern konnte bei einer Dosis von 30 Gy innerhalb von drei Wochen beobachtet werden (ALBERTI, 1997).

Tränenapparat

Während die meisten Patienten eine Dosis von 30 - 40 Gy tolerieren, ohne dass sich ein trockenes Auge ausbildet (PARSON et al., 1983), kann sich eine Atrophie der Tränendrüse bei Dosen zwischen 50 - 60 Gy einstellen (MERRIAM et al., 1972).

Konjunktiva

Eine radiogene Konjunktivitis entwickelt sich bei Dosen um 50 Gy und kann von sekundären Infektionen begleitet sein. Bei Dosen über 60 Gy wird eine Zerstörung tiefer Schichten der Konjunktiva, des subkonjunktivalen Gewebes und des Tarsus, gefolgt von Narbenbildung, hervorgerufen (HAIK et al., 1983).

Kornea

Eine punktförmige Keratitis, gekennzeichnet durch kleine, punktförmige Defekte des Epithels kann sich bei einer Dosis von 30 - 50 Gy innerhalb von 4 - 5 Wochen entwickeln (MERRIAM et al., 1972). Korneale Ulzerationen mit Visusbeeinträchtigung bis hin zur Perforationen können die Folge sein.

Sklera

Die Sklera ist sehr radioresistent. Eine Verdünnung der Sklera infolge einer hoch dosierten Plaque Therapie an der applizierten Lokalisation bedarf meistens keiner Behandlung.

Sehr hohe Dosen über 1.000 Gy (posteriore Sklera) führen zu Nekrosen im Tierexperiment (LOMMATZSCH, 1968) und beim Patienten (LOMMATZSCH, 1973).

Iris

Eine akute Iritis kann bei Dosen zwischen 70 - 80 Gy innerhalb von 6 - 8 Wochen auftreten (MERRIAM et al., 1972; HAIK et al., 1983). Eine unterschiedliche Ausprägung der Irisatrophie und Rubeosis iridis wird gesehen.

Linse

Die Linse ist der strahlenempfindlichste Teil des Auges. Die Intensität der Ausprägung einer Katarakt und die Latenz sind dosisabhängig. Die Latenzzeit zwischen Bestrahlung und Bildung eines grauen Stars nimmt mit zunehmender Dosis ab (ALBERTI, 1997).

Ein Strahlenstar tritt um so eher und intensiver in Erscheinung, je größer die absorbierte Dosis und je geringer das Alter des Individuums ist (OESER und KLEBERGER, 1970).

Ionisierende Strahlen hemmen die Zellteilung der Germinativschicht des Linsenepithels (GILETTE, 1970). Aus diesem Grund sind junge Menschen oder Tiere mit mitoseaktiven Linsenepithelien strahlensensitiver als adulte. Eine Fraktionierung senkt das Kataraktrisiko.

Die adulte Linse toleriert eine Dosis von 5 Gy während einer fraktionierten Therapie ohne jegliche Veränderungen. Dosen, die über 16,5 Gy liegen, führen zu einer Trübung der Linse und somit zu einer Visusverschlechterung (HENK et al., 1993).

Retina

Die radiogene Retinopathie ist durch Mikroaneurysmen der Kapillaren, intraretinalen Exsudaten, chronische Netzhautablösung und Sehnervenatrophie mit Blindheit charakterisiert (ALBERTI, 1997).

Meistens tritt die Retinopathie innerhalb von sechs Monaten bis drei Jahren nach einer hoch dosierten Radiotherapie in Erscheinung (MERRIAM et al., 1972; BROWN et al., 1982).

Innerhalb dieses Intervalls erscheint die Sehschärfe normal; nach einigen Monaten kann sich dann das Sehvermögen progressiv verschlechtern (PARSON et al., 1983).

Der Grenzwert der Dosis liegt bei 50 Gy verabreicht innerhalb von 5 Wochen mittels externer Bestrahlung, oder innerhalb von acht Tagen mit einer Plaque Therapie (z.B. $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$) durchgeführt (LOMMATZSCH et al., 1994).

Sehnerv

Eine radiogene Sehnervenschädigung tritt meistens bei Patienten auf, die eine hoch dosierte Radiotherapie (Plaque Therapie, Photonen oder Protonen) zur Behandlung intraokulärer Tumoren erhalten haben (BROWN et al., 1982). Meistens entwickelt sich die Neuropathie des Nervus opticus innerhalb einiger Monate bis Jahre, im Allgemeinen zeigt sie sich nach ein bis zwei Jahren (ALBERTI, 1997).

BROWN et al. (1982) berichten von einer kürzeren Latenz nach einer Plaque Therapie als nach einer Teletherapie (im Mittel: 12 vs. 19 Monate). Dies wird mit einer höheren Dosis bei der Plaque Therapie (125 vs. 55 Gy) erklärt.

Die Inzidenz einer Schädigung des Sehnervens nach einer Plaque Therapie steht in Beziehung zur verabreichten Gesamtdosis, der Dosis pro Fraktion, der Energie des Nuklids, der Größe und der Lokalisation des Tumors und dem Beobachtungszeitraum (BROWN et al., 1982; LOMMATZSCH et al., 1994; ALBERTI, 1997).

2.2.5 Die Radiotherapie in der Veterinärmedizin

2.2.5.1 Kurzer historischer Überblick

Die Strahlentherapie in der Tiermedizin geht auf EBERLEIN zurück, der bereits 1906 über seine Ergebnisse bei der Bestrahlung von Haustieren berichtete. Dieser erste Bericht handelte über verschiedene Fälle bei Pferden, die an Sarkomen, chronischen Geschwüren, Hufkrebs und an Karzinomen des Augenlides litten.

Beiträge von LIEBERT (1914) zeigten die ersten Versuche zu einer Etablierung der Hauterythemdosis bei Hunden. Er konnte mehrere Fälle von Ekzemen mit oberflächlichen Röntgenstrahlen erfolgreich behandeln.

Hronovsky (1925) führte vergleichende Bestrahlungsversuche der Haut beim Menschen, Hund und Pferd durch. Er kam zu dem Ergebnis, dass die Haut der Hunde zweimal und die der Pferde fünfmal so tolerant wie die Menschenhaut sind (LUTTERBECK, 1967).

Bis in die 20er Jahre ging die Entwicklung der Strahlentherapie nur langsam voran.

Durch eine Stiftung der Rockefeller Foundation (1928) konnte in der Tierärztlichen Hochschule in Wien eine Abteilung für Röntgendiagnostik und Therapie eingerichtet werden. Über 30 Jahre war Alois Pommer Direktor dieses Institutes. Seine Erfahrungen bilden die Grundlage für die heutigen Strahlenprotokolle in der Tiermedizin (GILETTE, 1987).

1935 gab er aufgrund seiner Erfahrungen 38 Indikationsgebiete für die Strahlentherapie bei Tieren an. Als Hauptgebiete wurden Dermatosen, Hautdrüsenerkrankungen, Keratosen, Aktinomykosen und Streptotrichose genannt. Ebenfalls erfolgreich wurden bestrahlt: akute und subakute Entzündungen, Drüsenfisteln, Gelenkerkrankungen, Prostatahyperplasien, Struma parenchymatosa, Talgdrüsenadenome und Adenokarzinome. Für primäre Sarkome und Karzinome wurde die postoperative Bestrahlung vorgezogen.

In den USA haben MEGINNES und LUTTERBECK (1951) den Effekt der Strahlentherapie bei entzündlichen Erkrankungen der Gelenke und ihrer Umgebung bei Rennpferden eingehend untersucht. OWEN (1975), CLAPP und CARLSON (1963) und GILETTE (1987) sind Wegbereiter der Strahlentherapie im amerikanischen Raum (GILETTE, 1997).

In Nordamerika erfährt die Radiotherapie von Tumorerkrankungen bei den Kleintieren seit den 60er Jahren zunehmende Verbreitung. In Deutschland werden gegenüber der Radiotherapie verschiedentliche Bedenken geäußert. So werden zum Beispiel ethische Fragen, hohe Kosten, fehlende Akzeptanz bei Patientenbesitzern, strahlenbedingte Toxizität und die Notwendigkeit häufiger Anästhesien genannt (HIRSCHFELD et al., 2001).

2.2.5.2 Radiotherapie bei Tumorerkrankungen

Bei kleinen Haustieren, speziell bei Hunden und Katzen, werden Neoplasien im Allgemeinen operativ entfernt. Je nach vorliegender Tumorerkrankung kann aber auch die Radiotherapie, entweder alleine oder in Kombination mit der Chirurgie oder der Chemotherapie, sinnvoll angewendet werden (HIRSCHFELD et al., 2001).

Die Strahlentherapie ist bei lokalen, invasiven, jedoch selten oder spät metastasierenden Tumoren indiziert. Nach KASER-HOTZ et al. (1994) sind insbesondere Tumoren im Bereich des Kopfes und der Wirbelsäule für die Strahlentherapie geeignet, da eine vollständige chirurgische Resektion aus funktionellen und anatomischen Gründen oft nicht möglich ist.

Eine relativ häufige Anwendung erfährt die Radiotherapie bei oralen Tumoren. Zu den häufigsten Neoplasien der Maulhöhle zählen Plattenepithelkarzinome, Melanome, Fibrosarkome und Epuliden. Okuläre Komplikationen können im Rahmen der Bestrahlung von Kopf- und Halstumoren auftreten. In diesem Zusammenhang sind vor allem Kataraktentwicklung, Konjunktivitis sowie verminderte Tränenproduktion von Bedeutung (HIRSCHFELD et al., 2001).

Neben der kurativen Radiotherapie wird die palliative Bestrahlung zur Verbesserung der Lebensqualität durch Linderung von Schmerzen eingesetzt. In der Regel werden Therapieprotokolle mit hohen Einzeldosen verwendet, z.B. zur Schmerzlinderung beim Osteosarkom (3 x 10 Gy innerhalb von 3 Wochen) (McENTEE et al., 1993).

2.2.5.3 Radiotherapie degenerativer Gelenkentzündungen

Die therapeutische Anwendung von Röntgenstrahlen ist sowohl in der Tier- als auch in der Humanmedizin bei chronisch degenerativen Gelenkerkrankungen eine erfolgreiche Behandlungsmethode.

1935 wies bereits POMMER darauf hin, dass akute wie chronische Formen der Arthritis und Periarthritis gut auf die Strahlentherapie ansprechen. Sie kann Dysregulationszustände und vor allem Schmerz beseitigen und dadurch die Beweglichkeit der gelenkigen Verbindungen wiederherstellen. Die empfohlene Dosis beträgt 0,3 - 0,6 Gy zwei- bis dreimal wöchentlich über einen Behandlungszeitraum von zwei bis drei Wochen.

Es ist der Verdienst von MEGINNES (1951) und LUTTERBECK (1954), den Effekt der Strahlentherapie bei entzündlichen Erkrankungen der Gelenke und ihrer Umgebung bei Rennpferden näher studiert zu haben.

Sie bestrahlten den Bereich des Metakarpophalangeal- und Karpalgelenkes mit einer Dosis von 1,2 Gy zwei- bis dreimal pro Woche (Gesamtdosis 7,5 bis 12 Gy). Sie hatten in 65% der Patienten sehr gute Erfolge, in 16 % erfolgte eine Verbesserung und in 24% blieb die Strahlentherapie erfolglos. CLAPP und CARLSON (1963) erzielten ähnliche Ergebnisse.

HARTUNG (1980) bestrahlte 34 Hunde mit chronischen Gelenkentzündungen, wobei bei ca. 80% der Fälle eine langandauernde Besserung oder Heilung erreicht wurde. Die Dosis beträgt im Allgemeinen 1,5 Gy Oberflächendosis einmal in der Woche mit einer Gesamtdosis von 10 Gy. BOROFFKA (1995) untersuchte im Rahmen einer retrospektiven Studie die klinischen Ergebnisse der Röntgenentzündungstherapie bei chronisch-degenerativen Gelenkentzündungen des Hundes von 1965-1993. Es wurden 124 Hunde, die an einer Arthrosis deformans litten, bestrahlt. Mit einer Besserungsrate von 70% wird die Röntgenbestrahlung als eine gute Therapiemöglichkeit angesprochen. Die Einzeldosis beträgt 1,5 Gy einmal in der Woche, so dass die Gesamtdosis mit 4 - 5 Bestrahlungssitzungen bei 6 bis 7,5 Gy liegt.

Aus Angst vor einer möglichen radiogenen Schädigung durch die Strahlentherapie wird die medikamentelle Therapie bei der Behandlung von Gelenkentzündungen häufig eingesetzt.

Dem ist entgegenzusetzen, dass eine jahrelange Therapie mit Analgetika oder Kortikoiden bei degenerativen Prozessen durchaus zu einer Schädigung des Gesamtorganismus führen kann. Dabei sind allgemeine und lokale Schäden aufgrund der niedrigen Dosen bei der Entzündungsbestrahlung nicht zu befürchten (HARTUNG, 1980).

2.2.5.4 Die Radiotherapie am Auge

Die Radiotherapie am Auge spielt sowohl bei den Klein- als auch bei den Großtieren eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Bereits 1938 hat POMMER die Keratitis mit weichen Röntgenstrahlen behandelt.

Seit der Entwicklung des Strontium 90 Applikators in der Humanmedizin zur Therapie von Erkrankungen der Kornea und Konjunktiva, etablierte sich auch diese Methode in der Veterinärmedizin seit 1952 (LUTTERBECK, 1967).

CANDLIN (1952) bestrahlte die Keratitis pigmentosa und Pannus Formationen bei Hunden. Von 46 Fällen konnten acht Patienten nicht erfolgreich therapiert werden. Die Gesamtdosis variiert zwischen 50 und 300 Gy. Nach WHEAT et al. (1954) entwickeln 3% aller Herford Rinder Plattenepithelkarzinome im Bereich der Kornea, Konjunktiva und der Augenlider. WHEAT (1954) bestrahlte 35 Plattenepithelkarzinome des Auges bei Rindern. Nach dem chirurgischen Abtragen des Tumors erfolgte die Bestrahlung der Tumorbasis mit 250 Gy. Unter den Patienten konnte nur ein Rezidiv beobachtet werden.

CATTCOTT et al. (1953) setzten die gleiche Methode auch bei Papillomen der Kornea ein, ebenso kam die Anwendung des Strontium 90 Applikators bei der Keratitis und kornealen Gefäßbildungen bei Hunden und Pferden zum Einsatz.

Beim Plattenepithelkarzinom des Rindes ist die Radiotherapie mit Strontium 90 das Mittel der Wahl (GELATT, 1998). FRAUENFELDER et al. (1982) bestrahlten das Plattenepithelkarzinom beim Pferd mit einer Einzeldosis von 250 Gy, es konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Die Dosisangaben variieren in einer Breite zwischen 25 Gy und 460 Gy (CATTCOTT et al., 1952), wobei sowohl Einzeitbestrahlung als auch fraktionierte Bestrahlungen erfolgen.

Bei Tumoren der Nickhautdrüse (Adenokarzinom beim Hund, Plattenepithelkarzinom bei der Katze) rät GRÄNITZ (1999) zur Resektion der Nickhaut mit anschließender Strahlentherapie des Tumorbettes. Ebenso sollte nach oberflächlicher Keratektomie limbalen Melanome eine adjuvante Radiotherapie erfolgen.

Chronisch immunvermittelte Entzündungsvorgänge bei Hund und Katze stellen ebenfalls eine Indikation zur Bestrahlung dar: die noduläre granulomatöse Episkleritis wird mit β -Strahlen in einer Dosierung zwischen 5 - 10 oder 75 Gy, und die eosinophile Keratitis der Katze mit 5 Gy (PAULSEN et al., 1987; STADES et al., 1996) bestrahlt.

Die Bestrahlung der KSC mit β -Strahlen kann als primäre Therapie erfolgen, oder wird nach der superfiziellen Keratektomie als adjuvante Therapie eingesetzt (SLATTER, 1990).

Die Dosisangaben zur Behandlung der KSC variieren stark. CANDLIN et al. (1952) applizierten eine Gesamtdosis von 592 Gy (initial 251 Gy, nach einem Monat 136 Gy, nach zwei Monaten 205), DICE (1981) und HARWELL (1985) verabreichten 60 - 70 Gy als einmalige Applikation, STADES et al. (1996) bestrahlten die KSC mit 5 - 10 Gy einmalig, wobei eine Wiederholungstherapie erfolgen konnte.

In einer Studie von GRÜNING (2001) wurden 17 Hunde mit Strontium 90 bestrahlt. Bei vier Patienten wurde prae radiationem eine superfizielle Keratektomie aufgrund eines stark eingeschränkten Visus durchgeführt. Die Bestrahlung erfolgte in zwei Fraktionen im Abstand von 48 bis 60 Stunden. Die keratektomierten Patienten wurden 48 Stunden post operationem bestrahlt. Es wurden jeweils 15 Gy pro bestrahltes Areal appliziert und mittels Verschiebetechnik die Gesamtfläche der pigmentierten Kornea bestrahlt. Aufgrund der Verschiebetechnik wurde teilweise eine Summationsdosis von 45 Gy erreicht.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Radiotherapie mit Strontium 90 geeignet ist, die Progredienz der Schäferhundkeratitis innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten einzuschränken, und die Hornhautpigmentierung zu reduzieren. Keiner der Patienten zeigte unerwünschte Nebenwirkungen oder Komplikationen im kausalen Zusammenhang der Radiotherapie.

Aus Gründen des Strahlenschutzes und des finanziellen Aufwandes ist die Anwendung der Strontium 90 Therapie, trotz guter Resultate, stark eingeschränkt (GRÜNING, 2001).

3. Eigene Untersuchungen - Material und Methode

3.1 Patientengut - Material

Im Zeitraum von Juni 2002 bis Januar 2003 wurden in der Augen - Tierarztpraxis von Frau Dr. Ingrid Allgoewer, Berlin, 13 Hunde mit einer Keratitis superficialis chronica im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchung für die adjuvante Strahlentherapie ausgewählt.

Die Hunde erwiesen sich gegenüber medikamenteller Therapie resistent und zeigten eine Progredienz der Erkrankung. Aus diesem Grund erfolgte die Auswahl zur Radiotherapie mit Röntgenstrahlen.

In die Studie aufgenommen wurden von den ursprünglich 13 Patienten nur 11, bei denen eine vollständige Verlaufskontrolle und Dokumentation innerhalb des Beobachtungszeitraumes erfolgte. Ein Patient verstarb innerhalb der Verlaufskontrolle. Dies stand nicht im kausalen Zusammenhang mit der Bestrahlung, ein weiterer Patient konnte aus mangelnder Compliance des Besitzers nicht in die Studie aufgenommen werden.

Das Patientengut setzt sich aus (n=11) Hunden zusammen. Von diesen Hunden lag bei acht zum Zeitpunkt der Bestrahlung eine korneale Pigmentierung in unterschiedlicher Ausprägung, aber ohne erhebliche Visuseinschränkung, vor. Bei drei Hunden führte die korneale Pigmentierung zu stark eingeschränktem Visus, beziehungsweise Visusverlust (n=2).

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über das Signalement der Patienten.

3. 1. 1 Signalement der Patienten

Tabelle 5: Rasse und Geschlecht der Hunde, Alter bei Krankheitsbeginn und bei Bestrahlung in Jahren, Visus, Gesamtdosis pro Auge, sowie die Durchführung einer superfiziellen Keratektomie prae radiationem

Tier	Rasse	Geschl.	Alter bei Krankheitsbeginn [J]	Alter bei Bestrahlung [J]	Visus	Gesamtdosis pro Auge [Gy]	Superfizielle Keratektomie OS/OD
1	DSH	w	7	8	erhalten	30	nein
2	DSH	m	7	9	erhalten	30	nein
3	DSH	m	6	8	eingeschr.	30	nein
4	DSH	w	5	6	erhalten	30	nein
5	Labrador	wk	7	7	erhalten	30	nein
6	DSH	m	5,5	6	erhalten	30	nein
7	SH-Mix	w	7	9	eingeschr.	30	nein
8	DSH	m	4	7	eingeschr.	30	nein
9	SH-Mix	w	7	9	eingeschr.	30	OS
10	SH-Mix	wk	0,75	3	Verlust	30	OU
11	DSH	w	5	4	Verlust	30	OU

DSH: Deutscher Schäferhund; **SH-Mix:** Schäferhundmischling;

m: männlich; **w:** weiblich; **wk:** weiblich kastriert; **eingeschr.:** eingeschränkt;

Geschl.: Geschlecht; **OS:** Oculus sinister, linkes Auge; **OD:** Oculus dexter, rechtes Auge;

OU: Oculus uterque, beide Augen; **J:** Jahr; **Gy:** Gray

Die Radiotherapie der Hunde erfolgte in allen Fällen bilateral, das heißt, insgesamt wurden 22 Augen bestrahlt. Das Patientenspektrum setzte sich zusammen aus Deutschen Schäferhunden (n=7), einem Labrador Retriever (n=1) und Schäferhundmischlingen (n=3), vier männlichen Hunden, fünf weiblichen und zwei weiblich kastrierten Hündinnen.

Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns 5,6 (0,75 - 7) Jahre, bei Behandlungsbeginn 7,6 (3 - 9) Jahre.

Der Visus war bei fünf Hunden erhalten, bei vier Patienten stark eingeschränkt und bei zwei Tieren bestand ein Visusverlust.

Drei Patienten mit eingeschränktem (n=1) oder totalem Visusverlust (n=2) wurden prae radiationem superfiziell keratektomiert, wobei die Keratektomie bilateral (n=2) oder unilateral (n=1) erfolgte. Zwei Tage nach der Keratektomie wurde die erste Bestrahlung durchgeführt.

Alle Patienten wurden in zwei Fraktionen, im Abstand von 48 bis 96 Stunden mit jeweils 15 Gy Oberflächendosis pro Auge bestrahlt. Die Gesamtdosis betrug 30 Gy pro Auge.

3.2 Methodik

3.2.1 Die Radiotherapie

3.2.1.1 Das Röntgentherapieprotokoll

Die Bestrahlung wurde mit dem Weichstrahlen - Röntgentherapiegerät Darpac 150 MC[®] der Firma Raytech (England) durchgeführt.

Die folgenden technischen Daten der Bestrahlung, wie Strahlenqualität, Dosis und Dosisfraktionierung, wurden angewendet:

- Kurzdistanzbestrahlung mit weichen Röntgenstrahlen (15 kV, Filter 1 = Eigenfilterung der Röhre, Fokus - Haut - Abstand: 15 cm, Durchmesser des Bestrahlungstubus: 1,5 cm).
- Die Bestrahlung erfolgte in allen Fällen bilateral. Die Radiotherapie bestand in einer zweimaligen Applikation mit einer Einzeldosis von 15 Gy Oberflächen - Dosis. Die Gesamtdosis betrug 30 Gy je Auge. Die keratektomierten Patienten wurden 48 Stunden post operationem bestrahlt.

Tabelle 6: Tiefendosenwerte der verwendeten Röntgenstrahlung (Röntgen 15 kV als Weichstrahltherapie)

Phantomtiefe [mm] in Wasser	Relative Dosis [%] der Oberflächendosis
0,0	100
0,5	83
1,0	36
1,5	28
2,0	17
3,0	10
3,5	6
4,0	5
5	3

Die in Tabelle 6 dargestellten Tiefendosenwerte zeigen einen starken Energiedosisabfall. In 0 mm Tiefe wird eine relative Dosis von 100% gemessen, bei 1,0 mm Tiefe beträgt sie 36% und bei 4,0 mm Tiefe 5% der Oberflächendosis.

3.2.2 Der Behandlungsablauf

Um eine exakte Applikation der Strahlung zu gewährleisten, war es erforderlich, die Hunde für die Dauer der Bestrahlung zu sedieren.

Die Narkosefähigkeit wurde durch eine Untersuchung des Herz- Kreislaufsystems und nach Ausschluss von Allgemeinkrankheiten vorausgesetzt.

Nach dem Legen eines Venenverweilkatheters in die Vena cephalica antebrachii erfolgte die Prämedikation mit Diazepam 10 mg (Diazep[®] / AbZ) 0,1 ml/kg KGW i.v. und Atropin 0,5 mg (Atropinsulfat[®] / Braun) 0,05 ml/kg KGW i.v.

Nach der Prämedikation führte die Applikation von Ketamin (Ketamin Gräub[®] / Albrecht) 0,1 ml/Kg KGW i.v. und Xylazin 2% (Xylazin[®] / Cera) 0,05 ml/kg KGW i.v. zum Erlangen der ausreichenden Narkosetiefe, wobei das Tier in Seitenlage positioniert wurde.

Nach Verwendung des Lokalanästhetikums Proxymetacainhydrochlorid 0,5% (Propakain-POS® / Ursapharm) wurden die Lider mit einem Lidspreizer in geöffneter Position gehalten und die Konjunktiva mit einer Arterienklemme fixiert, um eine Rotation des Bulbus zu verhindern.

Im Anschluß an die Probengewinnung (s.u.) erfolgte zunächst die Bestrahlung der Kornea eines Auges, nach Umlagerung des Patienten, des zweiten Auges.

Begleitende medikamentelle Therapie

Zum Zeitpunkt der Bestrahlung war bei allen Patienten die Rückbildung des fibrovaskulären Pannus infolge einer medikamentellen Vorbehandlung (lokale Gabe von Dexagel® / Dr. Mann Pharma) erzielt worden.

a) nicht keratektomierte Patienten

Zwischen den Bestrahlungen bis einschließlich zum sechsten Tag nach der Bestrahlung erfolgte eine Applikation ciclosporinhaltiger Augentropfen 0,2% (Sandimmun® Optoral Lösung / Novartis) in ölhaltiger Grundlage (Mandelöl kaltgepreßt und raff. E_uAB 11 / Bombastus Werke) zweimal täglich einen Tropfen in beide Augen.

Zeigten sich am sechsten Tag post radiationem keine Fluoreszein positive Areale, erhielten die Patienten anstelle des 0,2%igen Ciclosporin dexamethasonhaltige Augensalbe (zwei bis dreimal täglich in beide Augen, je nach Schweregrad der Erkrankung).

b) keratektomierte Patienten

Die keratektomierten Patienten erhielten einmalig post operationem Carprofen (Rimadyl® / Pfizer) 4,4 mg/kg KGW i.v.

Die lokale medikamentelle Therapie bestand in einer zweimaligen Applikation der 0,2%igen ciclosporinhaltiger Augentropfen, zusätzlich wurde über fünf Tage eine gentamycinhaltige Augensalbe (Gentamytrex® / Dr. Mann Pharma) und eine dexpanthenolhaltige Augensalbe (Corneregel® / Dr. Mann Pharma) dreimal täglich verabreicht.

Nachdem eine vollständige Reepithelisierung der Hornhaut stattgefunden hatte, wurden die ciclosporinhaltigen Augentropfen durch das Dexagel, zwei- bis dreimal täglich, ersetzt.

Die medikamentelle Therapie erfolgte als Dauertherapie über die ganze Beobachtungszeit und über den Zeitraum hinaus.

3.2.3 Dokumentation und Verlaufskontrolle

Um eine einheitliche Verlaufskontrolle und Dokumentation zu gewährleisten, wurde ein Augenuntersuchungsprotokoll entworfen, das als Beurteilungs- und Dokumentationsgrundlage jeder Untersuchung diene.

Die Untersuchungen wurden unmittelbar vor der ersten Bestrahlung, sowie vor der zweiten Bestrahlung, eine, drei, sechs, 12 und 24 Wochen nach der Bestrahlung durchgeführt, so dass insgesamt sieben Untersuchungen in einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten stattfanden.

Die ophthalmologische Untersuchung erfolgte nach Erhebung der Anamnese.

Zunächst wurden die Augen adspektorisch untersucht und der Drohreflex als auch der direkte und indirekte Pupillarreflex getestet.

Mit der Handspaltlampe (Kowa SL 14[®]) wurden die anatomischen Strukturen von außen nach innen systematisch untersucht: Lider, Konjunktiva, Nickhaut, Kornea, vordere Augenkammer, Iris und Linse.

Die Untersuchung des Augenhintergrundes erfolgte mit dem indirekten Ophthalmoskop (Neitz PSU-3[®]) und den Vergrößerungslinsen von 20/30/40 dpt (Volk[®]).

Nach Messung der Tränenproduktion mit dem Schirmer Tränentest (STT) (STT Liposic[®] / Dr. Mann Pharma) wurde ein Fluoreszeintest (Fluoreszein Papier[®] / Haag Streit International) durchgeführt.

Unter Lokalanästhesie mit Proxymetacainhydrochlorid 0,5% (Proparacain[®] / Ursapharm) konnte unter Verwendung eines Applanationstonometers (Tono Pen[®]-XL / Medtronic Solan) der intraokulare Druck (IOD) gemessen werden.

Die in den Verlaufskontrollen erhobenen ophthalmologischen Befunde wurden im Untersuchungsprotokoll dokumentiert.

Neben den messbaren Parametern wie STT, IOD, Fluoreszeintest erfolgte die Beurteilung der Pigmentausbreitung, Pigmentdichte und Vaskularisation, was bei jeder Untersuchung zeichnerisch in einer Skizze und mittels Makrofotografien festgehalten wurde.

Das Augenuntersuchungsprotokoll umfasst Angaben zu den Daten der Kontrolluntersuchungen, des Signalements des Tieres und der Anamnese (Vorbericht).

Die Kontrolluntersuchungen erfolgten an beiden Augen, entsprechend wurden sowohl am rechten als auch am linken Auge die ophthalmologischen Befunde erhoben und im Augenuntersuchungsprotokoll dokumentiert.

Die folgende Darstellung des Protokolls zeigt die Parameter, die bei den Verlaufskontrollen erhoben und beurteilt wurden. Die Darstellung erfolgt beispielhaft für das linke Auge, läßt sich aber uneingeschränkt auf das rechte Auge übertragen.

An dieser Stelle werden zwei Symbole, die Bestandteil des Protokolls sind, kurz erklärt:

○ : der Kreis dient als Ankreuzfeld

() : in die Klammer soll die Kodierung eingetragen werden (Zahlen 1 - 3)

AUGENUNTERSUCHUNGSPROTOKOLL *Keratitis superficialis chronica*

Datum der Untersuchung: -----

Kontrolluntersuchungen: 1. (2 Tage post radiationem 1 = 2. Bestrahlung) -----
2. (1 Woche post radiationem) -----
3. (3 Wochen post radiationem) -----
4. (6 Wochen post radiationem) -----
5. (12 Wochen post radiationem) -----
6. (24 Wochen post radiationem) -----

Besitzer: ----- **Tier / Signalement:** -----

Vorbericht:

- Alter zu Erkrankungsbeginn: -----
- Allgemeinerkrankungen: -----
- Vorbehandlungen: -----
- Visus: **○** erhalten **○** Verlust
- Haltungsform **○** überwiegend im Haus **○** überwiegend im Freien **○** an der See
 ○ in der Höhe

LINKES AUGE (OS)

1. *Tränenapparat* Sekretion: **○** serös* ()
 ○ mukös* ()
 ○ eitrig* ()

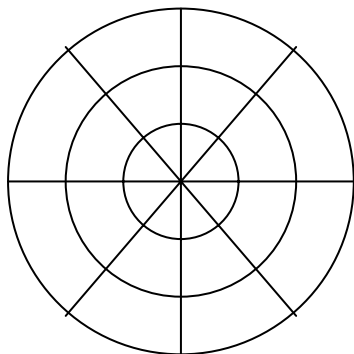
STT: -----mm / min

2. *Konjunktiva*
- Rötung* ()
- Schwellung* ()
- Falten* ()
- Follikel* ()
- Biopsie Ja Nein
-

3. *Nickhaut*
- depigmentiert* ()
- verdickt* ()
- Lymphfollikel* ()
-

4. *Kornea*

- I. Anzahl der Hornhautsektoren mit Pannus (n von 8): -----
- II. Anzahl vaskularisierter Hornhautsektoren (n von 8): -----
- III. Anzahl der Hornhautsektoren mit Pigmentierung (n von 8): -----
- IV. Länge der Hornhautgefäße (0 = keine; 1 = 0,5 Radius; 2 = 0,5-1 Radius; 3 = >1 Radius): -----
- V. Dichte der Pigmentierung#
- zentral ()
- intermediär ()
- peripher ()



- Fluoreszeinprobe () (+/-)
- Dystrophie Ja Nein
- Keratektomie Ja Nein
- Bestrahlungsdosis: -----
-

5. *Uveitis - Symptome*

- | | | |
|----------------|------|-------|
| 1. Flare | () | (+/-) |
| 2. Rubeosis | () | (+/-) |
| 3. Miosis | () | (+/-) |
| 4. Photophobie | () | (+/-) |
| 5. IOD: ----- | mmHg | |

6. *Linse*

7. *Fundus / Glaskörper*

8. *Begleitende medikamentelle Therapie:* -----

Kodierung:

^{*)} 1 = mild; 2 = deutlich; 3 = stark

^{#)} 1 = Fundus einsehbar; 2 = Irisgefäße noch zu erkennen; 3 = Hornhaut undurchsichtig

4. Ergebnisse

4.1 Die Patienten

Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand aus 11 Hunden, die bilateral bestrahlt wurden. Daraus ergab sich eine Anzahl von 22 Augen, die radiotherapeutisch behandelt wurden.

Aufgrund eines stark eingeschränkten Visus (n = 1) und Visusverlust (n =2) wurden drei Patienten prae radiationem keratektomiert, von denen zwei Patienten bilateral und ein Patient unilateral operiert wurden. Somit wurden insgesamt fünf Augen keratektomiert (23%).

Von den Patienten waren sieben weiblich (intakt n = 5, kastriert n =2) und vier männlich, daraus ergibt sich ein Geschlechtsverhältnis von 64% weiblich, zu 36% männlich.

Das Alter zu Krankheitsbeginn lag durchschnittlich bei 5,6 Jahren.

Die Anamnese ergab, dass sieben Hunde überwiegend im Freien und vier Patienten vor allem im Haus gehalten wurden.

Eine saisonale Verschlechterung des Krankheitsbildes im Frühjahr und Sommer, teilweise auch im Herbst, konnte von allen Patientenbesitzern bestätigt werden.

Ein Hund leidet neben der Schäferhundkeratitis regelmäßig an Hauterkrankungen.

4.2 Darstellung der Einzelergebnisse

Es werden die Ergebnisse der drei Hauptparameter Pigmentausbreitung, Pigmentdichte der Hornhaut und Vaskularisation der Hornhaut zu jedem Patienten in Form von Diagrammen einzeln dargestellt und erläutert. Die zusätzlich erfassten Parameter Blepharospasmus, Tränenproduktion, konjunktivale Veränderungen, Nickhautinfiltrationen, Fluoreszeinprobe, Ausbildungen von Dystrophien, Uveitis - Symptome, intraokularer Druck sowie Linsen- und Augenhintergrundveränderungen werden erläutert, sofern sie klinisch von Bedeutung sind.

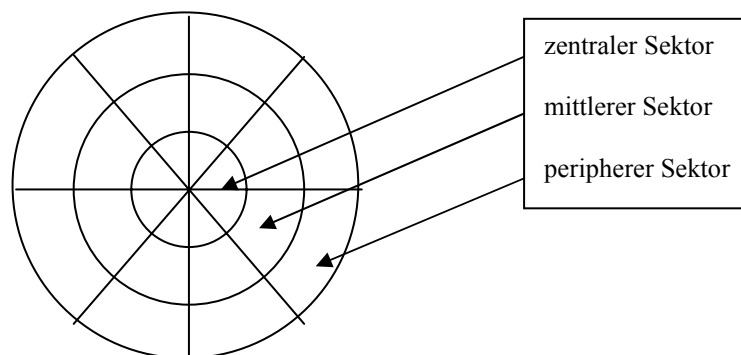
Mit Hilfe der Diagramme wird die Entwicklung der entsprechenden Hauptparameter über einen Beobachtungszeitraum von 24 Wochen dargestellt. Aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung der Parameter bei den Patienten wird eine variable Skalierung bei jedem einzelnen Patienten vorgenommen, um den zeitlichen Verlauf der einzelnen Parameter übersichtlicher darzustellen.

Für jeden Parameter wird in einem Diagramm die Entwicklung des jeweiligen Parameters beim rechten und linken Augen gezeigt.

Bei jedem Patienten wird anhand einer Skizze die Ausgangssituation bezüglich der drei Hauptparameter zu Beginn der Radiotherapie und 24 Wochen post radiationem veranschaulicht. Die Skizze zeigt die Gesamtfläche der Kornea, die in Sektoren eingeteilt ist. Innerhalb dieser Sektoren sind die Parameter, entsprechend ihrer Ausprägung, am Tag vor der ersten Bestrahlung und zur Endkontrolle eingezeichnet. Bei den keratektomierten Patienten zeigt eine zusätzliche Skizze entsprechende Parameter vor der Operation und das keratektomierte Areal.

Abbildung 1 zeigt eine Skizze zur graphischen Darstellung von Hornhautpathologien innerhalb der Verlaufskontrollen.

Abb. 1: Skizze der Hornhautsektoren zur graphischen Dokumentation von Pigmentausbreitung, Pigmentdichte und Vaskularisation der Hornhaut. Definition der für die Auswertung der Parameter relevanten Sektoren



Zu jeder Verlaufskontrolle wurden digitale Makrofotografien der Hornhaut angefertigt, um die Entwicklung der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut jedes einzelnen Patienten zu dokumentieren. Diese Fotografien sollten als Grundlage der Auswertung der Parameter zusätzlich zu den Skizzen dienen. Es zeigte sich im Verlauf dieser Studie, dass die Fotografien eine deutliche Varianz im Hinblick auf Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisierung im Vergleich zu den Skizzen aufwiesen. Dieses Problem der Fotodokumentation führte zu der Entscheidung, sich nicht auf die Bilder als ergänzende Grundlage der Auswertung zu beziehen. Auf eine Darstellung der Makrofotografien zu jedem Patienten innerhalb der Darstellung der Ergebnisse wurde daher verzichtet.

Patient Nr. I , DSH, weiblich, 8 Jahre

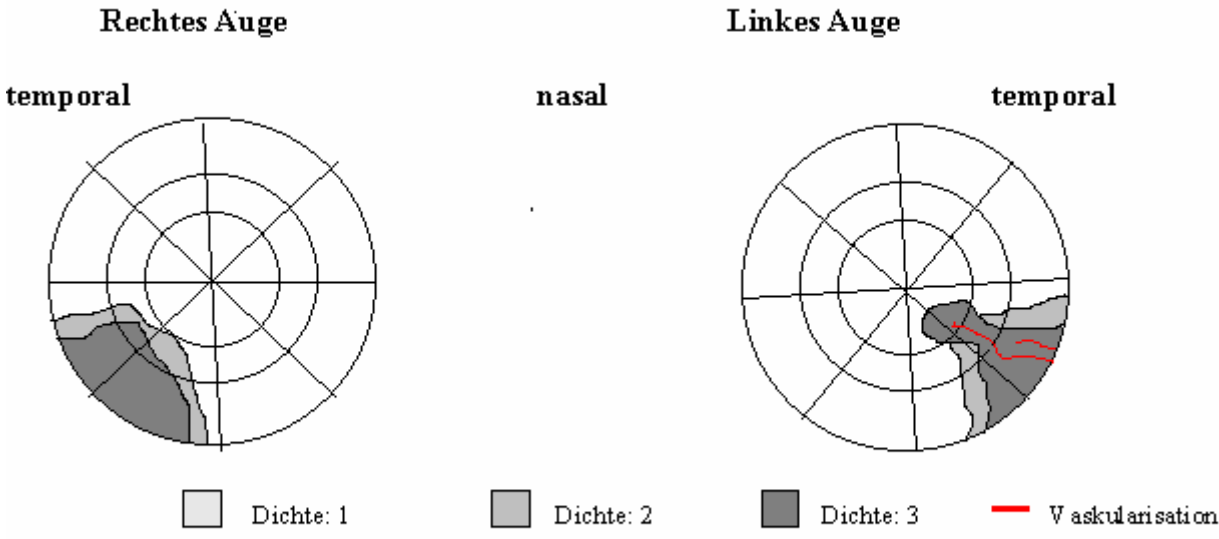
Zu Therapiebeginn konnten beim linken Auge auf dem pigmentierten Areal punktförmige, pannusartige Infiltrate festgestellt werden, die bereits eine Woche post radiationem deutlich flacher wurden und nach drei Wochen nicht mehr vorhanden waren.

Ebenso bestand an beiden Augen zentral eine Dystrophie, rechts etwas stärker ausgeprägt als links, die sich im Beobachtungszeitraum nicht veränderte.

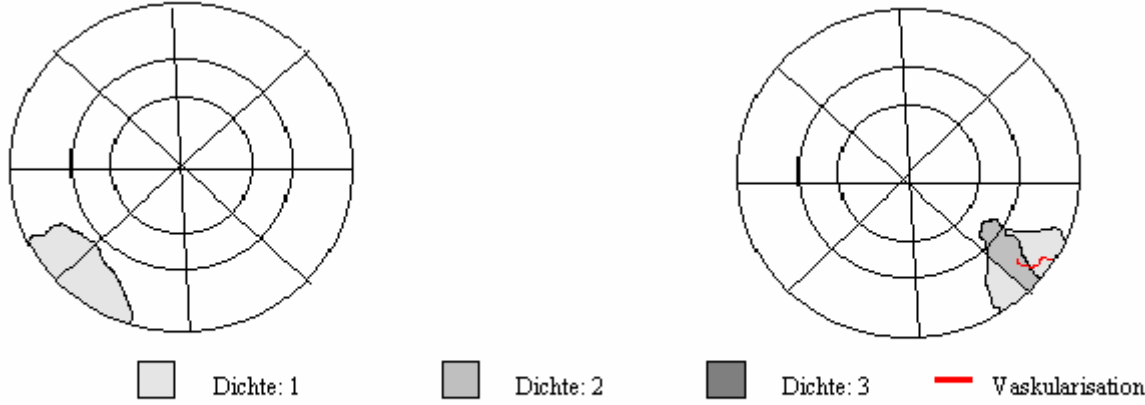
Bis drei Wochen post radiationem konnte beidseits eine vermehrte Tränenproduktion gemessen werden (STT 25 - 30 mm / min).

Abb. 2: Graphische Darstellung der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges zu Therapiebeginn (a) der KSC mit weichen Röntgenstrahlen und 24 Wochen post radiationem (b) bei Patient Nr. I

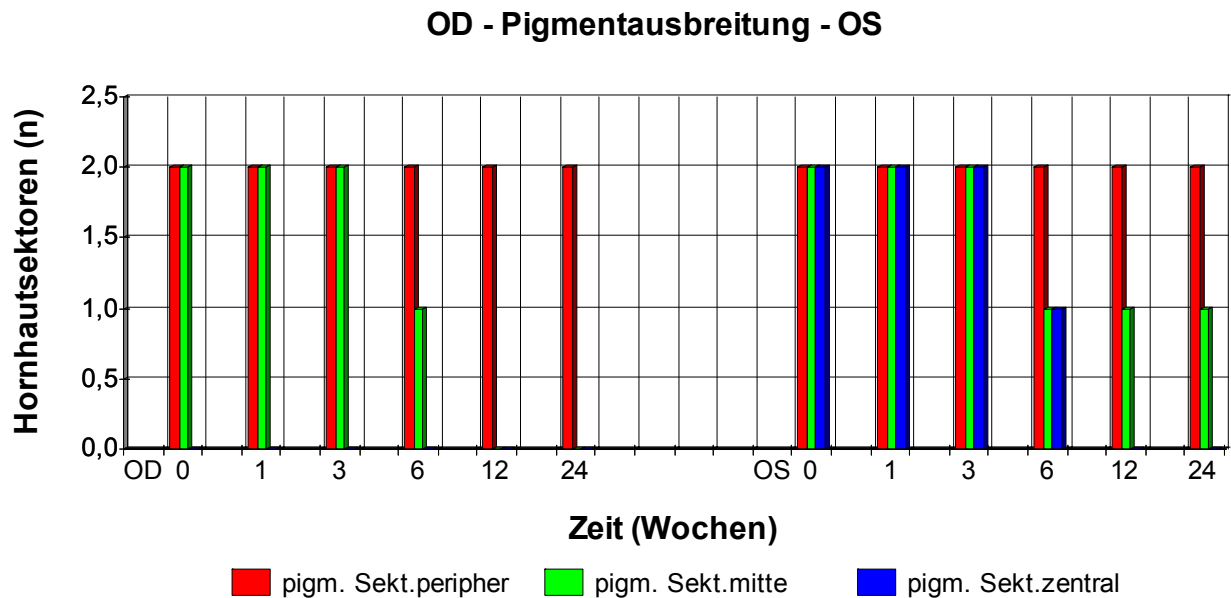
a)



b)



4.2.1.1 **Abb. 3:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentausbreitung der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. I



OD: rechtes Auge; OS: linkes Auge

pigm. Sect. peripher: pigmentierte Sektoren peripher

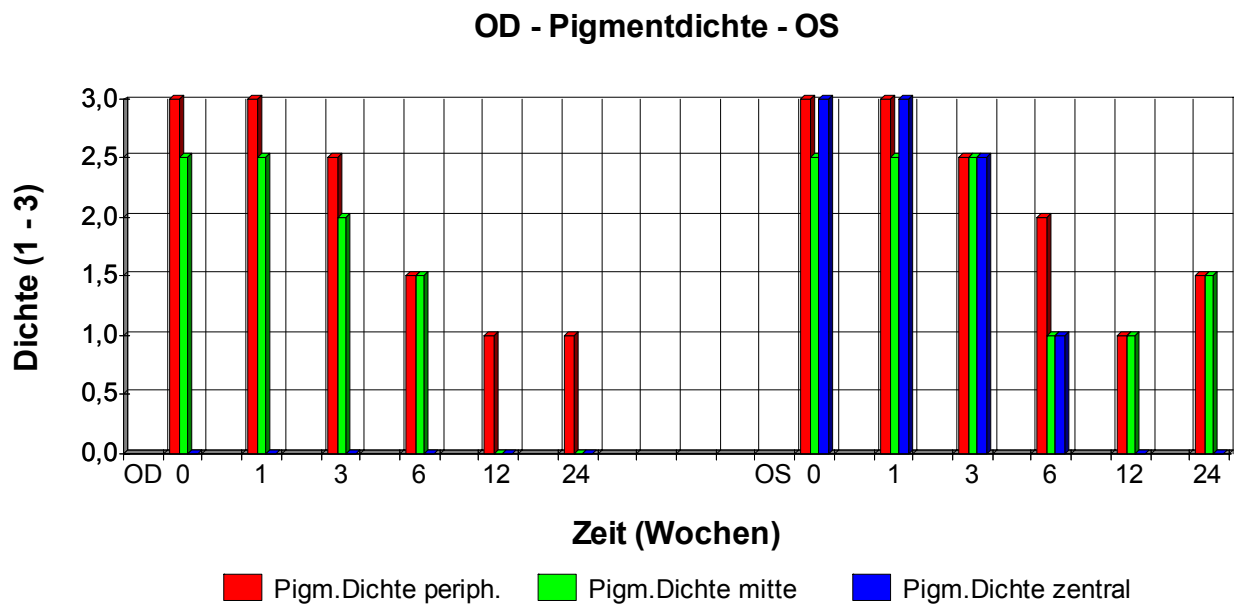
pigm. Sect. mitte: pigmentierte Sektoren mitte

pigm. Sect zentral: pigmentierte Sektoren zentral

Beim rechten Auge erfolgte eine Abnahme der Pigmentierung bis zur sechsten Woche im mittleren Sektor, ab der 12. Woche war nur noch der periphere Sektor pigmentiert.

Beim linken Auge nahm die mittlere und zentrale Pigmentausbreitung bis zur sechsten Woche ab und blieb danach im mittleren Sektor unverändert, im zentralen Sektor war ab der 12. Woche kein Pigment mehr vorhanden (Abb. 3).

4.2.1.2 **Abb. 4:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentdichte der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. I



OD: rechtes Auge; OS: linkes Auge

Pigm. Dichte periph.: Pigmentdichte peripher

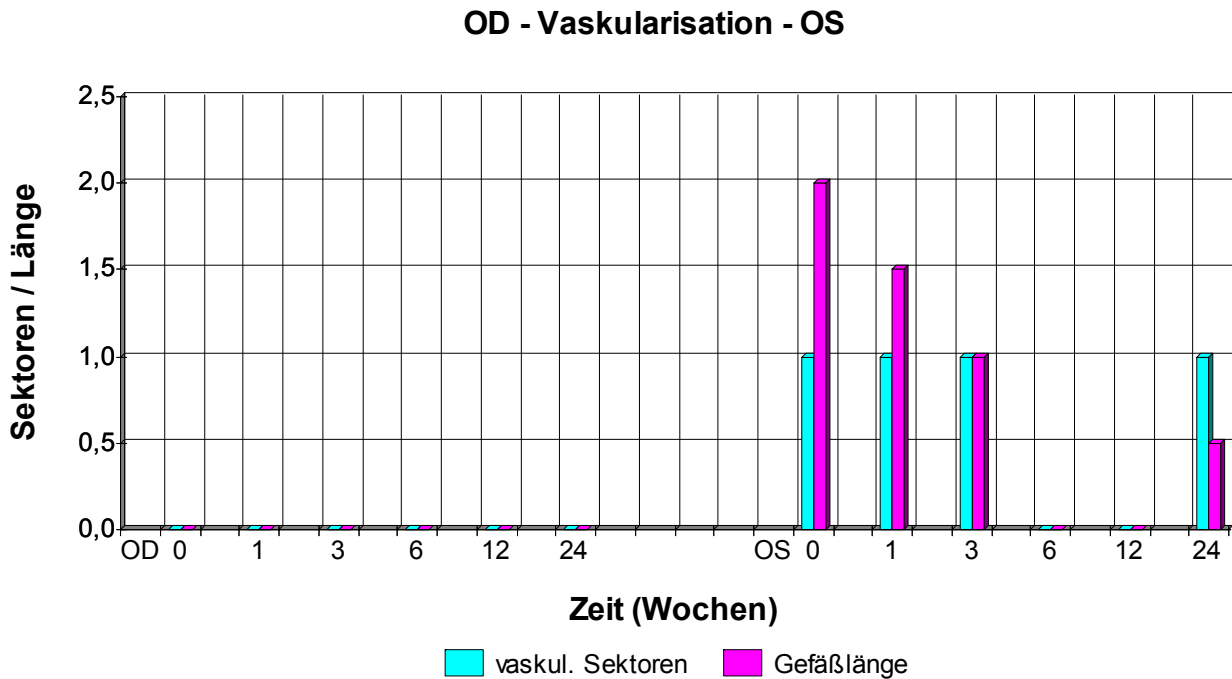
Pigm. Dichte mitte: Pigmentdichte mitte

Pigm. Dichte zentral: Pigmentdichte zentral

Die Pigmentdichte des rechten Auges nahm bis zur sechsten Woche ab und blieb im peripheren Sektor bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes unverändert.

Am linken Auge nahm die Pigmentdichte in allen Sektoren bis zur sechsten Woche stark ab und stieg im peripheren und mittleren Sektor ab der 12. Woche wieder leicht an (Abb. 4).

4.2.1.3 Abb. 5: Übersicht über die Entwicklung der Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. I



OD: rechtes Auge; OS: linkes Auge

vaskul. Sektoren: vaskularisierte Sektoren

Die Kornea des rechten Auges war während der gesamten Zeit avaskulär.

Bis 12 Wochen nach der Bestrahlung nahm die Vaskularisation am linken Auge kontinuierlich bis zur Avaskularität ab, am Ende des Beobachtungszeitraumes konnte eine dezente neue Gefäßeinsprossung festgestellt werden (Abb. 5).

4.2.2 Patient Nr. II, DSH, männlich, 9 Jahre

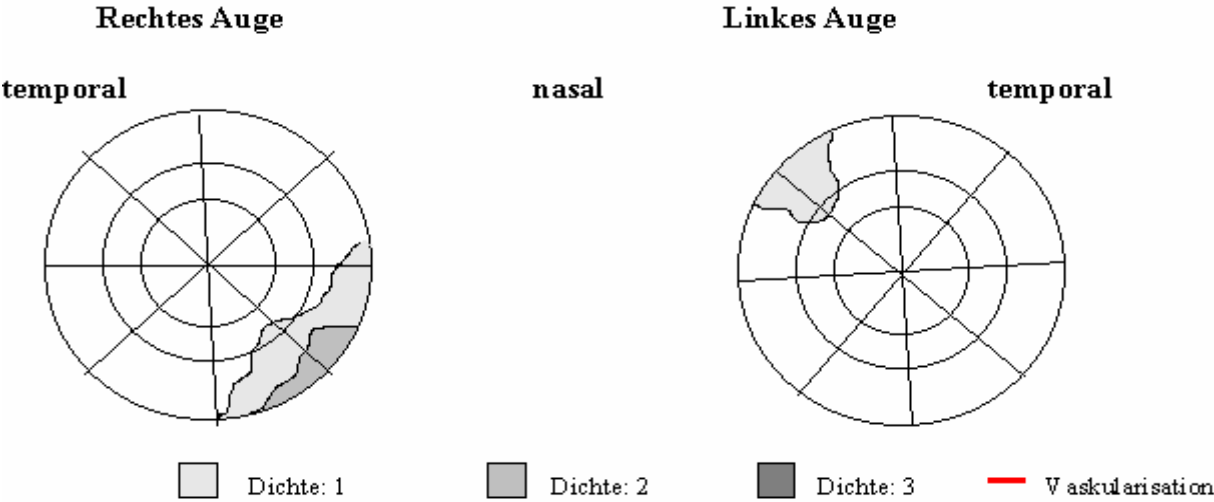
Zu Beginn der Therapie war eine hochgradige plasmazelluläre Nickhautinfiltration an beiden Augen vorhanden, die innerhalb der ersten 12 Wochen des Beobachtungszeitraumes deutlich besser wurde, allerdings dann hochgradig unter erosiver Mitbeteiligung der Lider rezidierte. Die histologische Untersuchung einer Konjunktiva Biopsie bestätigte eine, in den Formenkreis der KSC passende, Konjunktivitis.

Es erfolgte eine einmalige Applikation eines Depot- Glukokortikoids subkonjunktival und die Gabe einer antibiotischen Augensalbe (Breitbandantibiotikum) dreimal täglich über fünf Tage. Eine Besserung konnte innerhalb von einer Woche festgestellt werden. Die Tränenproduktion beider Augen war in den ersten drei Wochen vermehrt (STT 25 - 30 mm / min). Zum Ende der Verlaufskontrollen bildete sich beidseits parazentral eine dezente Korneadystrophie aus. Bei der Erstuntersuchung konnte eine Hypoplasie des Nervus opticus am rechten Auge festgestellt werden.

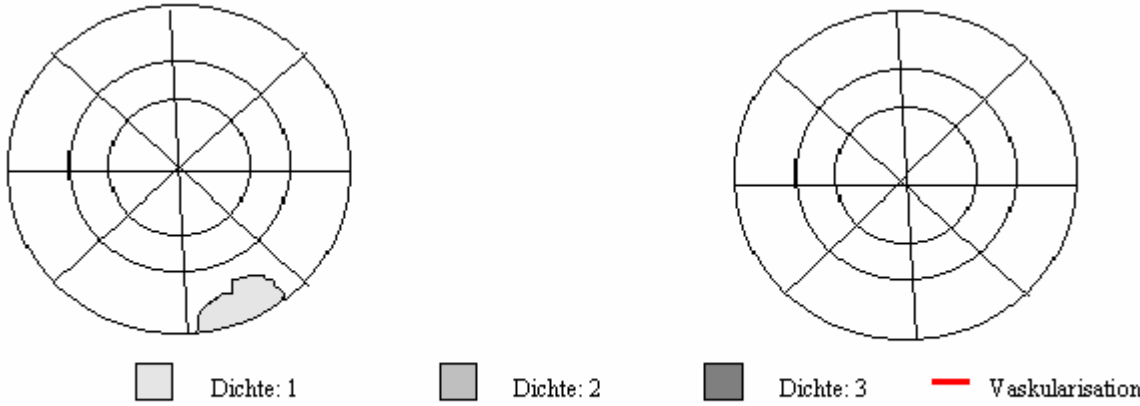
Der Patient litt schon mehrere Jahre an Hauterkrankungen (Pyodermie im Schwanzwurzelbereich), die auch innerhalb der 24 Wochen in Erscheinung traten.

Abb. 6: Graphische Darstellung der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges zu Therapiebeginn (a) der KSC mit weichen Röntgenstrahlen und 24 Wochen post radiationem (b) bei Patient Nr. II

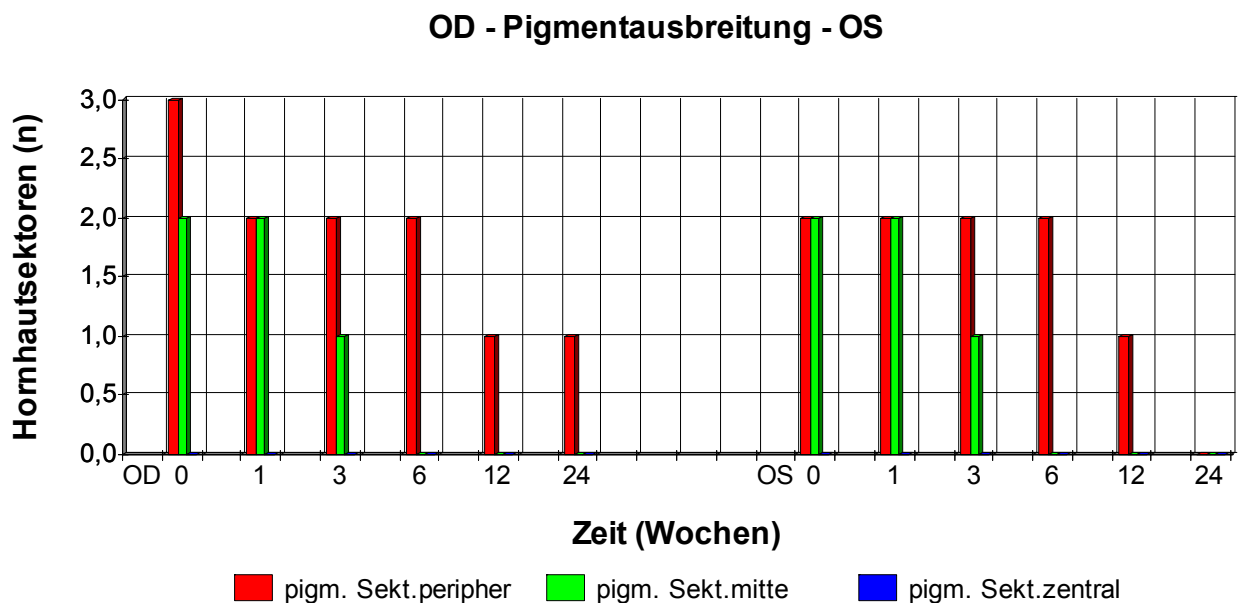
a)



b)



4.2.2.1 **Abb. 7:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentausbreitung der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. II

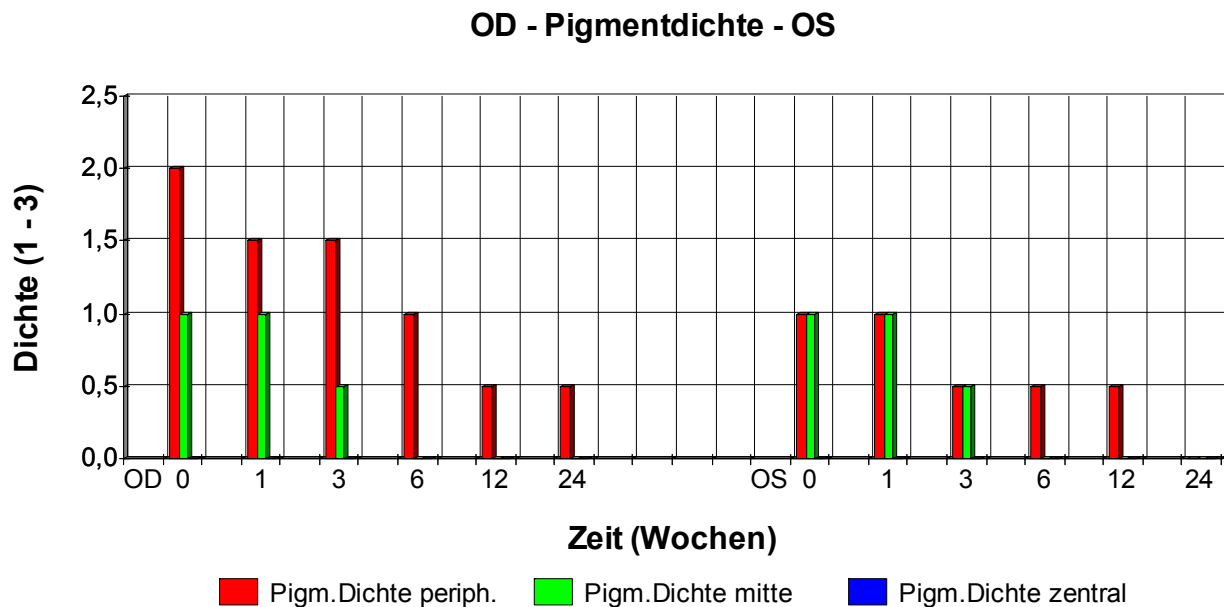


Das rechte Auge zeigte eine Woche nach der Bestrahlung eine Abnahme der Pigmentausbreitung im peripheren Sektor, die bis zur 12. Woche weiter reduziert wurde und dann unverändert blieb.

Die Pigmentausbreitung nahm am linken Auge im mittleren Sektor bereits nach drei Wochen ab und war ab der sechsten Woche nicht mehr vorhanden. Ab der 12. Woche wurde die Pigmentausbreitung im peripheren Sektor deutlich weniger. Nach 24 Wochen konnte am linken Auge keine Pigmentierung mehr festgestellt werden.

Die Pigmentierung der mittleren Sektoren nahm bis zur dritten Woche ab, ab der sechsten Woche war das Pigment vollständig reduziert in diesem Sektor (Abb. 7).

4.2.2.2 **Abb. 8:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentdichte der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. II



Das rechte Auge zeigte eine Abnahme der Pigmentdichte im peripheren Sektor bereits eine Woche post radiationem, die bis zur 12. Woche kontinuierlich voranschritt und dann konstant blieb.

Die Dichte des Pigmentes der Kornea des linken Auges wurde bis zur dritten Woche geringer. Bis zur 12. Woche blieb die Dichte des peripheren Sektors konstant, und nach 24 Wochen war die Hornhaut nahezu transparent.

Ab der sechsten Woche waren die mittleren Sektoren nicht mehr pigmentiert (Abb. 8).

4.2.2.3 Vaskularisation

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurde keine Vaskularisation der Kornea festgestellt.

4.2.3 Patient Nr. III, DSH, männlich, 8 Jahre

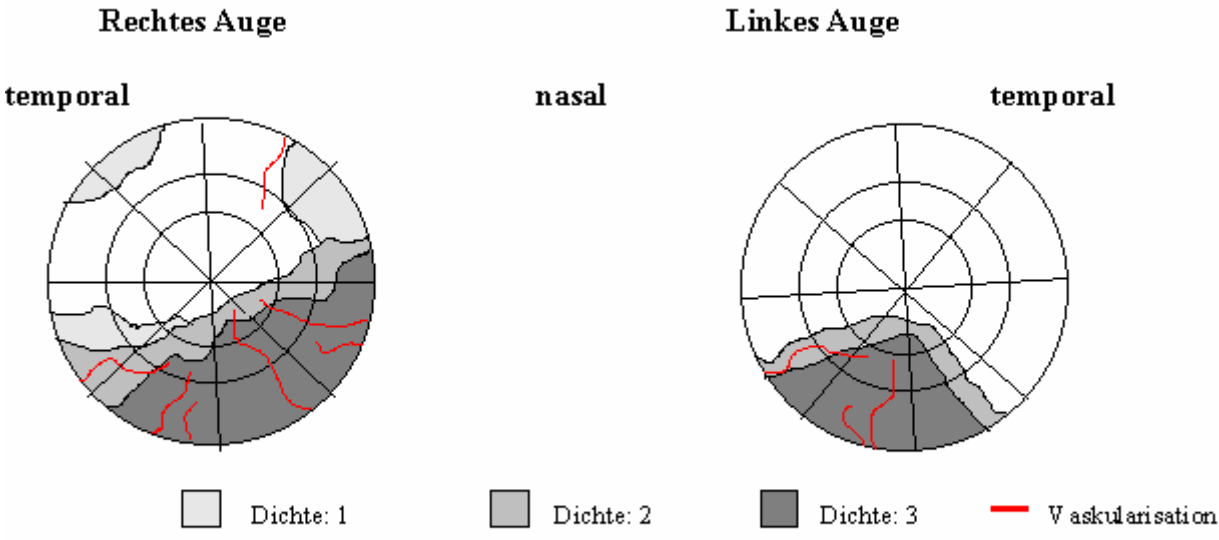
Zu Therapiebeginn war der Visus des Patienten eingeschränkt, im Verlauf der Kontrollen war das Sehvermögen wieder normal. Eine Woche nach der Bestrahlung wurde der Patient zur Kontrolluntersuchung mit einer deutlichen Blepharitis beidseits vorgestellt, die innerhalb von etwa einer Woche ohne Therapie ausheilte.

Während des Beobachtungszeitraumes bildete sich auf beiden Augen eine geringgradige Korneadystrophie aus. Am Ende der Verlaufskontrolle zeigten sich beidseitig Pannusinseln, rechts ausgeprägter als links.

Der Hund wurde aufgrund einer Nebenhodenveränderung, die bereits vor der Bestrahlung vorlag, innerhalb des Kontrollzeitraumes der Studie kastriert.

Abb. 9: Graphische Darstellung der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges zu Therapiebeginn (a) der KSC mit weichen Röntgenstrahlen und 24 Wochen post radiationem (b) bei Patient Nr. III

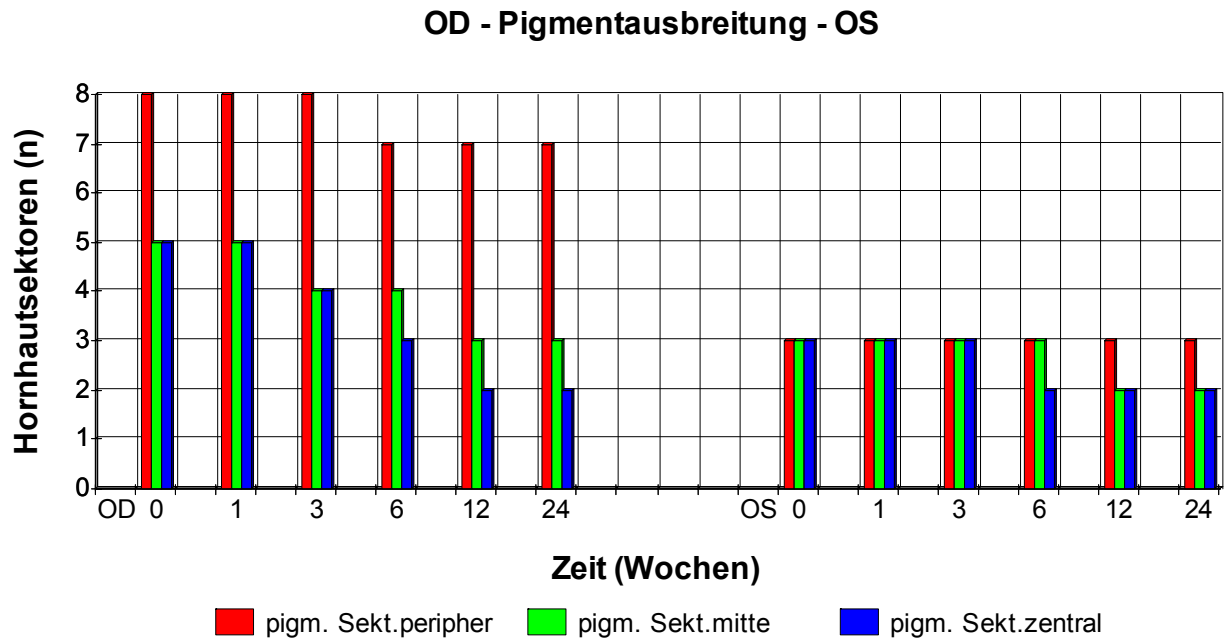
a)



b)



4.2.3.1 **Abb. 10:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentausbreitung der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. III

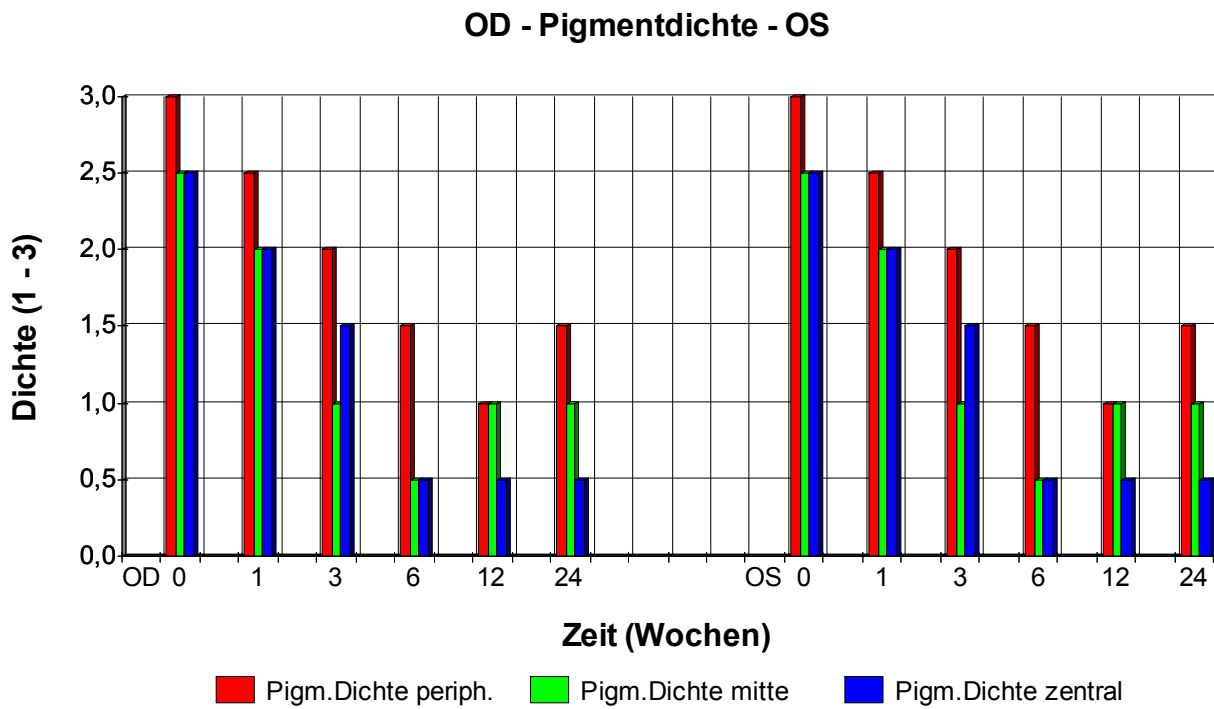


Beim rechten Auge konnte nach der dritten Woche ein Rückgang des Pigmentes sowohl im zentralen als auch im mittleren Sektor vermerkt werden, was sich auch im weiteren Verlauf zeigte.

Beim linken Auge nahm die Pigmentausbreitung bis sechs Wochen nach der Bestrahlung im zentralen Sektor ab und blieb konstant bis zum Ende. Ab der sechsten Woche reduzierte sich ebenfalls die Ausbreitung des Pigments in den mittleren Sektoren.

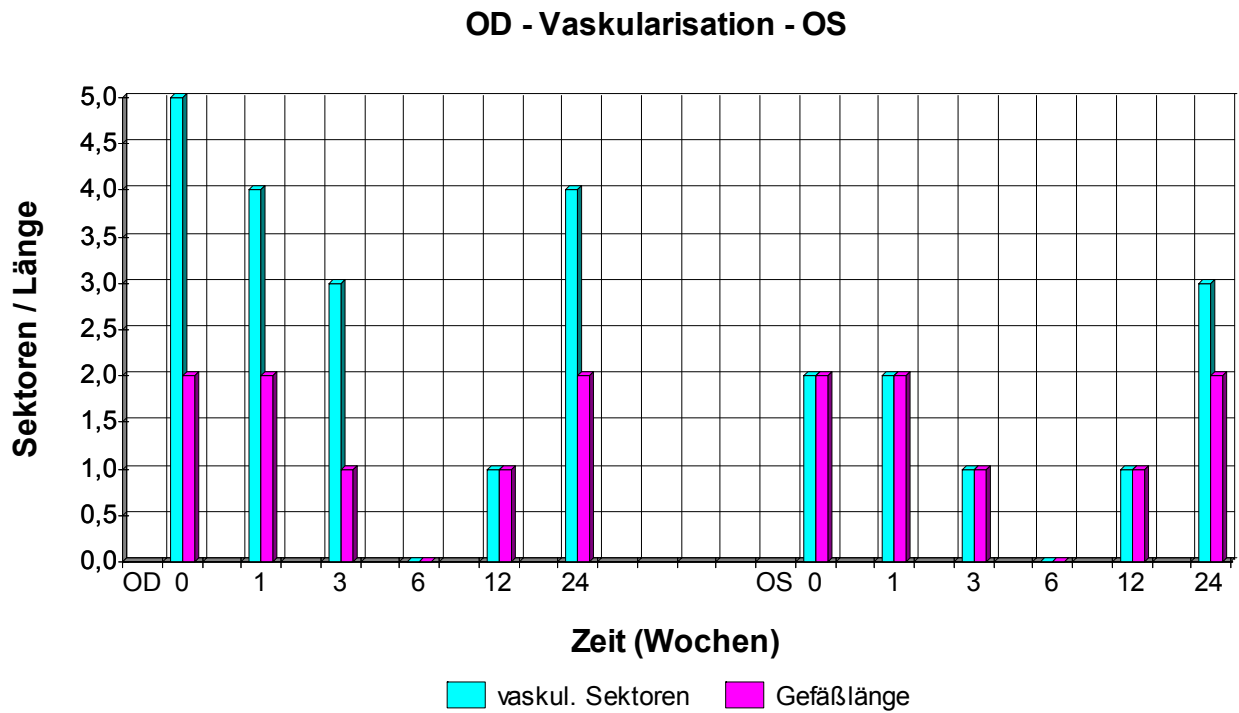
Die Pigmentausbreitung in den peripheren Sektoren der Kornea verringerte sich bis zur sechsten Woche und blieb bis zum Ende konstant (Abb. 10).

4.2.3.2 **Abb. 11:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentdichte der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. III



Beim rechten Auge nahm die Pigmentdichte in allen Sektoren stetig bis zur sechsten Woche ab. Ab der 12. Woche stieg die Dichte im mittleren und peripheren Sektor wieder leicht an. Die Entwicklung der Dichte des Pigmentes am linken Auge zeigte den gleichen Verlauf wie beim rechten (Abb. 11).

4.2.3.3 **Abb. 12:** Übersicht über die Entwicklung der Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. III



Sowohl beim rechten als auch beim linken Auge reduzierten sich die Gefäßlänge und die Anzahl der vaskularisierten Sektoren stetig, zum Zeitpunkt sechs Wochen nach der Bestrahlung war die Kornea avaskulär.

Ab der 12 Woche konnte eine Zunahme der Gefäßinjektion festgestellt werden (Abb. 12).

4.2.4 Patient Nr. IV, DSH, weiblich, 6 Jahre

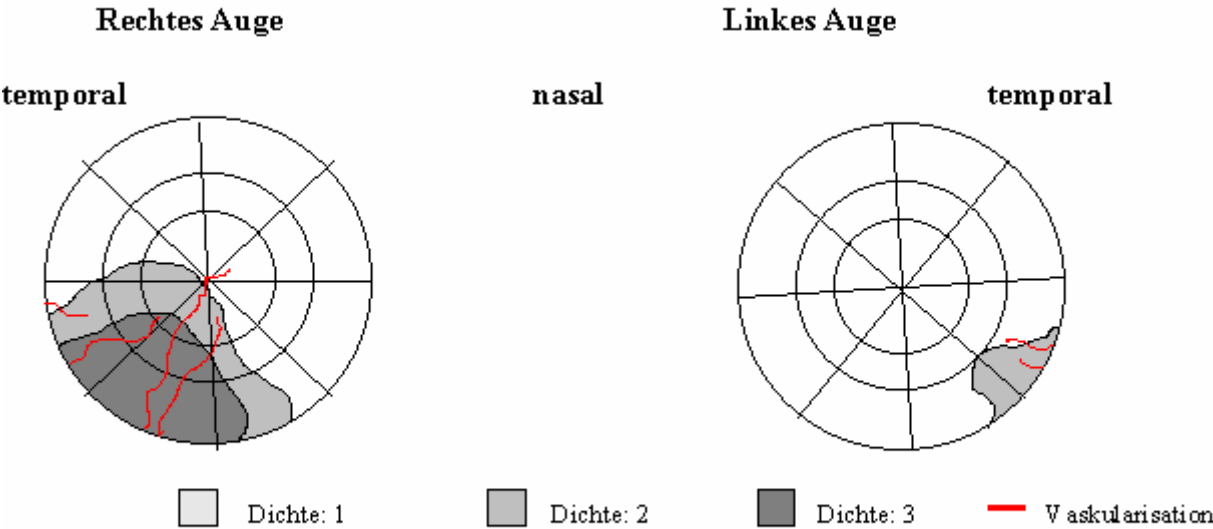
Vor Therapiebeginn wurde eine dezente zentrale Korneadystrophie beidseits als Befund erhoben, die im Verlauf der 24 Wochen eine stärkere Ausprägung erreichte.

Die Konjunktiva beider Augen zeigte nach der ersten Bestrahlung eine hochgradige Chemosis, die eine Woche post radiationem abgeklungen war.

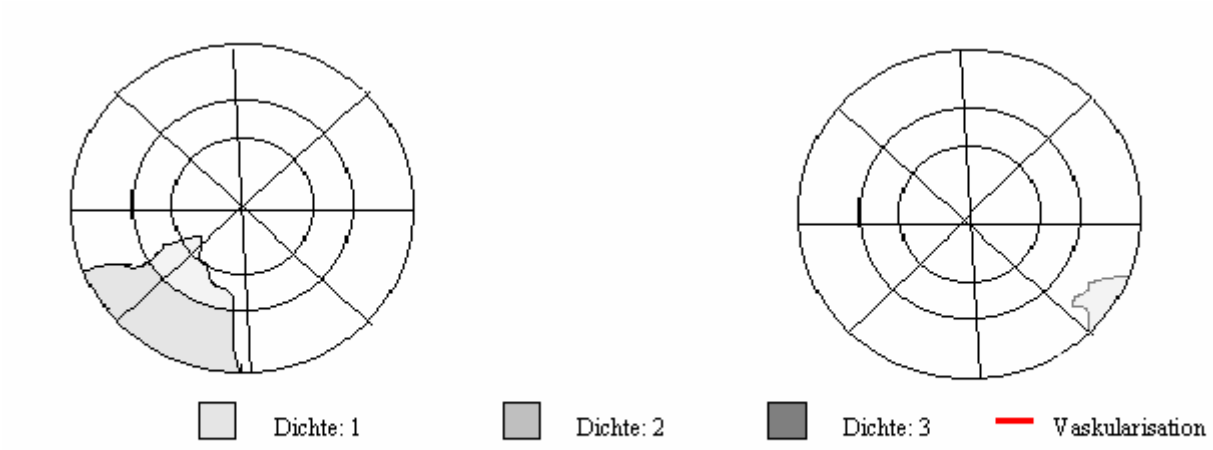
Eine vermehrte Tränenproduktion konnte bis drei Wochen nach Beginn der Therapie gemessen werden (STT 25 - 30 mm / min).

Abb. 13: Graphische Darstellung der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges zu Therapiebeginn (a) der KSC mit weichen Röntgenstrahlen und 24 Wochen post radiationem (b) bei Patient Nr. IV

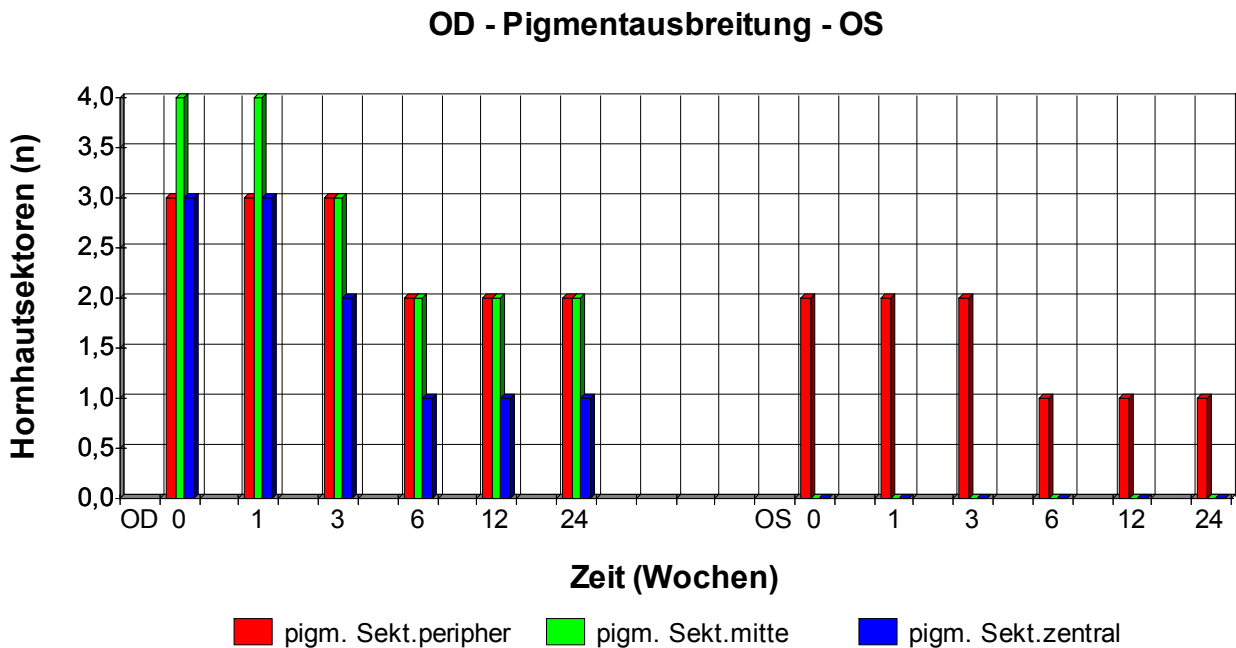
a)



b)



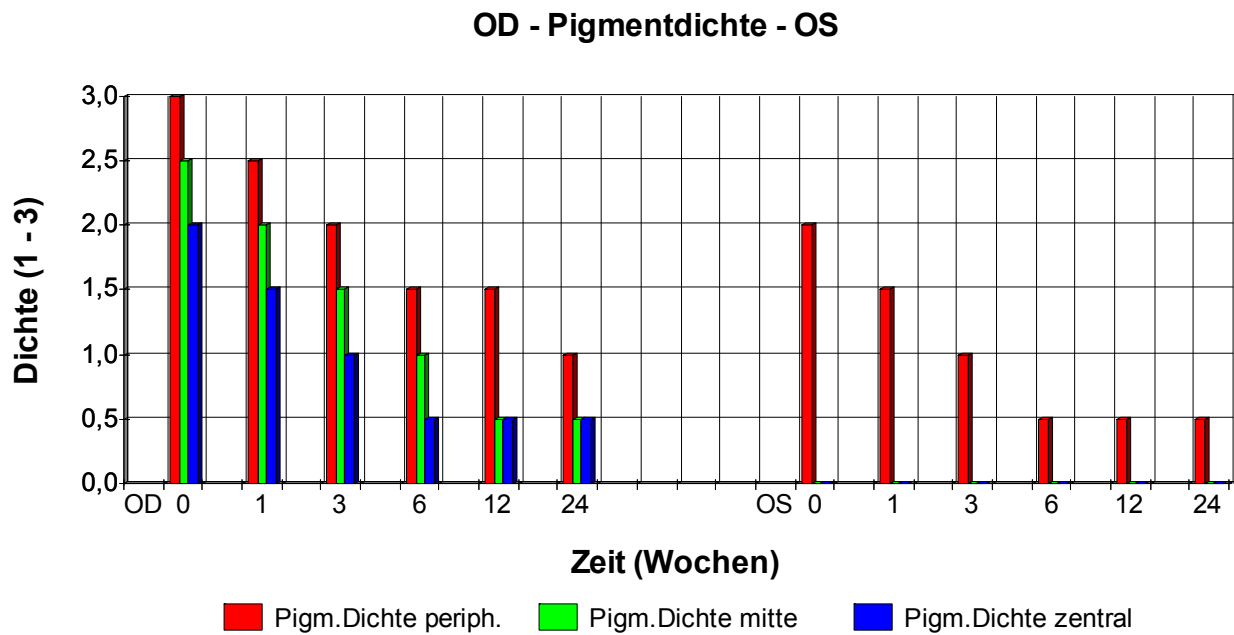
4.2.4.1 **Abb. 14:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentausbreitung der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. IV



Die periphere Pigmentausbreitung des rechten Auges reduzierte sich bis zur 6. Woche und blieb danach unverändert innerhalb der letzten 18 Wochen, wobei die mittleren und zentralen Sektoren nach drei Wochen eine Reduktion des Pigmentes aufwiesen.

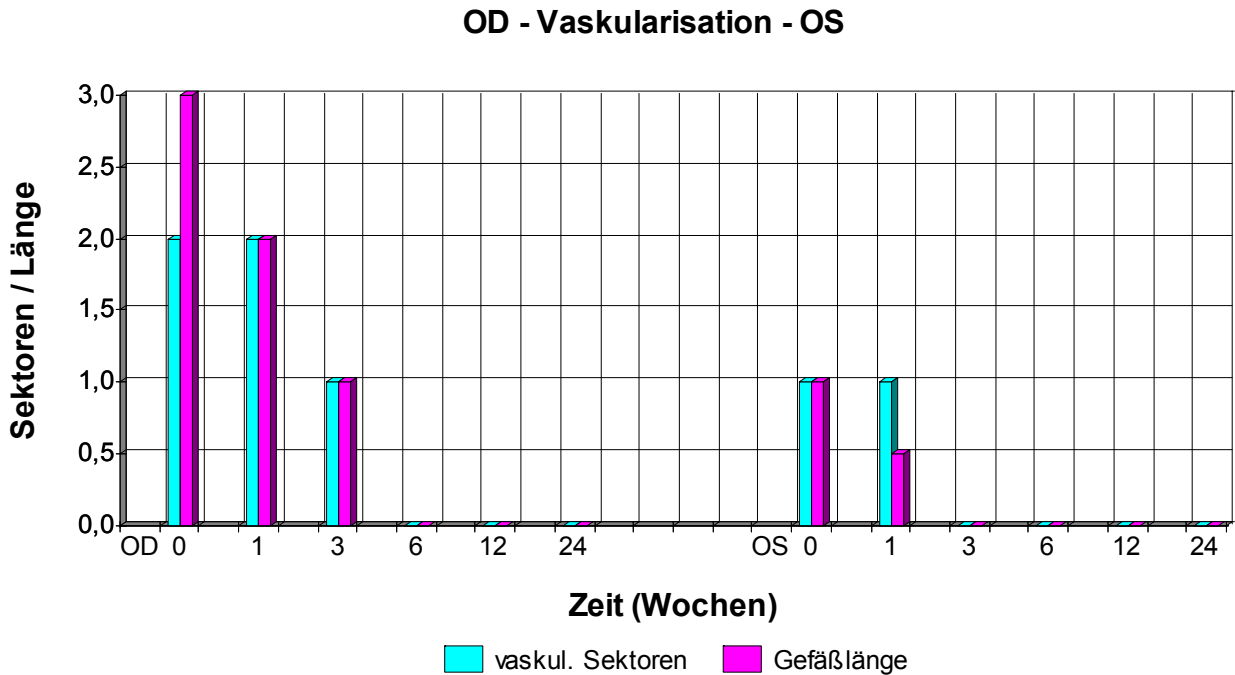
Die Pigmentausbreitung am linken Auge reduzierte sich bis zur sechsten Woche und blieb danach unverändert innerhalb der letzten 18 Wochen (Abb. 14).

4.2.4.2 **Abb. 15:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentdichte der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. IV



Die Pigmentdichte nahm sowohl beim rechten, als auch beim linken Auge kontinuierlich bis zur sechsten Woche in allen Arealen der Kornea ab und erreichte dann einen stabilen Wert. Am rechten Auge nahm die Pigmentdichte in den peripheren Sektoren zum Ende des Beobachtungszeitraumes weiter ab (Abb. 15).

4.2.4.3 **Abb. 16:** Übersicht über die Entwicklung der Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. IV



Eine Woche nach der Bestrahlung konnte man eine Reduzierung der Gefäßlänge am rechten Auge erkennen, nach sechs Wochen war die Hornhaut frei von Gefäßen, dieser Zustand blieb die folgenden 18 Wochen unverändert.

Entsprechend dem rechten Auge verhielt sich die Gefäßregression des linken Auges, nach drei Wochen war die Hornhaut frei von Gefäßen (Abb. 16).

4.2.5 Patient Nr. V, Labrador Retriever, weiblich kastriert, 7 Jahre

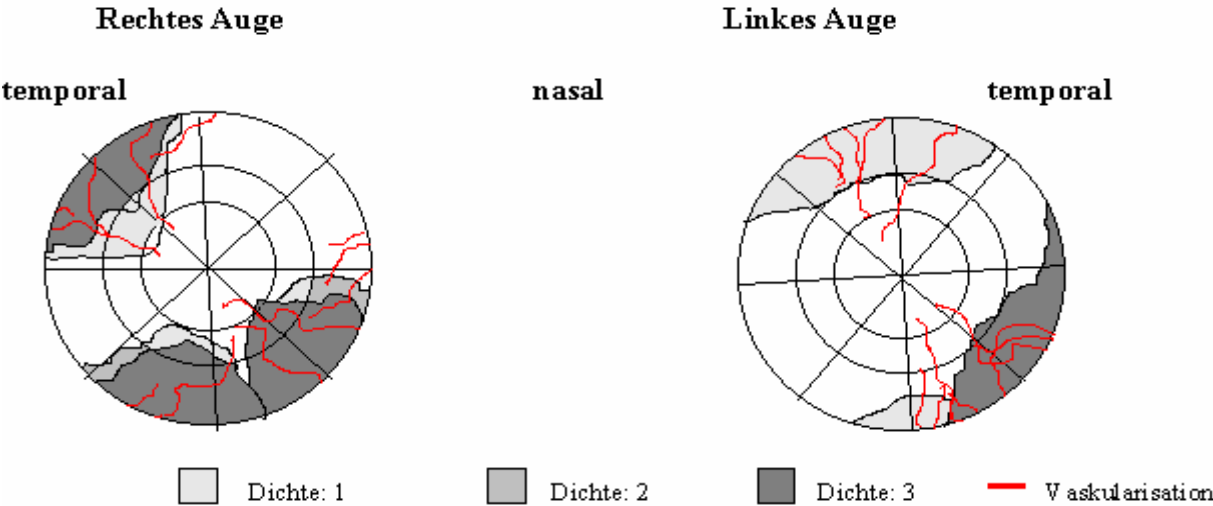
Zu Behandlungsbeginn lag eine hochgradige plasmazelluläre Nickhautinfiltration an beiden Augen vor, die eine Woche post radiationem eine mittelgradige Symptomatik aufwies und nach 12 Wochen lediglich eine leichte Depigmentation der rechten Nickhaut zeigte.

Zum Ende der Verlaufskontrollen war auf der Kornea des linken Auges eine diffuse Korneadystrophie aufgetreten.

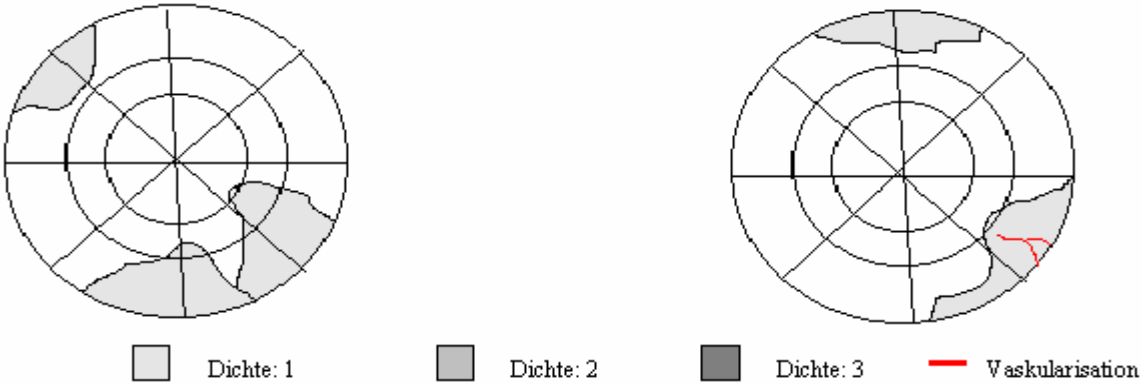
Zum Zeitpunkt der ersten Bestrahlung konnte bilateral eine pannusartige Infiltration der Hornhaut festgestellt werden, die eine Woche nach der Bestrahlung stark reduziert, und bei der Kontrolle nach drei Wochen nicht mehr zu befunden war.

Abb. 17: Graphische Darstellung der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges zu Therapiebeginn (a) der KSC mit weichen Röntgenstrahlen und 24 Wochen post radiationem (b) bei Patient Nr. V

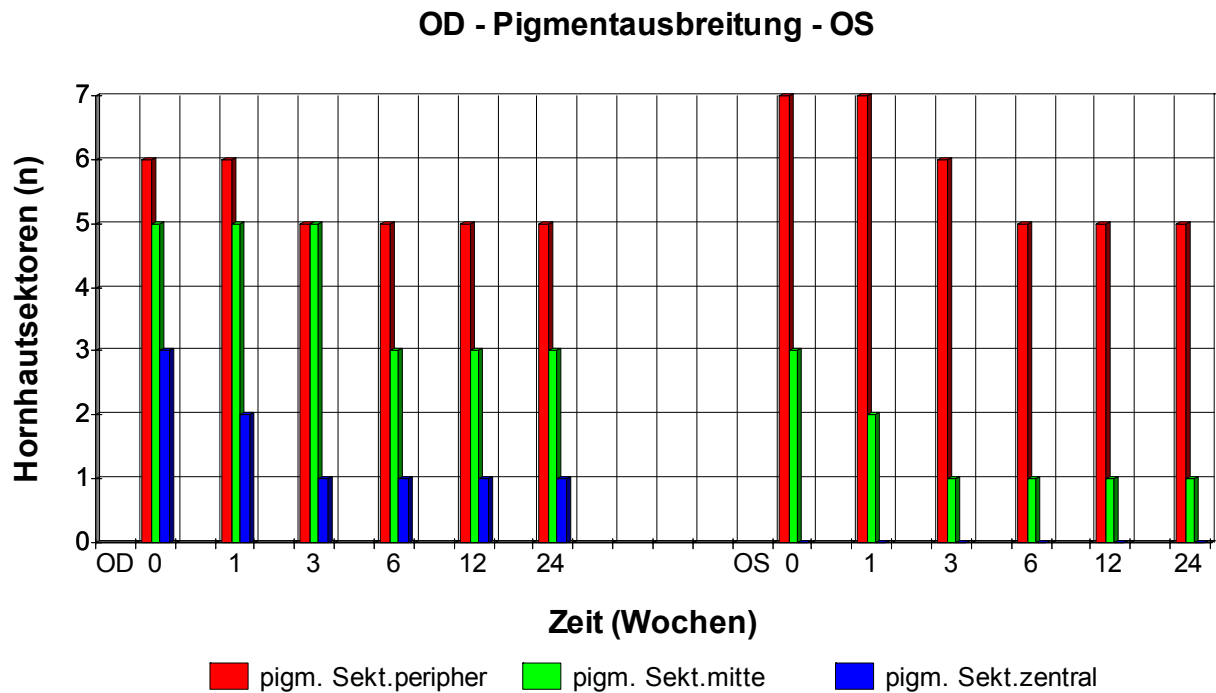
a)



b)



4.2.5.1 **Abb. 18:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentausbreitung der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. V

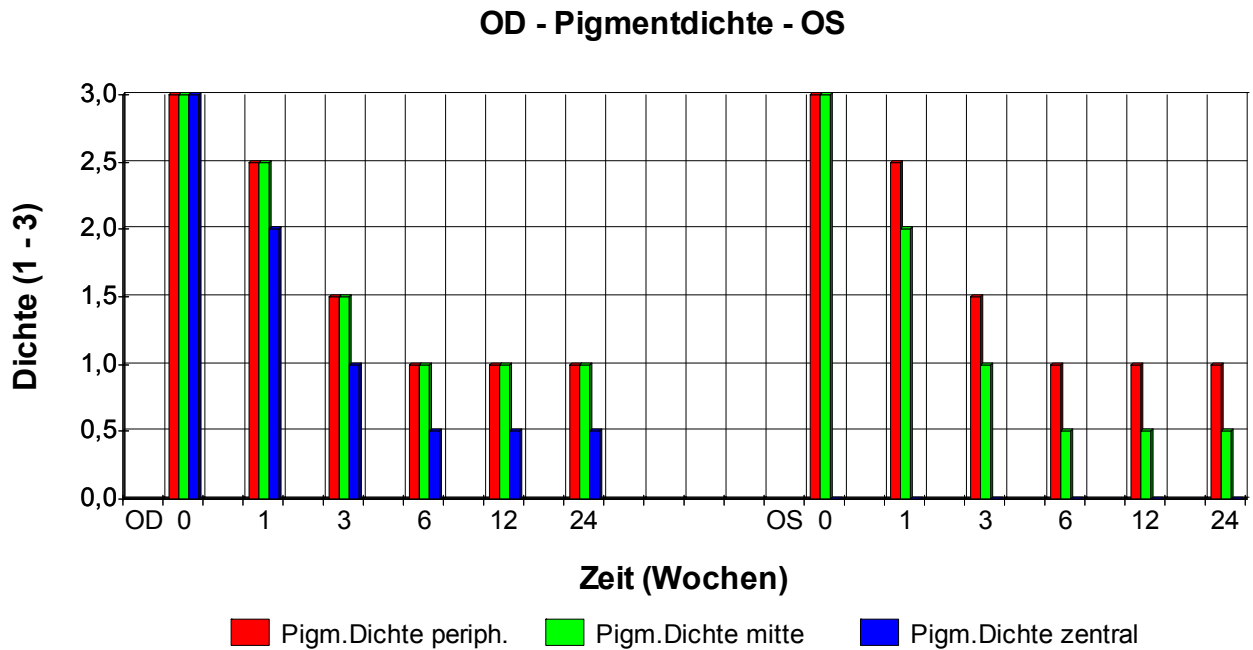


Die Ausbreitung des Pigmentes am rechten Auge verringerte sich in allen Sektoren bis zur sechsten Woche und erreichte bis zum Ende der 24 Wochen einen konstanten Wert.

In den zentralen Sektoren wurde bereits nach einer Woche eine Reduzierung der Pigmentierung gesehen.

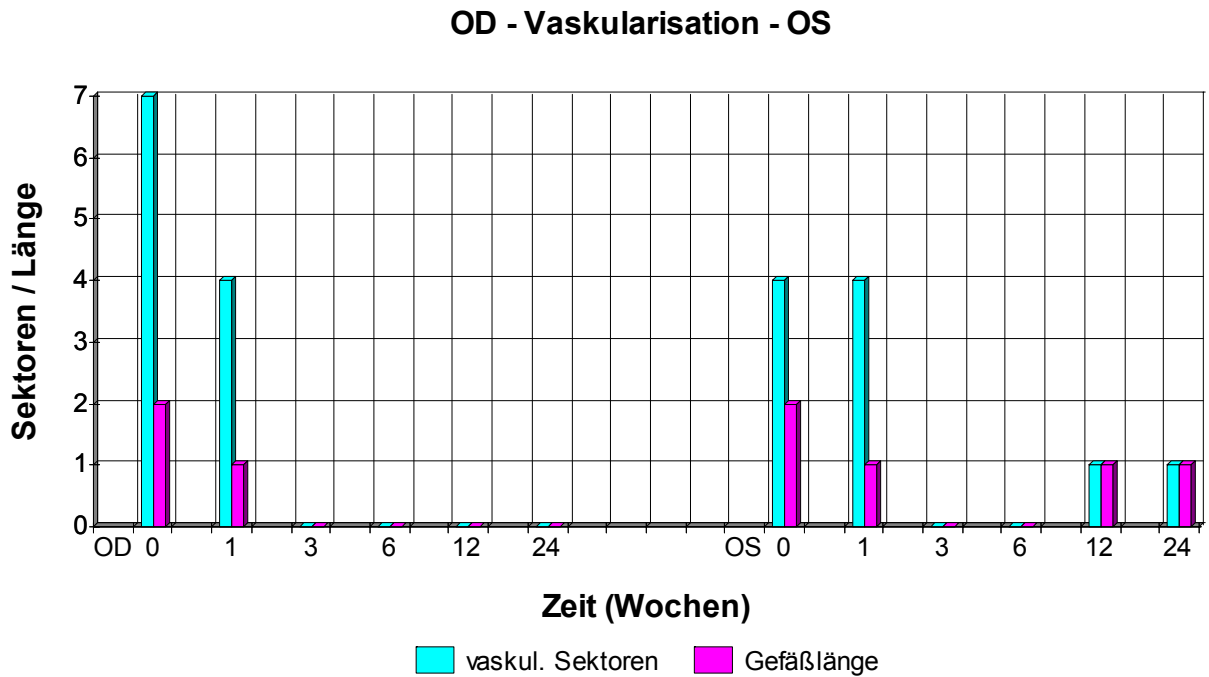
Beim linken Auge nahm die Pigmentausbreitung bis zur dritten Wochen kontinuierlich ab und veränderte sich in den mittleren Sektoren nicht mehr. Eine weitere Reduzierung konnte in den peripheren Sektoren bis zur sechsten Woche festgestellt werden (Abb. 18).

4.2.5.2 **Abb. 19:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentdichte der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. V



An beiden Augen wurde die Dichte des Pigmentes der Kornea kontinuierlich weniger, ab der sechsten Woche post radiationem blieb der Parameter in allen Sektoren unverändert (Abb. 19).

4.2.5.3 **Abb. 20:** Übersicht über die Entwicklung der Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. V



Das rechte Auge zeigte eine Abnahme sowohl in der Anzahl der vaskularisierten Sektoren als auch in der Gefäßlänge nach einer Woche und blieb ab der dritten Woche avaskulär.

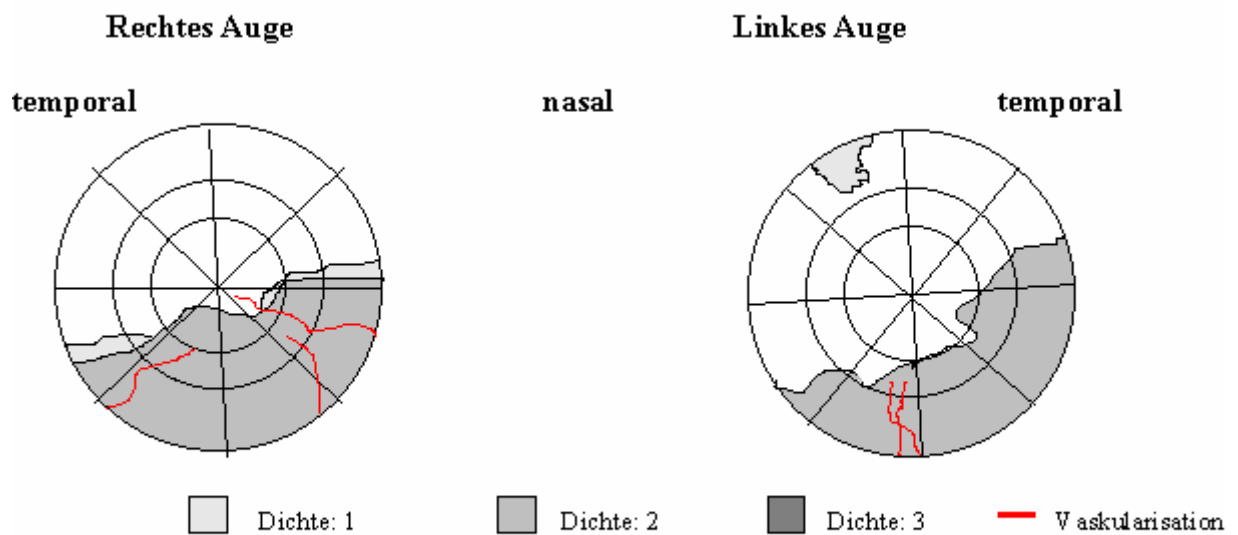
Am linken Auge reduzierte sich die Gefäßlänge nach einer Woche, nach drei und sechs Wochen konnte keine Gefäßinjektion beobachtet werden, ab der 12. Woche stellte sich eine dezente Gefäßeinsprossung dar, die sich bis zum Ende des Kontrollzeitraumes nicht progressiv verhielt (Abb. 20).

4.2.6 Patient Nr. VI, DSH, männlich, 6 Jahre

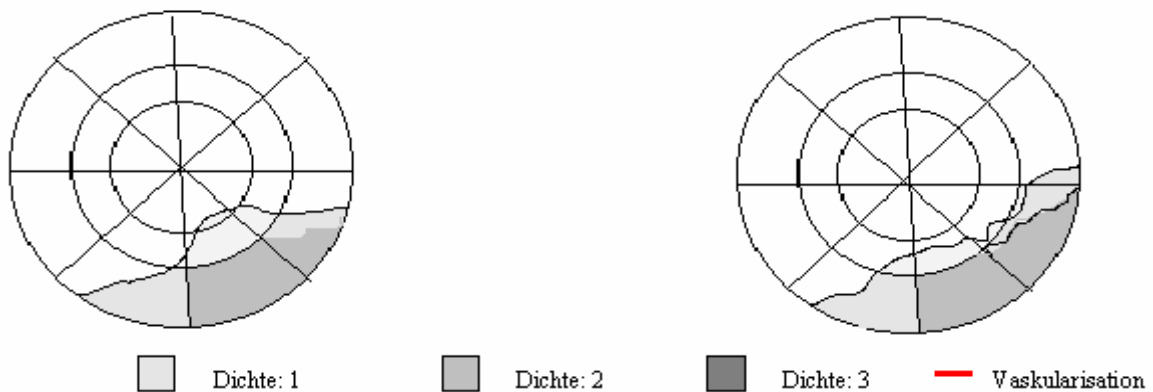
Der Patient zeigte vor der Bestrahlung und innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine hochgradige Tränenproduktion (STT 25 - 30 mm / min) beidseits.

Abb. 21: Graphische Darstellung der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges zu Therapiebeginn (a) der KSC mit weichen Röntgenstrahlen und 24 Wochen post radiationem (b) bei Patient Nr. VI

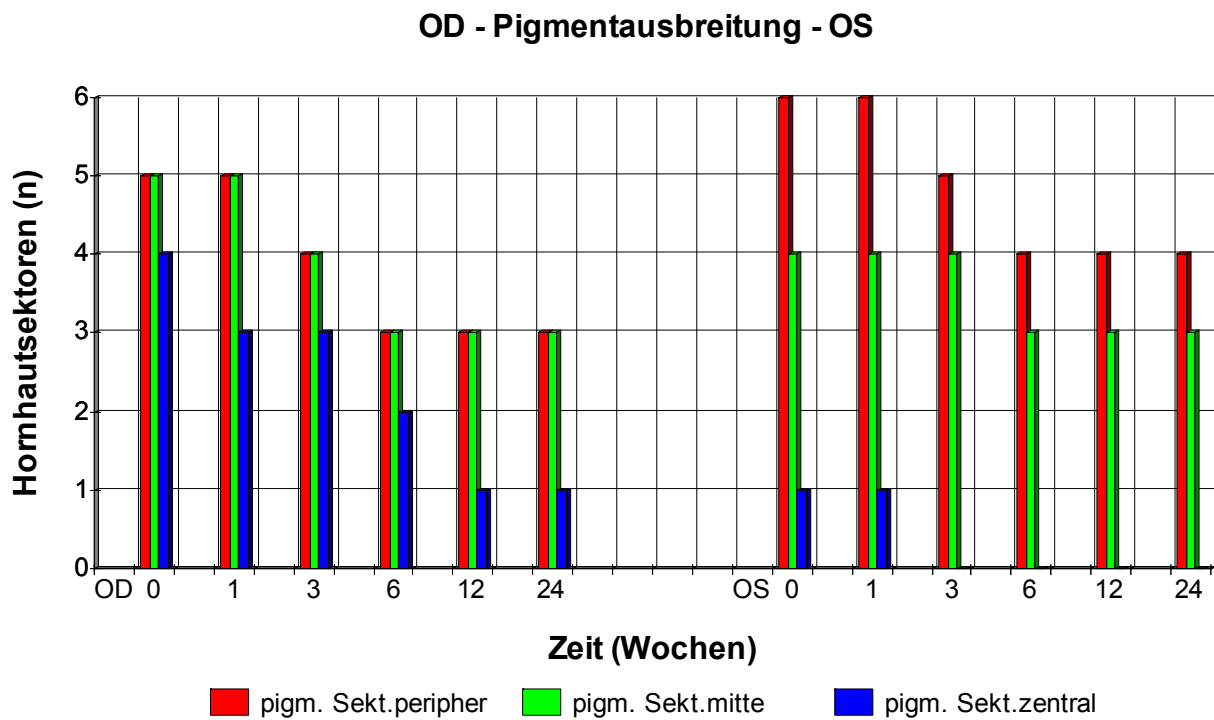
a)



b)



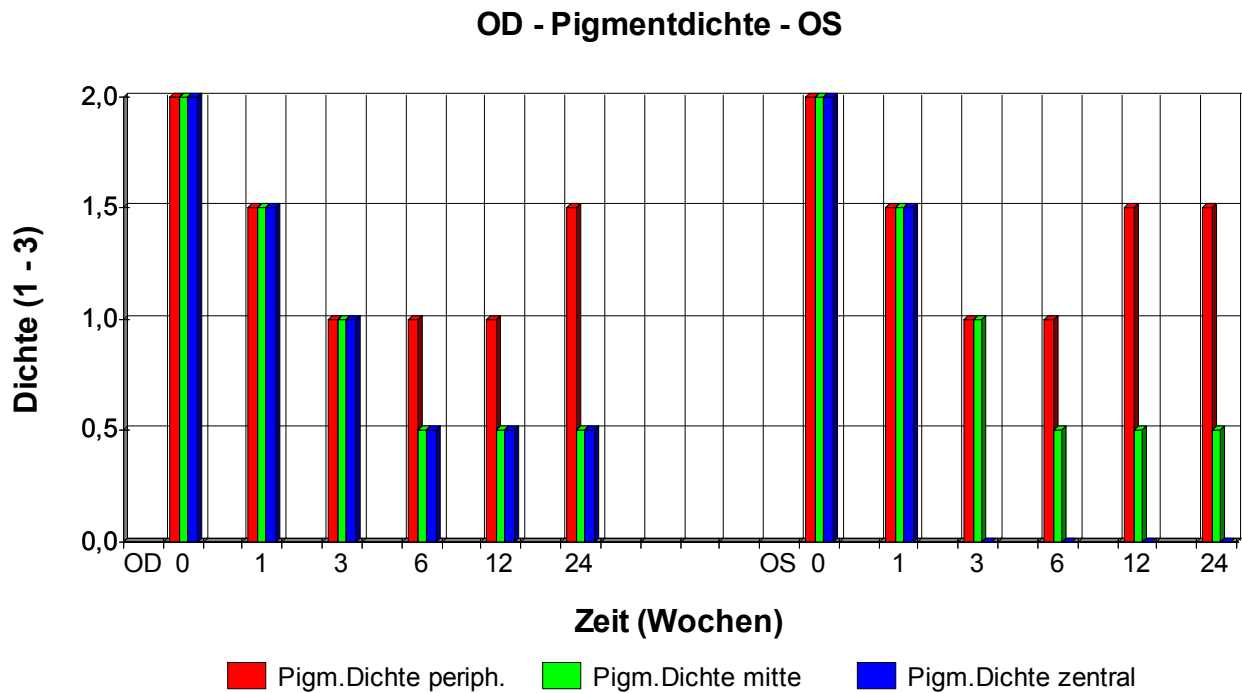
4.2.6.1 **Abb. 22:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentausbreitung der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. VI



Das rechte Auge zeigte eine progressive Pigmentabnahme der Hornhaut bis zur sechsten Woche in den peripheren und mittleren Sektoren, die dann im weiteren Verlauf unverändert blieben. Die Pigmentausbreitung in den zentralen Sektoren reduzierte sich kontinuierlich bis zur 12. Woche und stagnierte ab diesem Zeitpunkt.

Beim linken Auge nahm die Pigmentausbreitung bis zur sechsten Woche in allen Sektoren ab, der zentrale Sektor war bereits ab der dritten Woche nicht mehr pigmentiert (Abb. 22).

4.2.6.2 **Abb. 23:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentdichte der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. VI

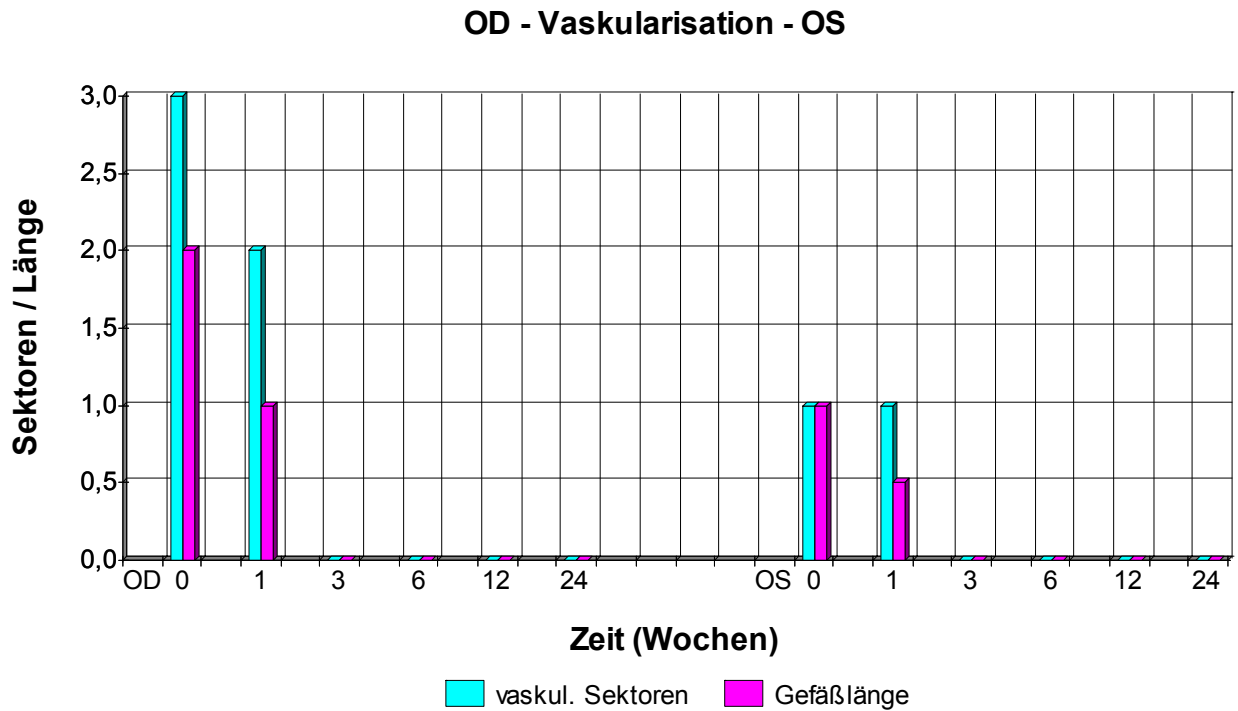


Am rechten Auge verringerte sich die Dichte in allen Sektoren bis zur sechsten Woche.

Bei der letzten Kontrolle, 24 Wochen nach der Bestrahlung, wurde eine leichte Zunahme der Pigmentdichte im peripheren Sektor beobachtet.

Die Pigmentdichte des linken Auges nahm bis zur sechsten Woche nach der Bestrahlung stetig ab, blieb im mittleren Sektor bis zum Ende konstant, stieg aber ab der 12. Woche im peripheren Sektor der Kornea geringgradig an (Abb. 23).

4.2.6.3 **Abb. 24:** Übersicht über die Entwicklung der Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. VI



Drei Wochen nach der Radiotherapie war eine vollständige Gefäßregression sowohl an der Kornea des rechten, als auch der des linken Auges festzustellen (Abb. 24).

4.2.7 Patient Nr. VII, SH-Mix, weiblich, 9 Jahre

Das Sehvermögen war zu Therapiebeginn eingeschränkt, innerhalb des Kontrollzeitraumes konnte die Hündin wieder uneingeschränkt sehen.

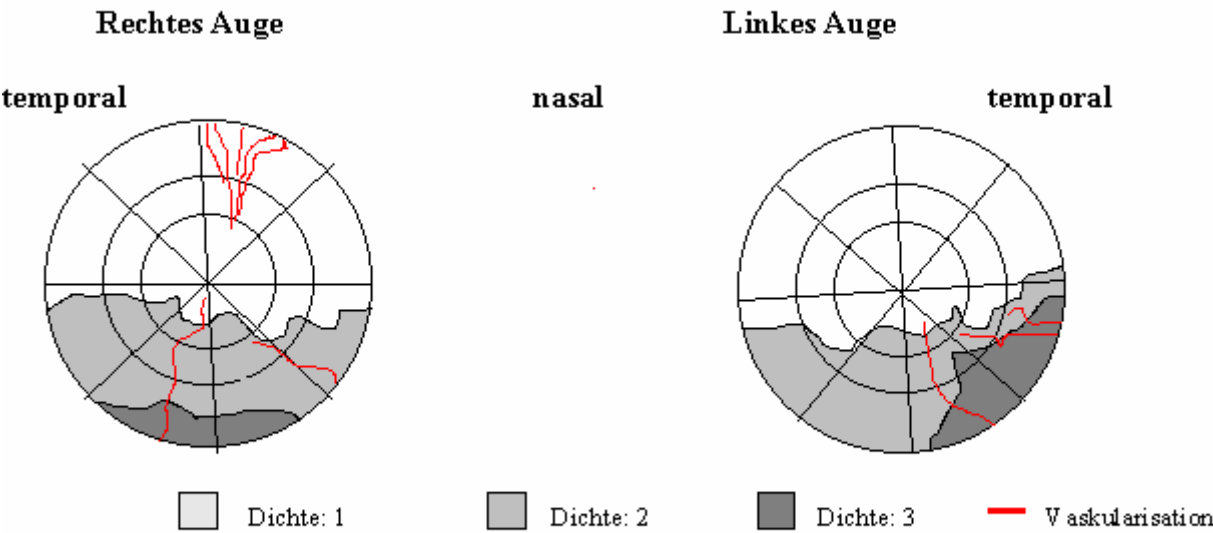
Vor Bestrahlungsbeginn wurde am linken Oberlid ein linsenkerngroßes Chalazion eröffnet, eine Woche nach der Strahlenapplikation war an dieser Lokalisation eine deutliche Entzündungsreaktion zu erkennen, die bis zur dritten Woche abgeklungen war.

Sechs Wochen post radiationem hatte die Hündin eine beidseitige Blepharitis am Oberlid, die komplikationslos abheilte. 16 Wochen nach der Bestrahlung wurde das Tier außerhalb der planmäßigen Verlaufskontrolle aufgrund eines Blepharospasmus, Photophobie, Schmerzhaftigkeit und schleimig-eitrigem Augenausfluss am rechten Auge vorgestellt. Zentral bestand ein Ulcus mit dezenter peripherer Vaskularisation der Kornea. Therapeutisch wurden eine antibiotikahaltige Augensalbe und ein dexpanthenolhaltiges Augengel dreimal täglich über 10 Tage appliziert. Die dexamethasonhaltige Augensalbe, die als medikamentelle Dauertherapie gegeben wurde, mußte zu diesem Zeitpunkt abgesetzt werden und wurde nach vollständiger Reepithelisierung der Hornhaut wieder verabreicht.

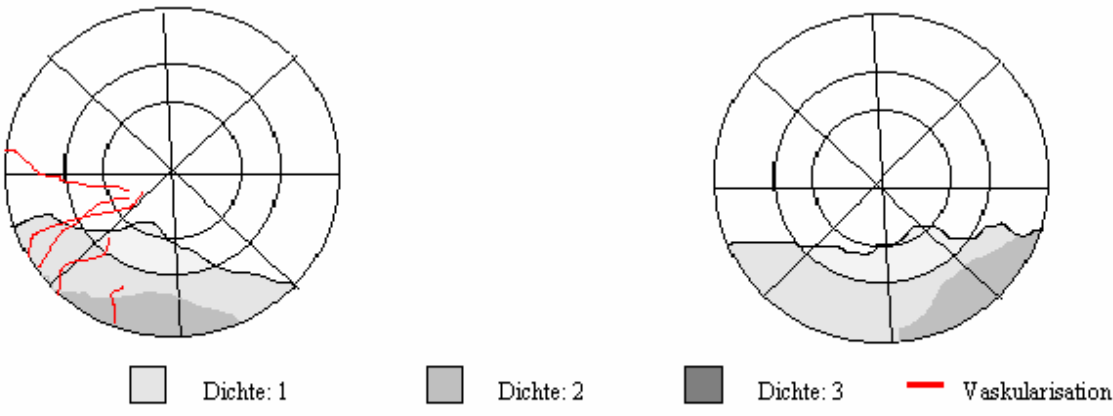
Am Ende der Kontrollzeit zeigte sich zentral eine Hornhautnarbe am rechten Auge.

Abb. 25: Graphische Darstellung der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges zu Therapiebeginn (a) der KSC mit weichen Röntgenstrahlen und 24 Wochen post radiationem (b) bei Patient Nr. VII

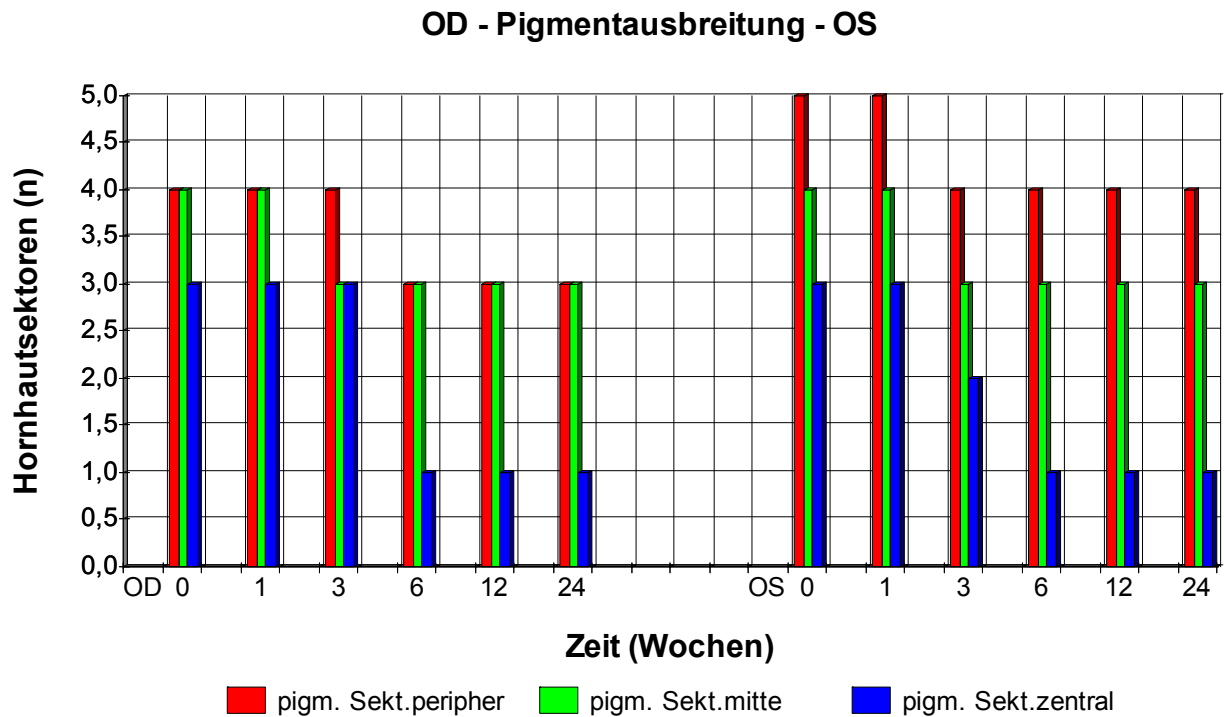
a)



b)



4.2.7.1 **Abb. 26:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentausbreitung der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. VII

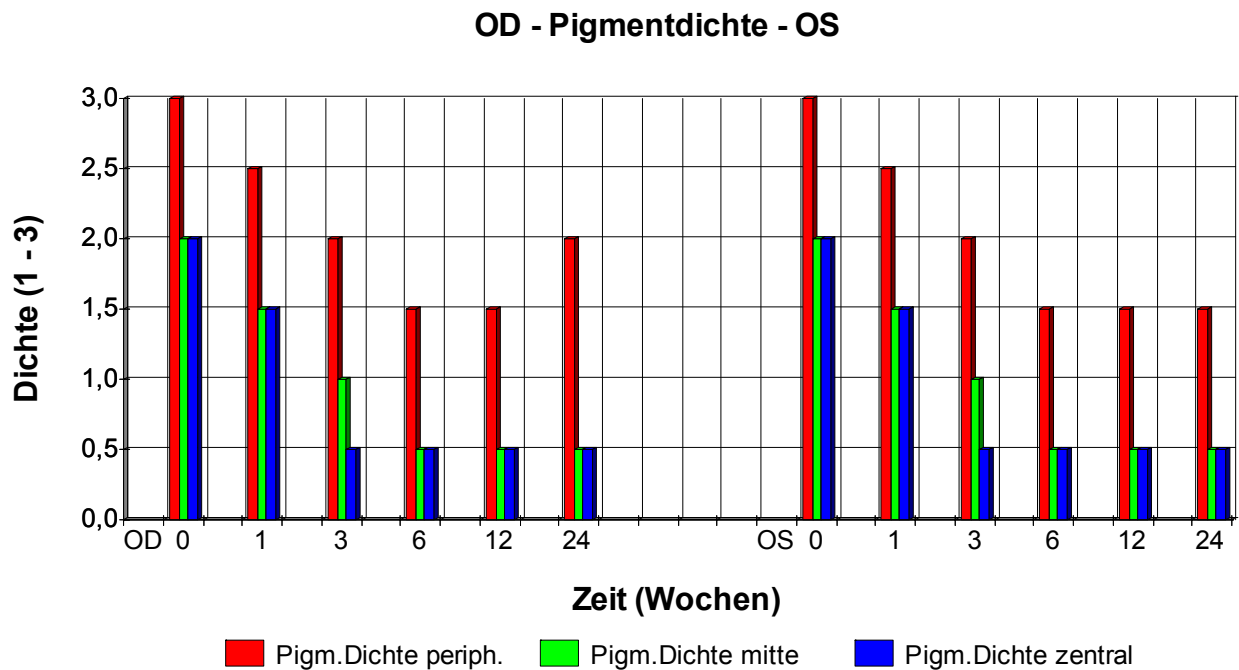


Am rechten Auge nahm die Pigmentausbreitung im peripheren und mittleren Sektor bis zur dritten, beim zentralen Sektor bis zur sechsten Woche ab, danach veränderte sich dieser Parameter nicht mehr.

Am linken Auge erfolgte die Reduzierung der pigmentierten Bereiche parallel zum rechten Auge (Abb. 26).

4.2.7.2

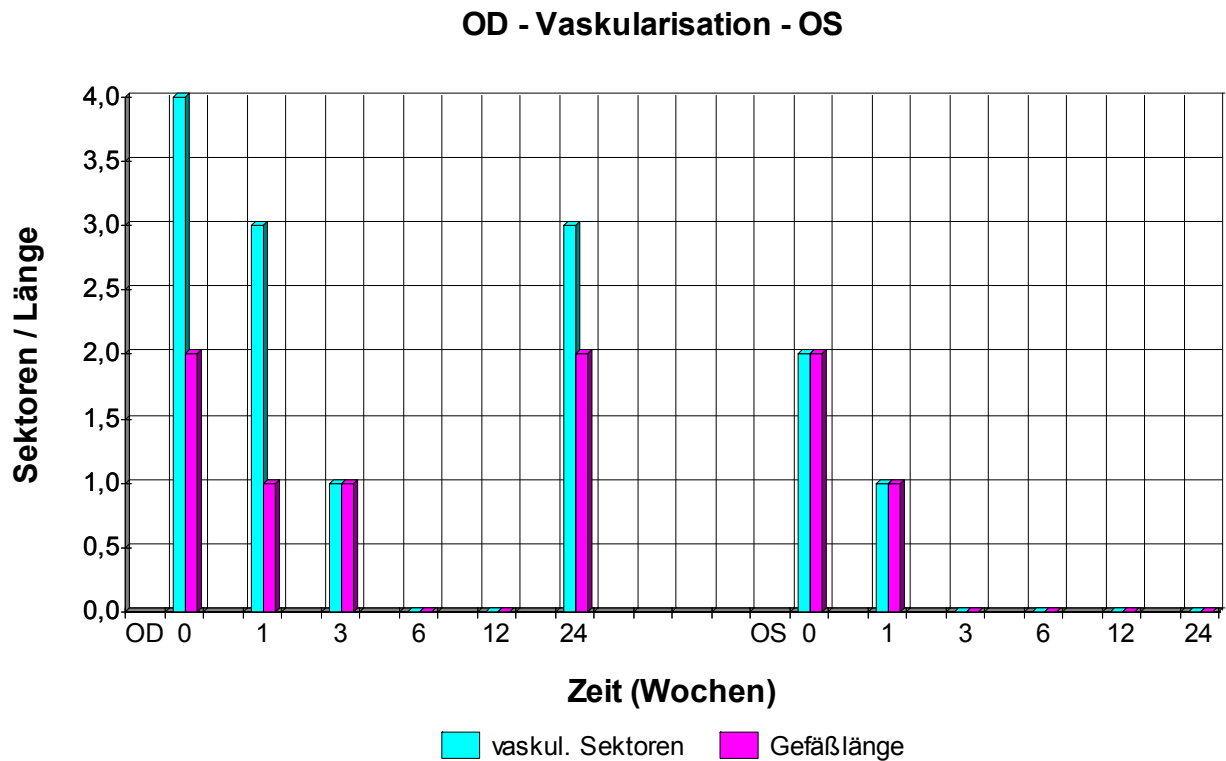
Abb. 27: Übersicht über die Entwicklung der Pigmentdichte der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. VII



Beim rechten Auge konnte eine stetige Verminderung der Dichte bis zur sechsten Woche beobachtet werden, nach 24 Wochen verdichtete sich der periphere Sektor geringgradig. Die Pigmentdichte nahm am linken Auge kontinuierlich in allen Sektoren bis zur sechsten Woche post radiationem ab und zeigte keine Veränderungen innerhalb des weiteren Beobachtungszeitraumes (Abb. 27).

4.2.7.3

Abb. 28: Übersicht über die Entwicklung der Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. VII



Die Kornea des rechten Auges ließ drei Wochen nach der Bestrahlung noch eine dezente Vaskularisation erkennen, nach sechs Wochen war die Hornhaut nicht mit Gefäßen injiziert, nach 24 Wochen konnte eine erneute Gefäßeinsprossung festgestellt werden.

Am linken Auge erfolgte eine vollständige Regression der Gefäße nach drei Wochen (Abb. 28).

4.2.8 Patient Nr. VIII, DSH, männlich, 7 Jahre

Der Visus war vor der Bestrahlung eingeschränkt und innerhalb des Beobachtungszeitraumes wieder vollständig erhalten.

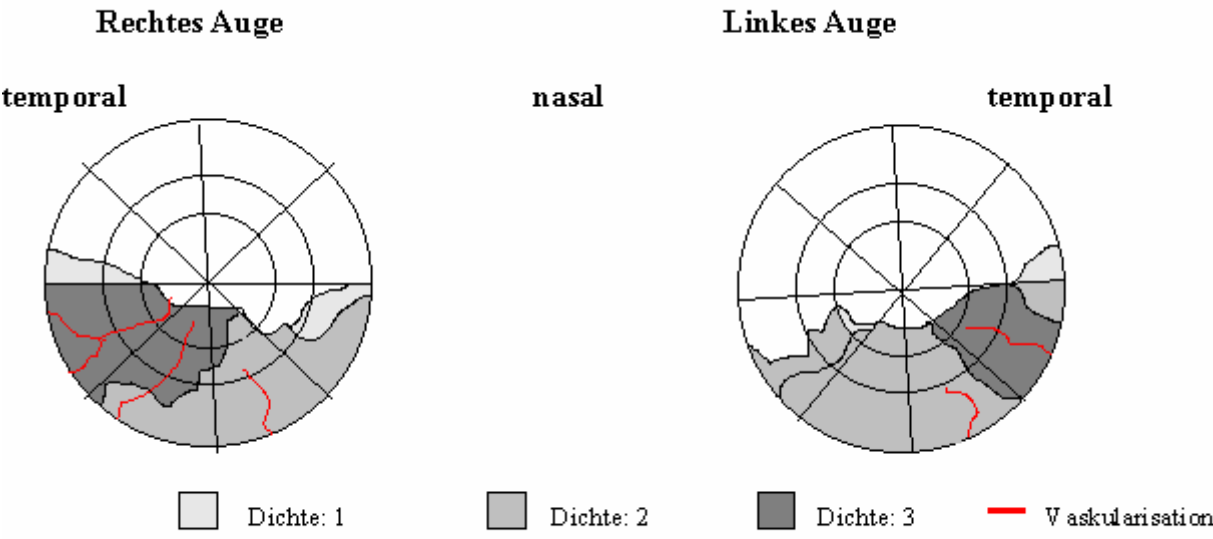
Nach der ersten Strahlenapplikation war an beiden Augen die Konjunktiva stark gerötet und ödematös, ebenso zeigte sich eine mittelgradige Blepharitis an den Oberlidern.

Diese Symptome waren nach einer Woche abgeklungen. Am Anfang der Therapie lag am rechten Auge zentrumsnah eine diffuse Korneadystrophie vor, die im Verlauf etwas stärker wurde, zusätzlich stellte sich auch am linken Auge eine Dystrophie innerhalb der sechs Monate ein.

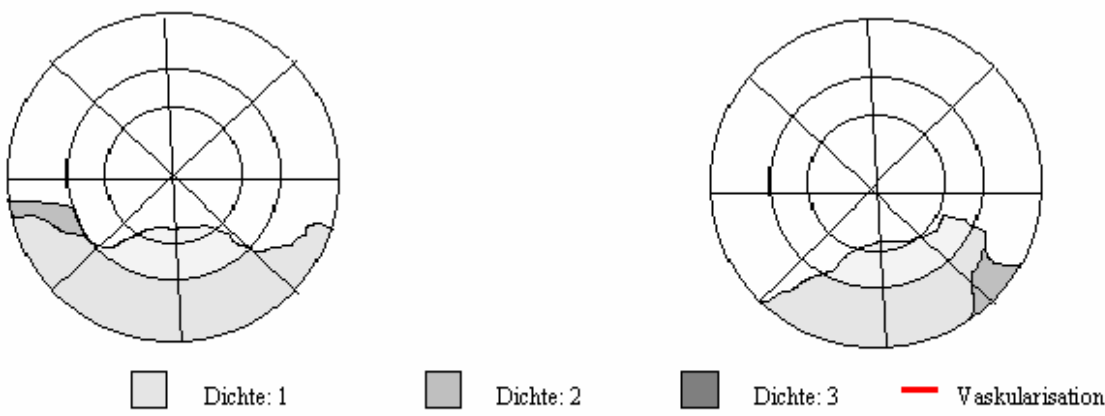
Während der gesamten Zeit konnte eine vermehrte Tränenproduktion beider Augen gemessen werden (STT 25 - 30 mm / min).

Abb. 29: Graphische Darstellung der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges zu Therapiebeginn (a) der KSC mit weichen Röntgenstrahlen und 24 Wochen post radiationem (b) bei Patient Nr. VIII

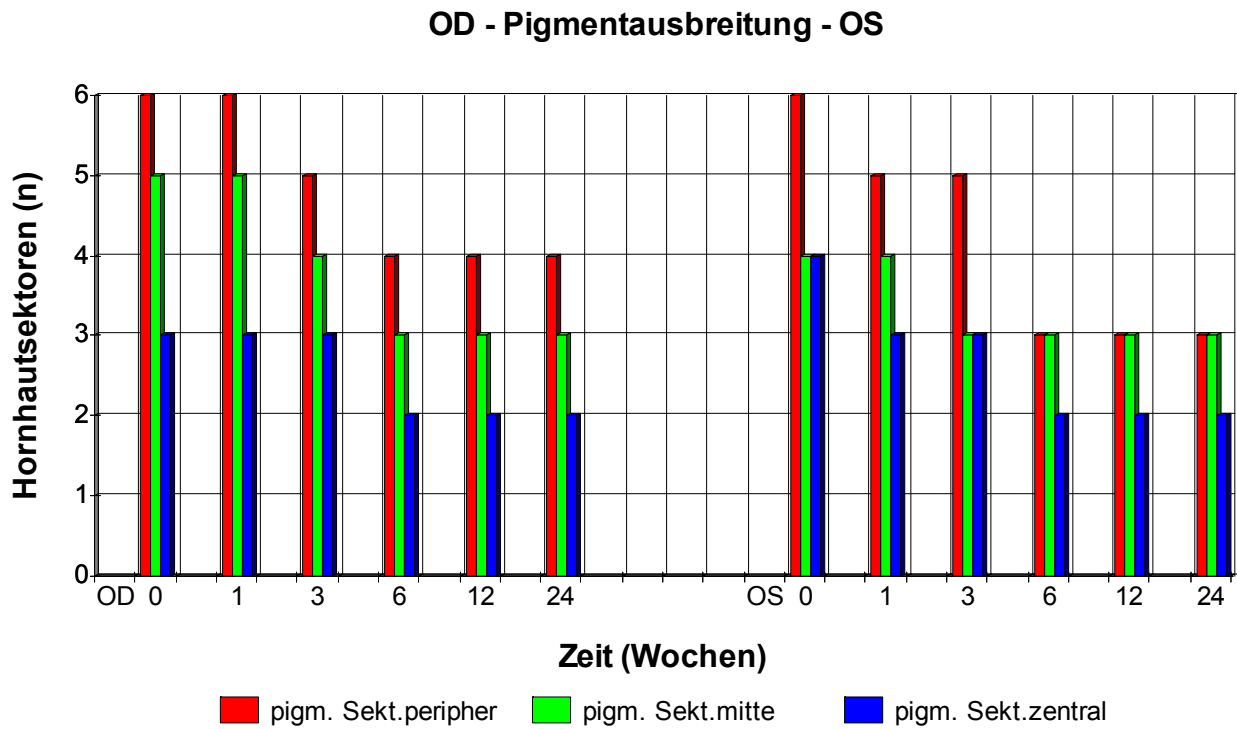
a)



b)



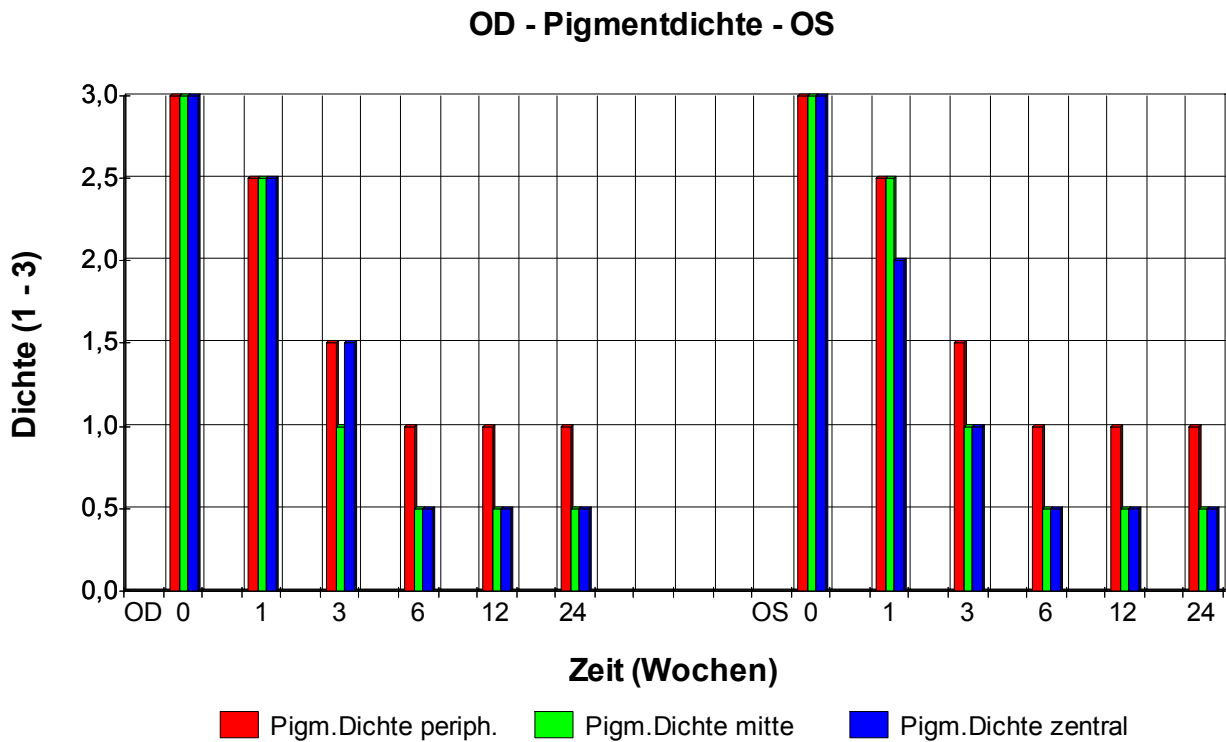
4.2.8.1 **Abb. 30:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentausbreitung der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. VIII



Am rechten Auge fand eine kontinuierliche Pigmentabnahme bis zur sechsten Woche statt und blieb ab diesem Zeitpunkt konstant.

Die Ausbreitung des Pigmentes der linken Kornea reduzierte sich in den mittleren Sektoren in den ersten drei Wochen, in den zentralen und peripheren Sektoren bis zur sechsten Woche, danach blieb in allen Bereichen dieser Parameter unverändert (Abb. 30).

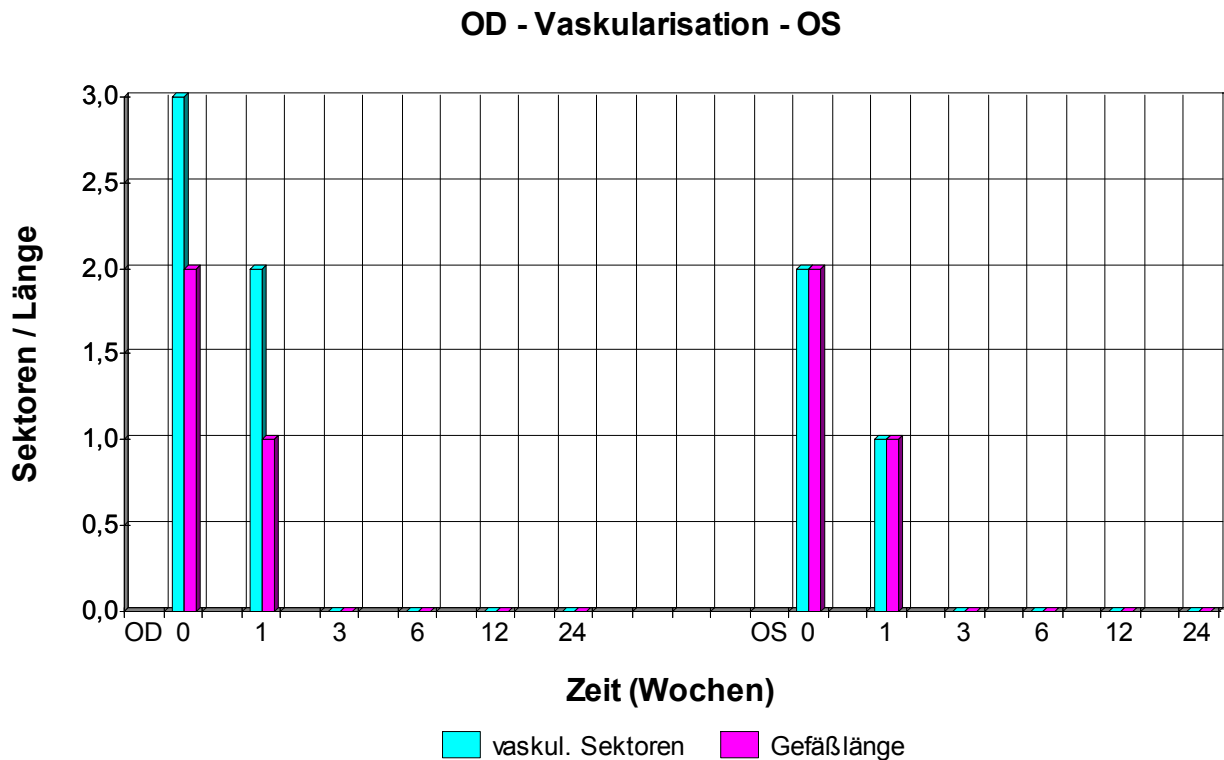
4.2.8.2 **Abb. 31:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentdichte der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. VIII



Die Abnahme der Pigmentdichte erfolgte an beiden Augen kontinuierlich bis zur sechsten Woche in allen Sektoren und zeigte danach keine Veränderung mehr (Abb. 31).

4.2.8.3

Abb. 32: Übersicht über die Entwicklung der Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. VIII



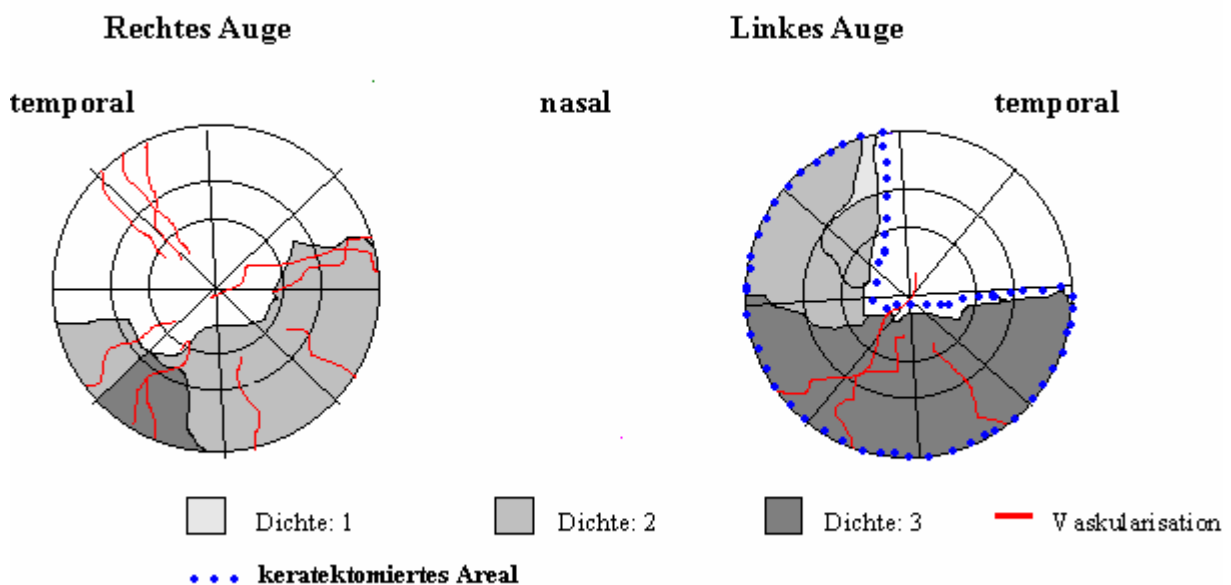
Die Abnahme der vaskularisierten Sektoren und der Gefäßlänge erfolgte am rechten Auge innerhalb der ersten Woche nach der Bestrahlung. Nach drei Wochen war keine Vaskularisation der Kornea vorhanden.

Die Regression der Gefäße der Kornea verlief am linken Auge in paralleler Weise zum rechten Auge (Abb. 32).

4.2.9 Patient Nr. IX, SH-Mix, weiblich, 9 Jahre

Bei diesem Patienten war das Sehvermögen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung hochgradig eingeschränkt. Bis auf einen superioren Quadranten war die linke Kornea komplett pigmentiert. Das linke Auge wurde vor der Bestrahlung im Bereich der pigmentierten Hornhautareale lamellär keratektomiert. Zwei Tage nach der Keratektomie erfolgte die Bestrahlung beider Augen mit einer Gesamtdosis von 30 Gy je Auge.

Abb. 33: Graphische Darstellung des keratektomierten Areal, der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges zum Zeitpunkt der Keratektomie vor der Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen bei Patient Nr. IX

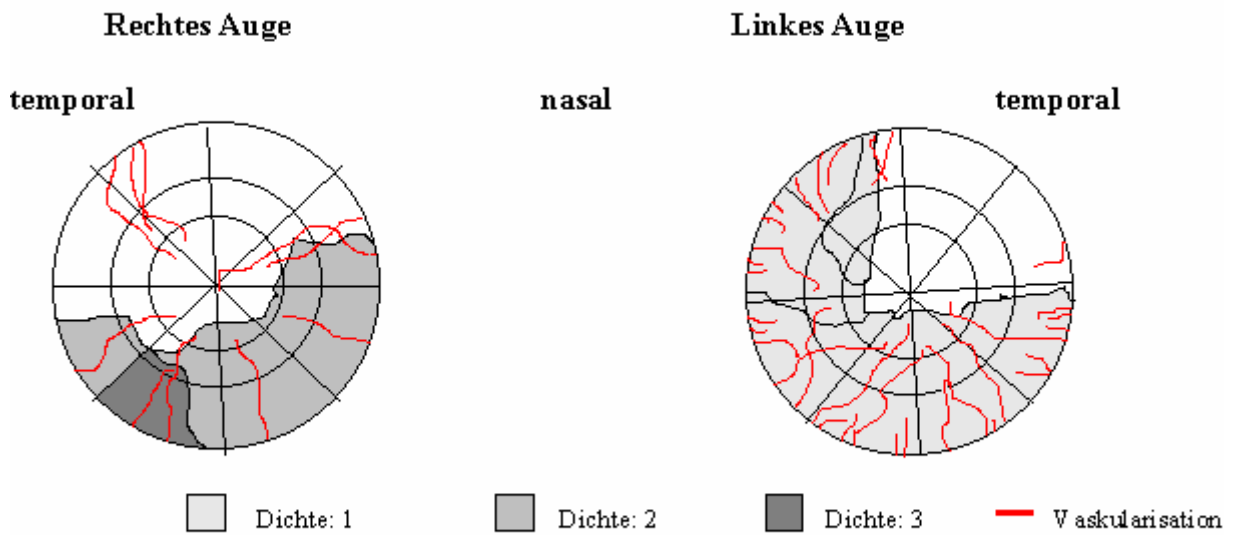


Zwischen der Keratektomie und der ersten Bestrahlung lag ein Blepharospasmus, eine vermehrte Tränenproduktion (STT >30 mm / min), ein diffuses Korneaödem und eine ausgeprägte Vaskularisation am keratektomierten Auge vor. Das keratektomierte Areal färbte sich fluoreszein positiv an. Nach der ersten Bestrahlung zeigte das linke Auge eine Chemosis, Hyperämie der Konjunktiva und ein diffuses Hornhautödem.

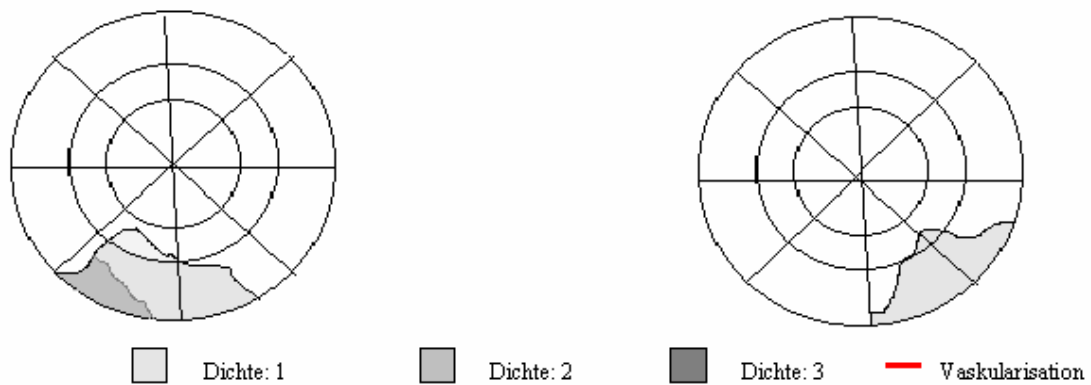
Zum Zeitpunkt der zweiten Bestrahlung war die Kornea bis auf ein linsengroßes fluoreszein positives Areal im inferioren Quadranten auf "5 Uhr" reepithelisiert. Eine Woche nach der Radiotherapie zeigte sich die Hornhaut vollständig reepithelisiert. Das Sehvermögen war in der gesamten Kontrollzeit normal.

Abb. 34: Graphische Darstellung der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges zu Therapiebeginn (a) der KSC mit weichen Röntgenstrahlen und 24 Wochen post radiationem (b) bei Patient Nr. IX

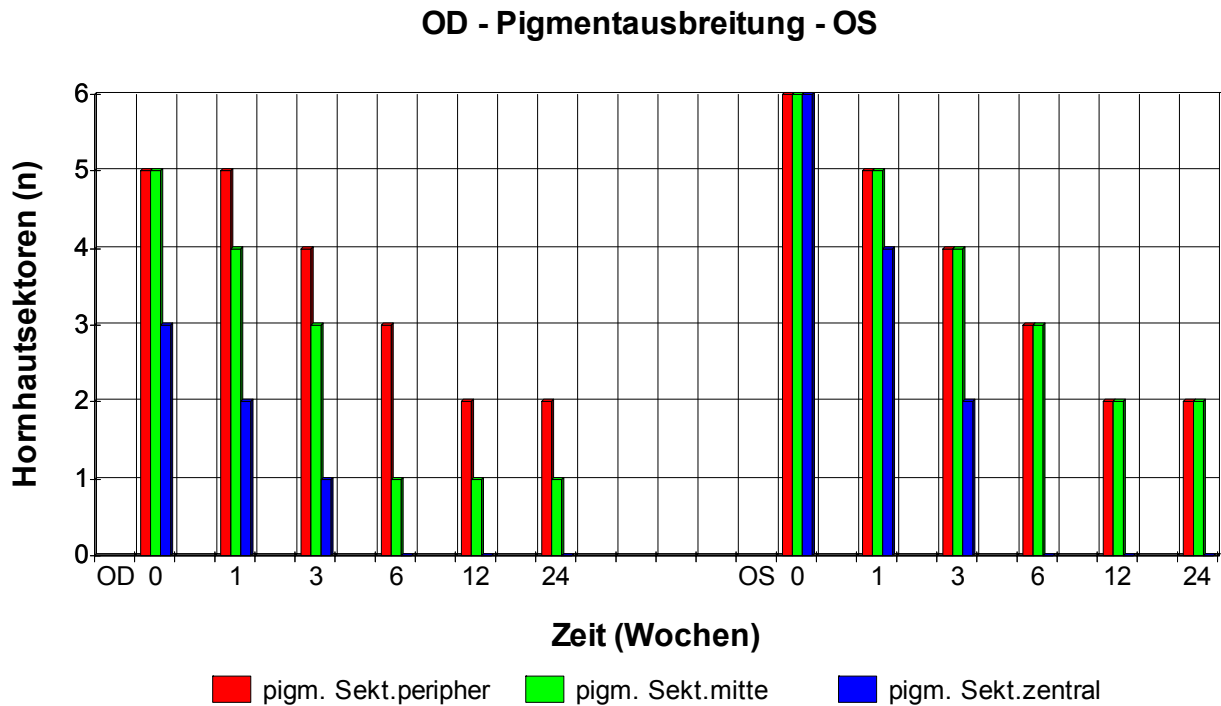
a)



b)



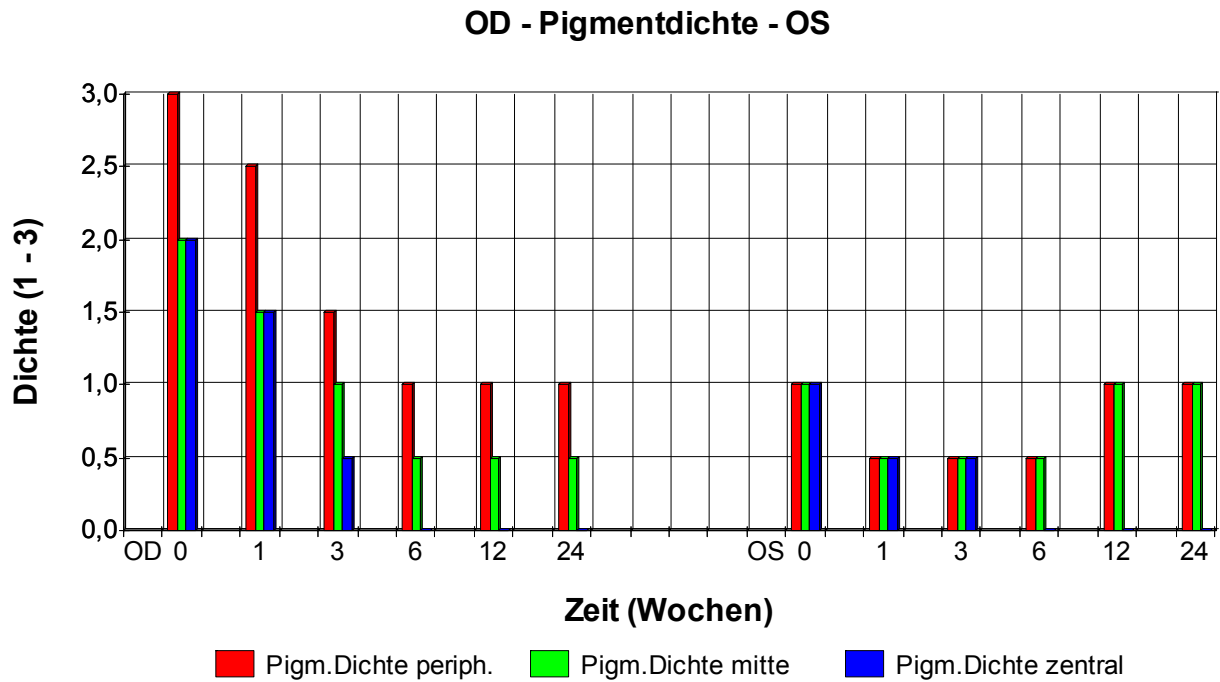
4.2.9.1 **Abb. 35:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentausbreitung der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. IX



Die Pigmentausbreitung des rechten Auges nahm bis zur 12. Woche in den peripheren und mittleren Sektoren ab. Eine zentrale Pigmentierung war nur bis zur dritten Woche vorhanden. Die Pigmentausbreitung des linken Auges reduzierte sich in allen Sektoren bis zur 12. Woche und blieb dann konstant (Abb. 35).

4.2.9.2

Abb. 36: Übersicht über die Entwicklung der Pigmentdichte der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. IX

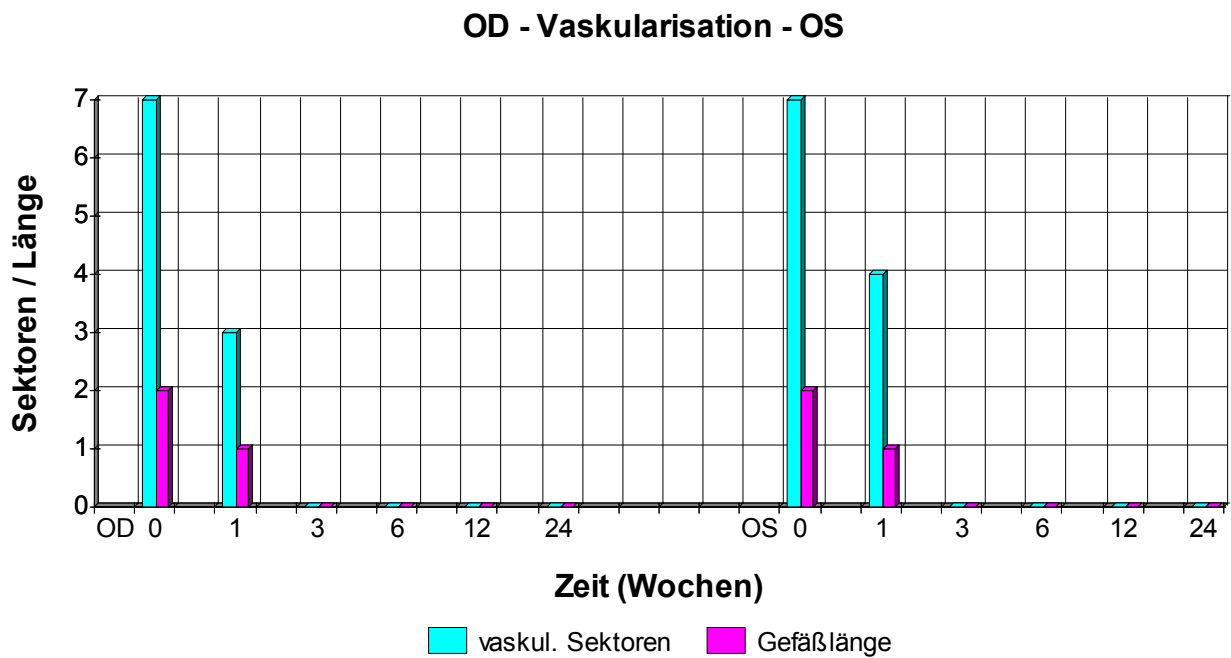


Am rechten Auge erfolgte eine stetige Abnahme der Dichte bis zur sechsten Woche und blieb danach konstant.

Beim linken Auge konnte eine Verminderung der Pigmentdichte eine Woche nach der Bestrahlung beobachtet werden, die Kornea erschien fast transparent bis zur sechsten Woche. Ab der 12. Woche verdichtete sich das Pigment geringgradig (Abb. 36).

4.2.9.3

Abb. 37: Übersicht über die Entwicklung der Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. IX



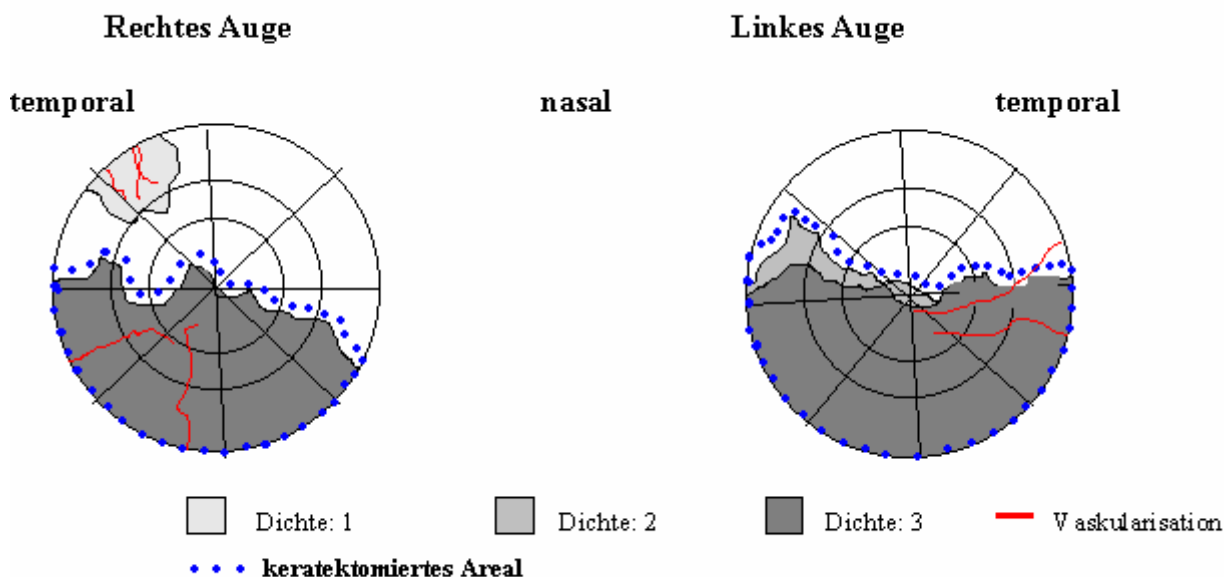
Am rechten und linken Auge erfolgte eine starke Abnahme der vaskularisierten Sektoren in der ersten Woche, ebenso reduzierte sich die Länge der Gefäße. Drei Wochen post radiationem war die Kornea avaskulär.

Im weiteren Beobachtungszeitraum zeigte sich keine erneute Gefäßinjektion (Abb. 37).

4.2.10 Patient Nr. X, SH-Mix, weiblich kastriert, 3 Jahre

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung hatte die Hündin einen hochgradig eingeschränkten Visus, die Kornea beider Augen war so stark pigmentiert, dass vor der Radiotherapie eine lamelläre Keratektomie beidseits durchgeführt wurde. 48 Stunden nach der Operation erfolgte an beiden Augen die Radiotherapie.

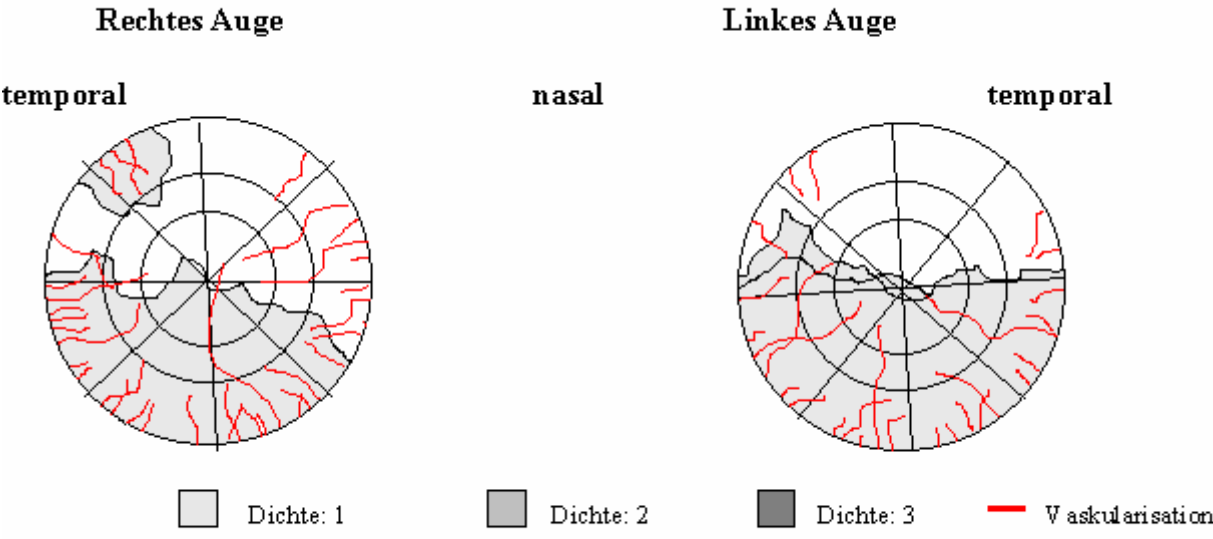
Abb. 38: Graphische Darstellung des keratektomierten Areal, der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges zum Zeitpunkt der Keratektomie vor der Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen bei Patient Nr. X



Postoperativ, vor der ersten Bestrahlung, bestand beidseits ein leichter Blepharospasmus, Photophobie, deutliche konjunktivale Hyperämie und ein ausgeprägtes Korneaödem mit diffuser Gefäßinjektion und vermehrte Tränenproduktion (STT 25 - 30 mm / min). Eine Woche nach der Bestrahlung konnte nur noch ein geringgradiges korneales Ödem und eine leichte Vaskularisation beobachtet werden. Das rechte Auge war vollständig reepithelisiert, am linken Auge bestand im inferioren Quadranten ein 0,5 x 0,5 cm großes fluoreszein positives Areal. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes konnte der Patient uneingeschränkt sehen.

Abb. 39: Graphische Darstellung der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges zu Therapiebeginn (a) der KSC mit weichen Röntgenstrahlen und 24 Wochen post radiationem (b) bei Patient Nr. X

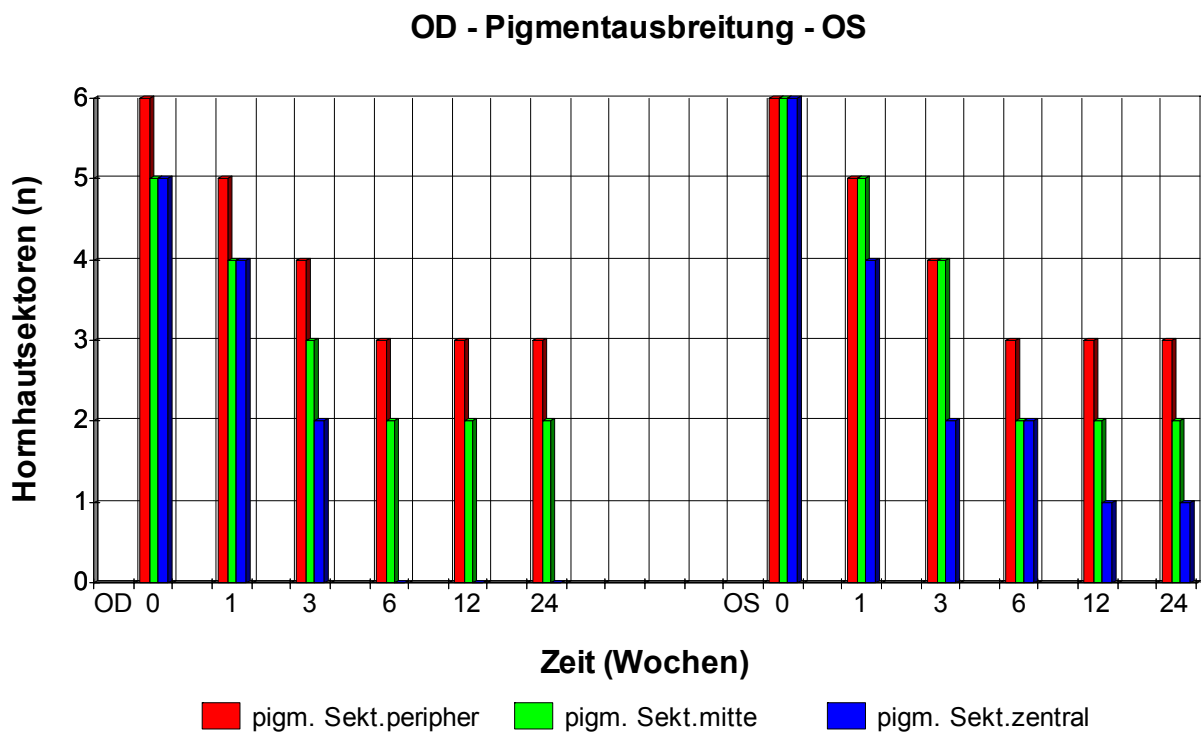
a)



b)



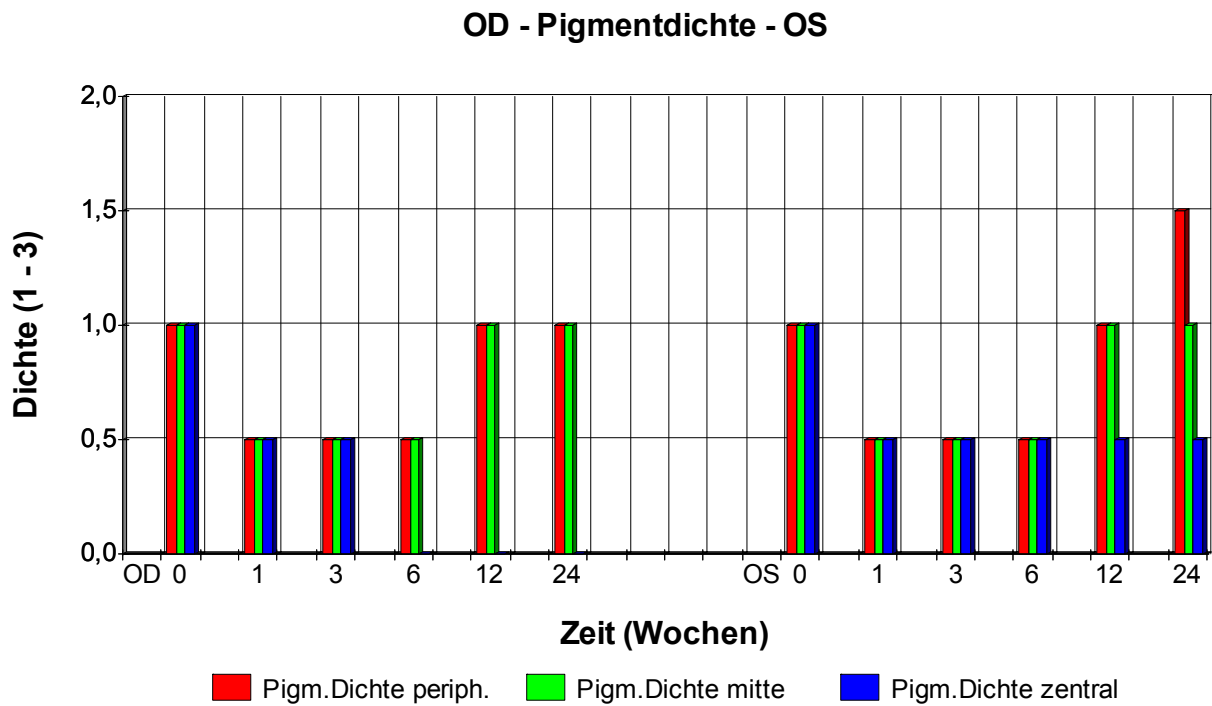
4.2.10.1 Abb. 40: Übersicht über die Entwicklung der Pigmentausbreitung der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. X



Das rechte Auge zeigte eine Verminderung bis zur sechsten Woche in allen Sektoren, danach zeigte die Ausbreitung keine Veränderung mehr.

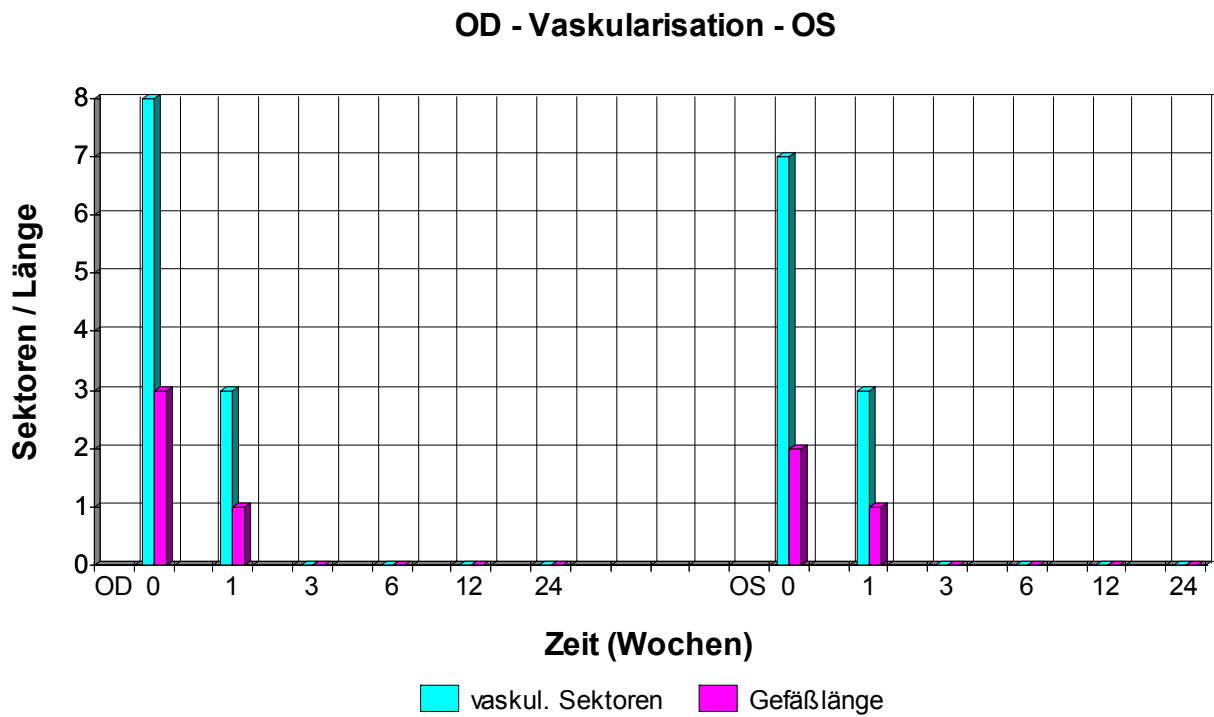
Beim linken Auge nahm die Pigmentausbreitung im zentralen Sektor bis zur 12. Woche, im peripheren und mittleren Sektor bis zur sechsten Woche ab und blieb dann unverändert (Abb. 40).

4.2.10.2 Abb. 41: Übersicht über die Entwicklung der Pigmentdichte der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. X



Die Pigmentdichte des rechten und linken Auges reduzierte sich nach einer Woche in allen Sektoren und blieb bis zur sechsten Woche konstant, die Kornea wirkte in diesem Zeitraum fast transparent. Ab der 12. Woche wurde etwas mehr Pigment eingelagert (Abb. 41).

4.2.10.3 **Abb. 42:** Übersicht über die Entwicklung der Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. X

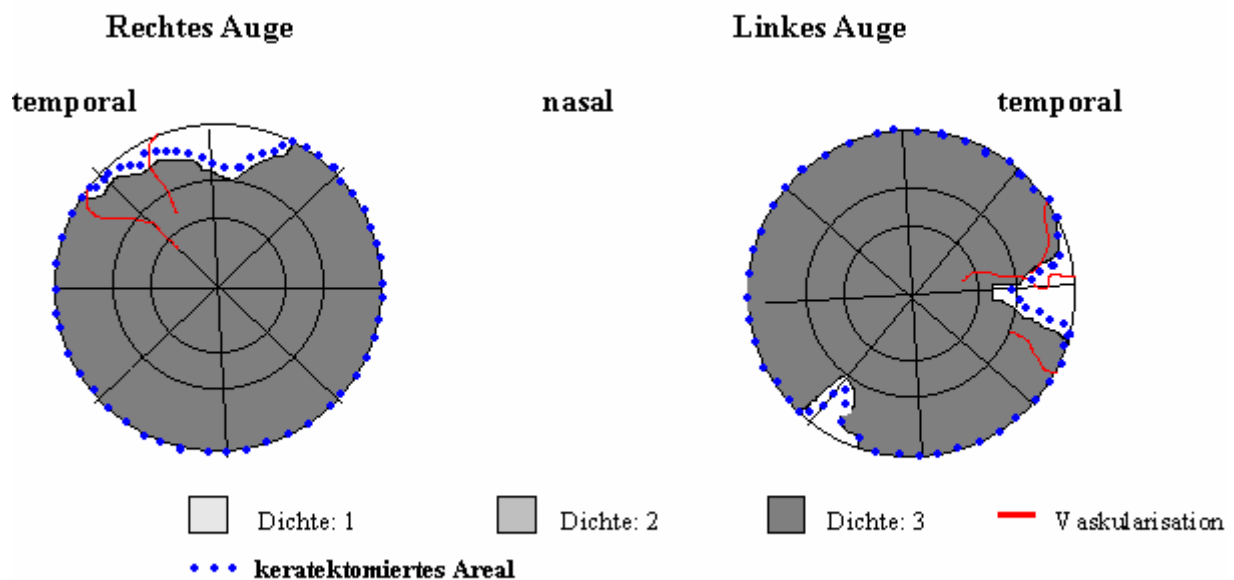


In beiden Augen reduzierte sich die Vaskularisation sowohl in der Anzahl der Sektoren als auch in der Gefäßlänge bis zur ersten Woche. Nach drei Wochen wurde keine Gefäßinjektion festgestellt (Abb. 42).

4.2.11 Patient Nr. XI, DSH, weiblich, 5 Jahre

Die Schäferhündin hatte aufgrund ihrer beidseits fast vollständig pigmentierten Kornea keinen Visus. Vor der Bestrahlung wurde die Pigmentierung sowohl des rechten als auch des linken Auges lamellär abgetragen. 48 Stunden nach der bilateralen Keratektomie wurde die Kornea bestrahlt.

Abb. 43: Graphische Darstellung des keratektomierten Areal, der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges zum Zeitpunkt der Keratektomie vor der Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen bei Patient Nr. XI

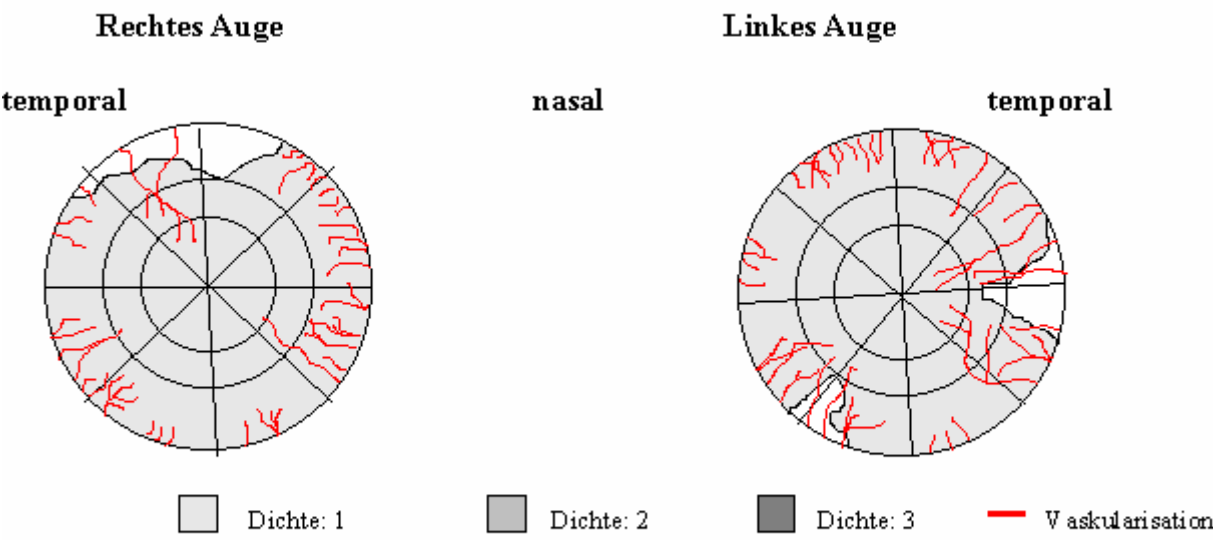


Zwischen der Keratektomie und der ersten Bestrahlung zeigten beide Augen ein diffuses Korneaödem und eine deutliche Vaskularisation der Hornhaut mit einem limbalen Gefäßsaum. Das keratektomierte Areal war zu diesem Zeitpunkt fluoreszein positiv.

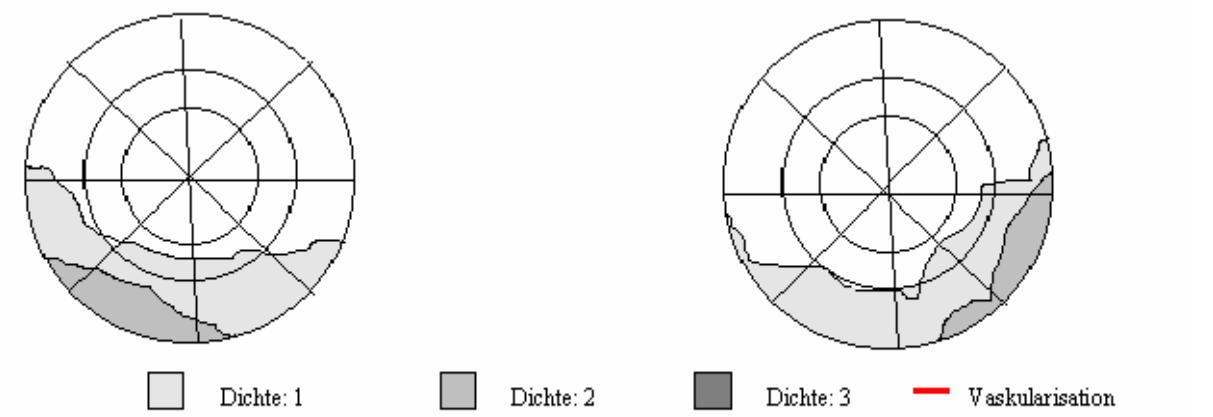
Blepharospasmus und Photophobie waren nach einer Woche mild ausgeprägt, drei Wochen nach der Radiotherapie zeigten sich diesbezüglich keine Symptome mehr. Die Kornea war beidseits vollständig reepithelisiert.

Abb. 44: Graphische Darstellung der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges zu Therapiebeginn (a) der KSC mit weichen Röntgenstrahlen und 24 Wochen post radiationem (b) bei Patient Nr. XI

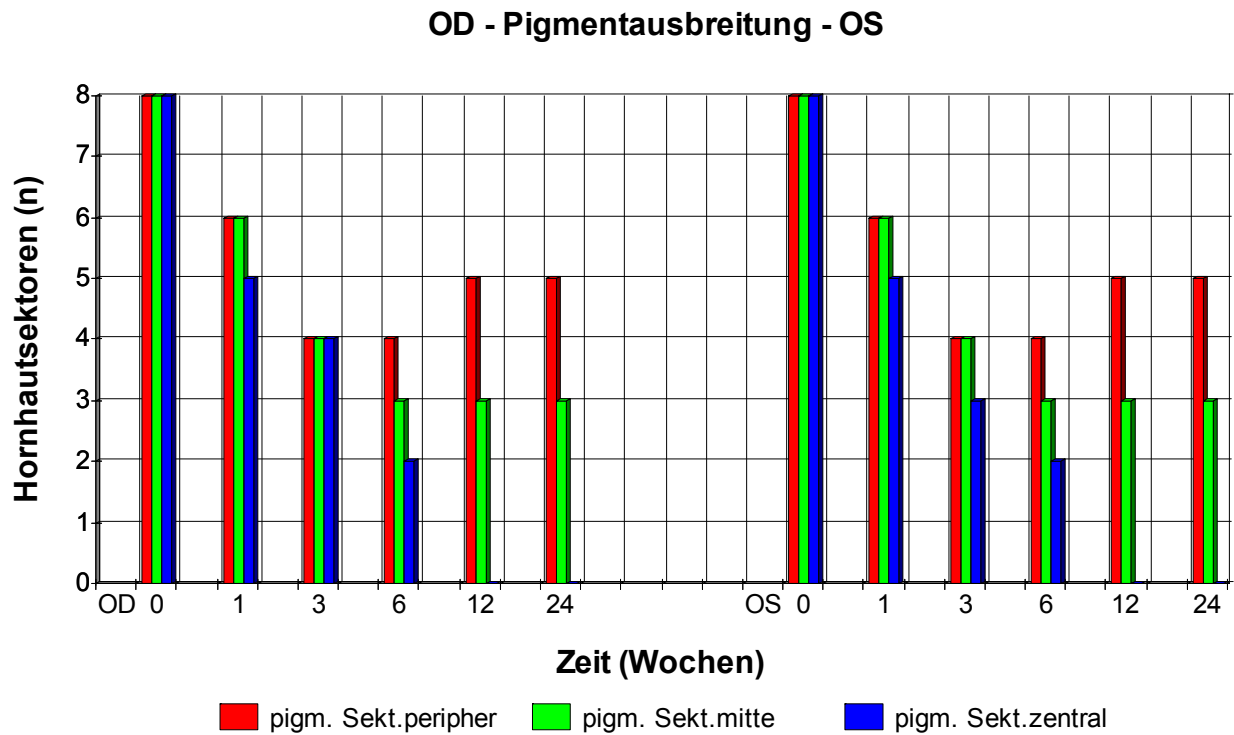
a)



b)



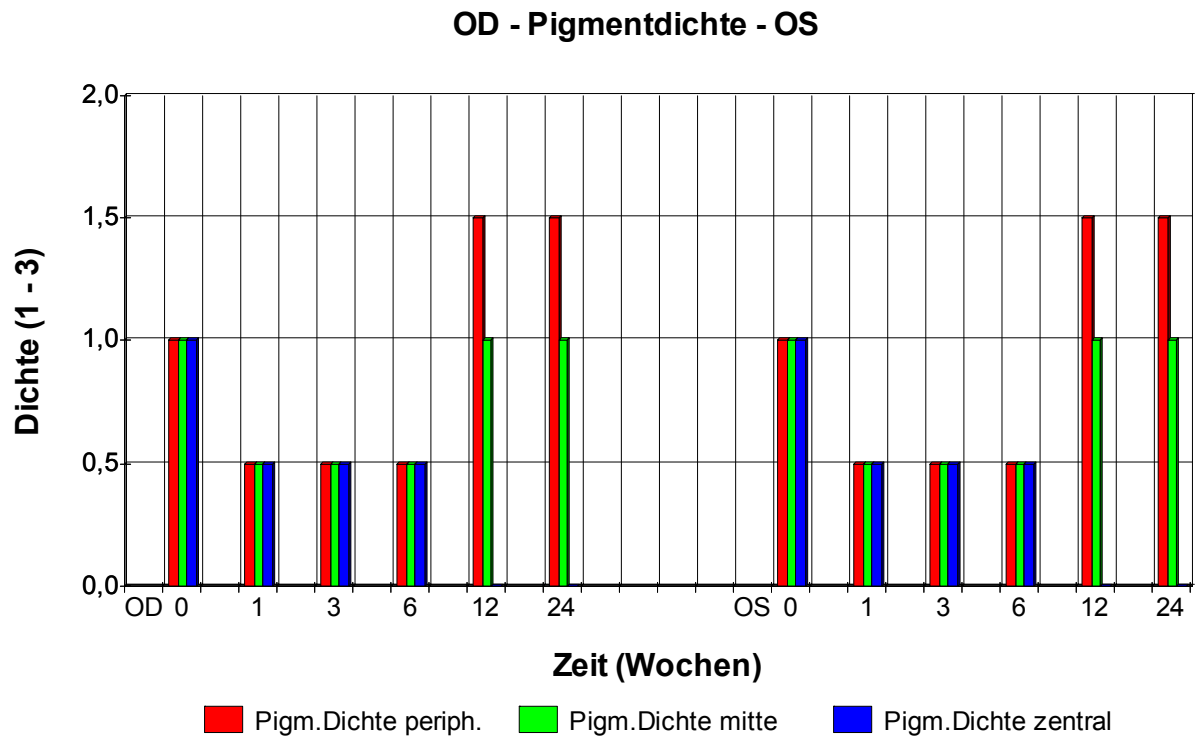
4.2.11.1 **Abb. 45:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentausbreitung der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. XI



Die Pigmentausbreitung nahm stetig an beiden Augen bis zur sechsten Woche ab.

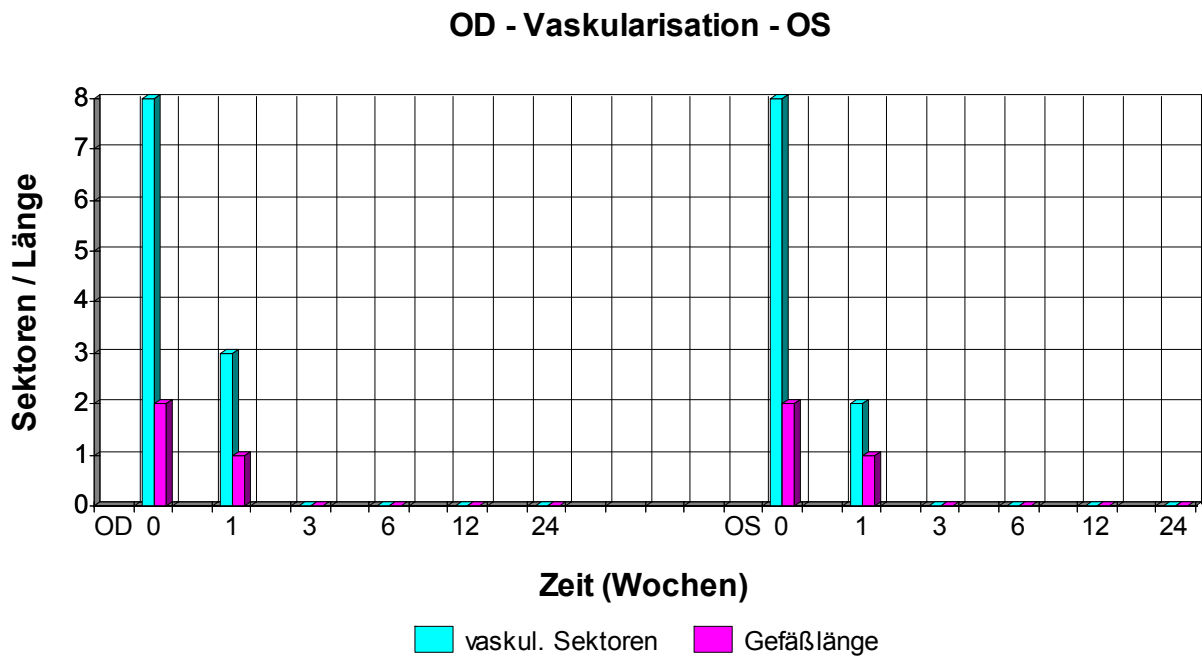
Ab der 12. Woche war kein Pigment mehr in den zentralen Sektoren, in den peripheren Sektoren nahm die Ausbreitung dezent zu, während sie in den mittleren Sektoren konstant blieb (Abb. 45).

4.2.11.2 **Abb. 46:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentdichte der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. XI



Sowohl beim rechten als auch beim linken Auge reduzierte sich die Pigmentdichte nach einer Woche in allen Sektoren. Ab der 12. Woche verdichtete sich der periphere und mittlere Sektor der Kornea in geringem Maße (Abb. 46).

4.2.11.3 **Abb. 47:** Übersicht über die Entwicklung der Vaskularisation der Hornhaut des rechten und linken Auges nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patient Nr. XI



Bei beiden Augen gingen die Anzahl der vaskularisierten Sektoren und die Gefäßlänge nach einer Woche stark zurück. Nach drei Wochen zeigte sich eine avaskuläre Kornea an beiden Augen. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes fand keine erneute Vaskularisation statt (Abb. 47).

4.3 Gesamtergebnisse der Patienten

Durch die Zusammenfassung der Einzelergebnisse verschiedener Parameter zu einem Gesamtergebnis wird der direkte Vergleich der Patienten miteinander möglich.

Die Diagramme stellen die Entwicklung der jeweiligen Parameter am linken und am rechten Auge im Beobachtungszeitraum dar.

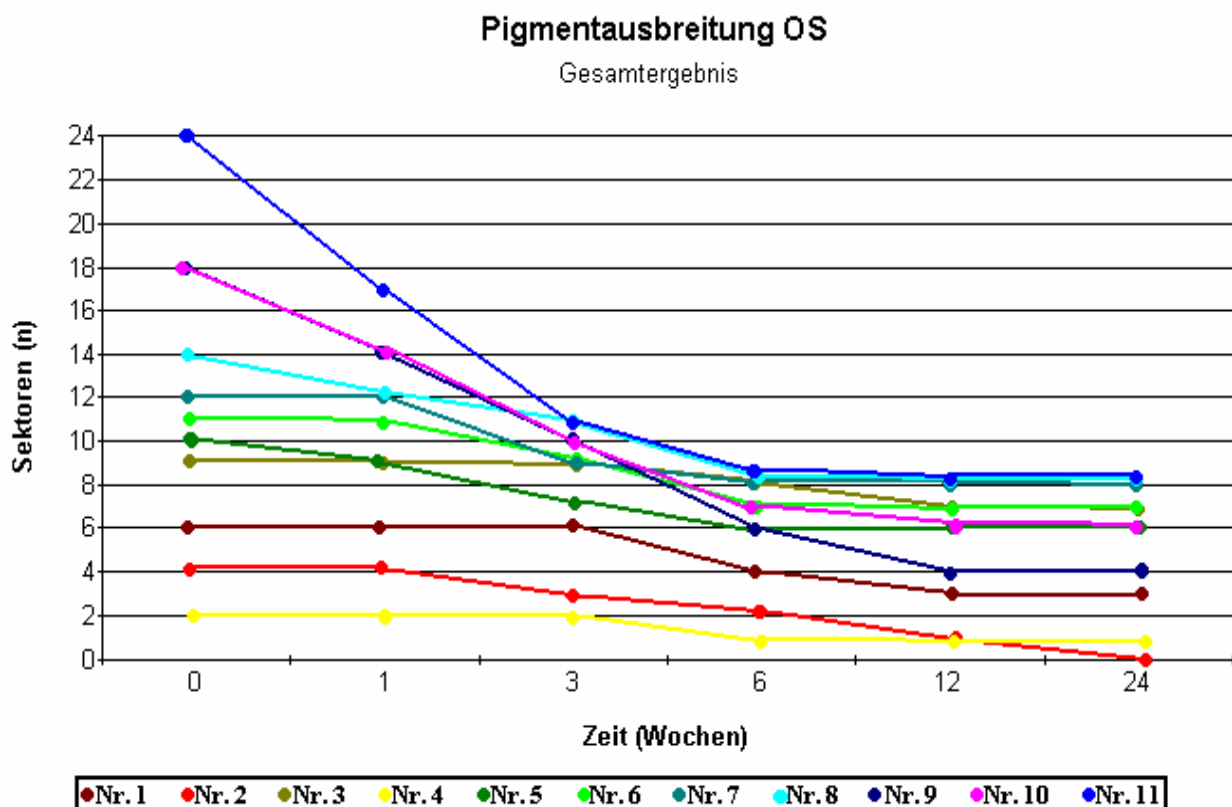
Die quantitative Auswertung wird durch eine Unterteilung der acht Hornhautsektoren in einen peripheren, mittleren und zentralen Bereich verbessert; somit entstehen 24 Sektoren, durch deren Gleichsetzung die flächenmäßig kleineren zentralen Sektoren mehr gewichtet werden, da sie eine größere klinische Bedeutung für das Sehvermögen haben.

Die Auswertung der Parameter bezieht sich also auf eine Gesamtzahl von 24 Sektoren.

Zusammenfassend wird die Entwicklung der kornealen Veränderungen von 22 Augen beurteilt (11 linke Augen und 11 rechte Augen).

4.3.1 Die Pigmentausbreitung der bestrahlten Augen

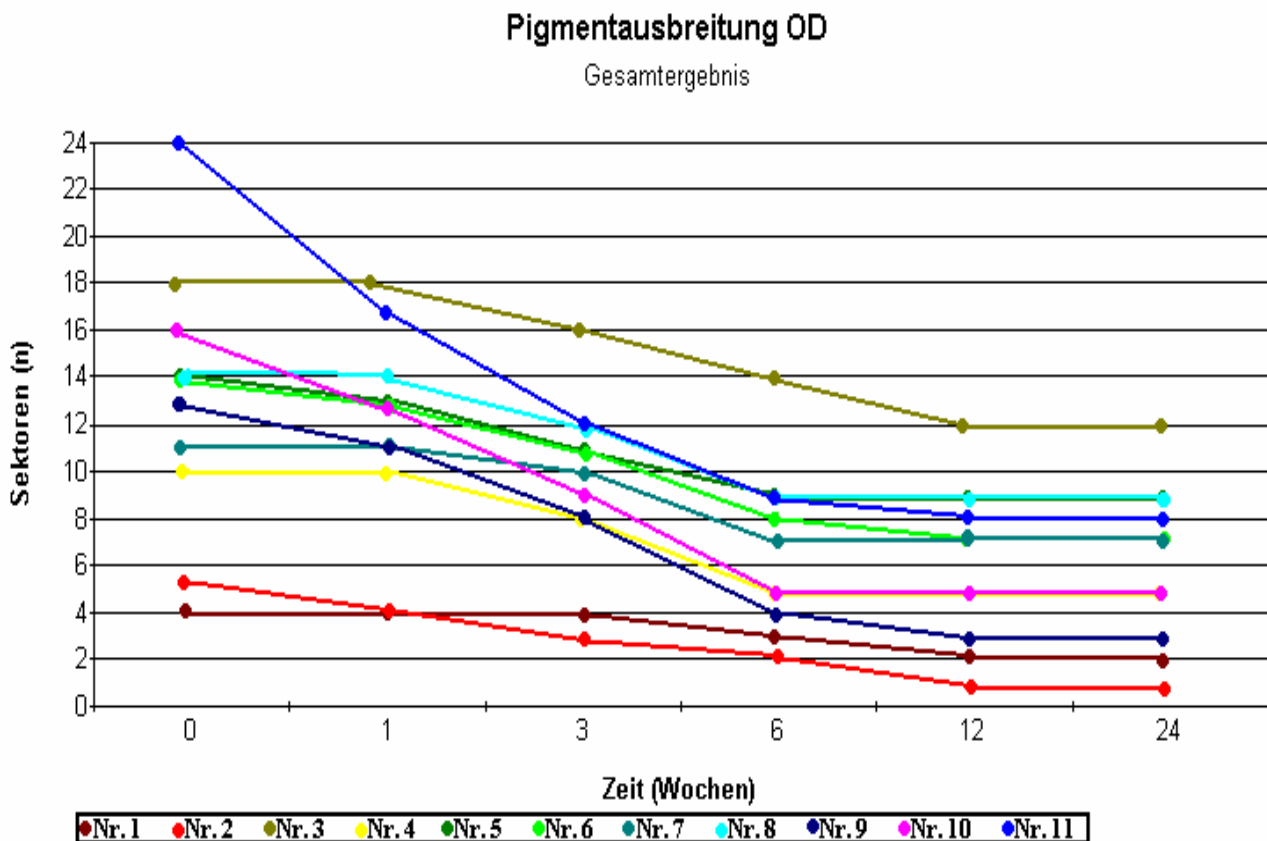
4.3.1.1 **Abb. 48:** Übersicht über die Entwicklung der Pigmentausbreitung der Hornhaut der linken Augen nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei den Patienten Nr. I bis Nr. XI



Nr.1 = Patient Nr. I; Nr.2 = Patient Nr. II; Nr.3 = Patient Nr. III; Nr.4 = Patient Nr. IV; Nr.5 = Patient Nr. V;
Nr.6 = Patient Nr. VI; Nr.7 = Patient Nr. VII; Nr.8 = Patient Nr. VIII; Nr.9 = Patient Nr. IX; Nr.10 = Patient Nr. X;
Nr.11 = Patient Nr. XI

Bei einem Patienten nahm die Pigmentausbreitung kontinuierlich bis 24 Wochen nach der Bestrahlung ab. 5/11 Patienten zeigten eine Pigmentabnahme bis zur sechsten Woche, danach blieb die Anzahl der pigmentierten Sektoren unverändert. Bis zur 12. Woche erfolgte eine Abnahme der Ausbreitung bei 5/11 Patienten, bei diesen Patienten änderte sich der erreichte Wert ab der 12. Woche nicht mehr innerhalb des Beobachtungszeitraumes (Abb. 48).

4.3.1.2 Abb. 49: Übersicht über die Entwicklung der Pigmentausbreitung der Hornhaut der rechten Augen nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei den Patienten Nr. I bis Nr. XI



Nr.1 = Patient Nr. I; Nr.2 = Patient Nr. II; Nr.3 = Patient Nr. III; Nr.4 = Patient Nr. IV; Nr.5 = Patient Nr. V;
 Nr.6 = Patient Nr. VI; Nr.7 = Patient Nr. VII; Nr.8 = Patient Nr. VIII; Nr.9 = Patient Nr. IX; Nr.10 = Patient Nr. X;
 Nr.11 = Patient Nr. XI

Bei 5/11 Augen reduzierte sich die Pigmentausbreitung stetig bis zur sechsten Woche, danach konnte weder eine Zunahme noch eine weitere Abnahme des Pigmentes beobachtet werden. Eine kontinuierliche Abnahme bis zur 12. Woche konnte bei 6/11 Augen gesehen werden, innerhalb des weiteren Kontrollzeitraumes stagnierte die Entwicklung des Parameters bei diesen Patienten (Abb. 49).

Tabelle 7: Übersicht über die Veränderung der Pigmentausbreitung der Hornhaut nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bezogen auf die Anzahl der behandelten Augen der Patienten Nr. I bis Nr. XI

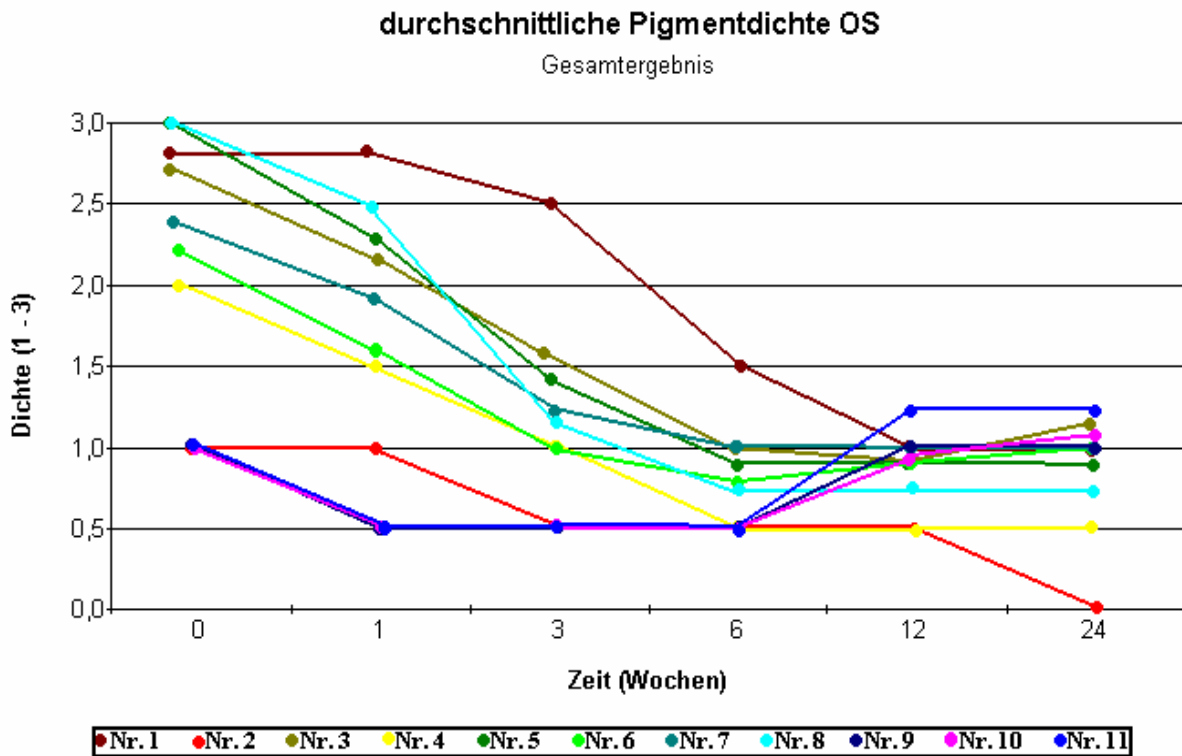
Abnahme des Pigmentes:	Anzahl der linken Augen von n=11	Anzahl der rechten Augen von n=11	Anzahl der Augen gesamt von n=22
bis zur 6. Woche	5	5	10
bis zur 12. Woche	5	6	11
bis zur 24. Woche	1	0	1
Pigmentausbreitung unverändert:			
ab der 6. Woche	5	5	10
ab der 12. Woche	5	6	11

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht der Abnahme des Pigmentes bis zur sechsten Woche bei 10/22 Augen, bis zur 12. Woche bei 11/22 Augen und bis zur 24. Woche bei 1/22 Augen. Bei 10/22 Augen blieb die Pigmentausbreitung ab der sechsten Woche und bei 11/22 Augen ab der 12. Woche konstant.

4.3.2 Die durchschnittliche Pigmentdichte der bestrahlten Augen

Die durchschnittliche Pigmentdichte bezieht sich auf die Gesamtheit der pigmentierten Hornhautsektoren. Sie errechnet sich durch die Multiplikation der Sektoren mit der jeweiligen Pigmentdichte, dividiert durch die Gesamtzahl der pigmentierten Sektoren.

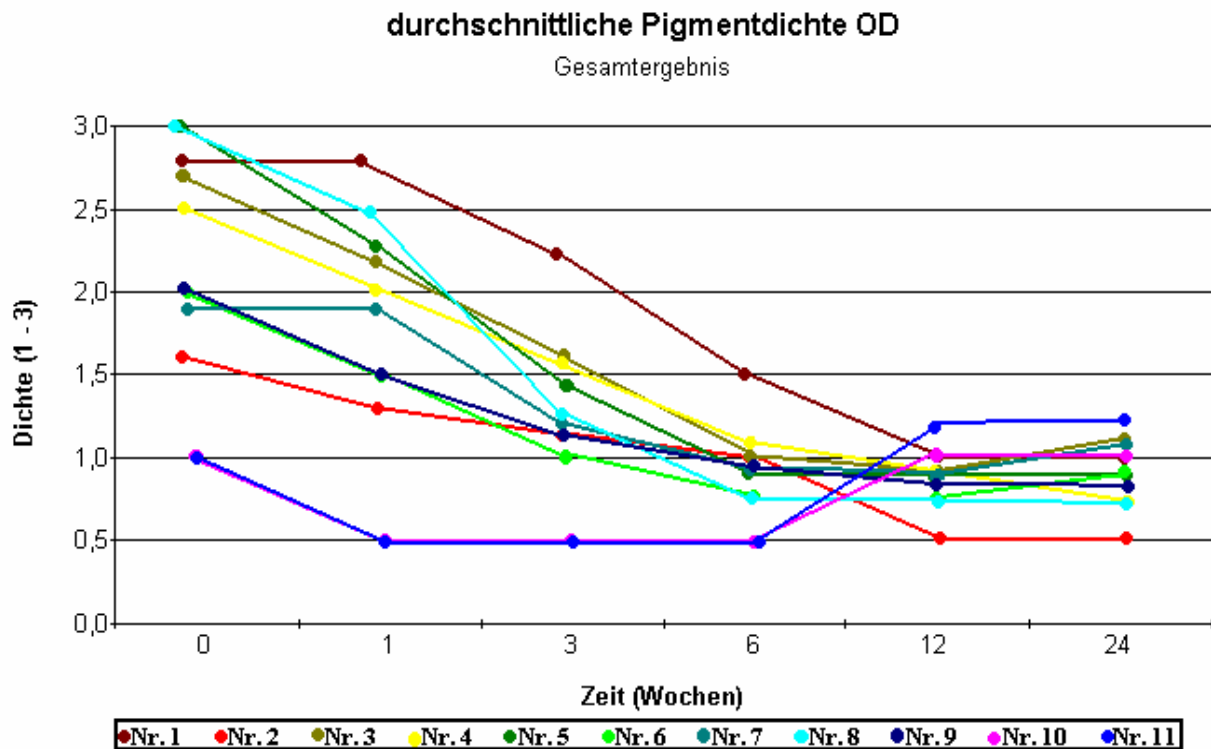
4.3.2.1 Abb. 50: Übersicht über die Entwicklung der durchschnittlichen Pigmentdichte der Hornhaut der linken Augen nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei den Patienten Nr. I bis Nr. XI



Nr.1 = Patient Nr. I; Nr.2 = Patient Nr. II; Nr.3 = Patient Nr. III; Nr.4 = Patient Nr. IV; Nr.5 = Patient Nr. V; Nr.6 = Patient Nr. VI; Nr.7 = Patient Nr. VII; Nr.8 = Patient Nr. VIII; Nr.9 = Patient Nr. IX; Nr.10 = Patient Nr. X; Nr.11 = Patient Nr. XI

Bei 8/11 Augen verringerte sich die Pigmentdichte stetig innerhalb der ersten sechs Wochen, von diesen acht Patienten zeigten vier keine weitere Veränderung ab der sechsten Woche, bei den anderen vier Augen verdichtete sich das Pigment während der folgenden 18 Wochen. Alle keratektomierten Augen zeigten eine geringe Pigmentverdichtung am Ende des Beobachtungszeitraumes in der Peripherie der Hornhaut, der Visus hatte sich dennoch deutlich verbessert. Bei 2/11 Augen konnte eine Abnahme der Pigmentierung bis zur 12. Woche gesehen werden, ein Auge stagnierte in der Entwicklung, das zweite zeigte eine dezente Zunahme der Pigmenteinlagerung ab der 12. Woche. Bei 1/11 Augen reduzierte sich das Pigment kontinuierlich bis zur 24. Woche (Abb. 50).

4.3.2.2 **Abb. 51:** Übersicht über die Entwicklung der durchschnittlichen Pigmentdichte der Hornhaut der rechten Augen nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei den Patienten Nr. I bis Nr. XI



Nr.1 = Patient Nr. I; Nr.2 = Patient Nr. II; Nr.3 = Patient Nr. III; Nr.4 = Patient Nr. IV; Nr.5 = Patient Nr. V;
Nr.6 = Patient Nr. VI; Nr.7 = Patient Nr. VII; Nr.8 = Patient Nr. VIII; Nr.9 = Patient Nr. IX; Nr.10 = Patient Nr. X; Nr.11 = Patient Nr. XI

Am rechten bestrahlten Auge zeigte 1/11 Augen eine kontinuierliche Abnahme der Dichte bis zur 24. Woche. Bei 2/11 Augen erfolgte eine Verminderung der Dichte bis zur sechsten Woche, danach veränderte sich die Pigmenteinlagerung nicht weiter. Eine Abnahme der Pigmentdichte bis zur 12. Woche wurde bei 6/11 Augen beobachtet. Von diesen blieben drei Augen bis zum Ende unverändert, bei den anderen drei Patienten fand eine Zunahme der Pigmentdichte ab der 12. Woche statt. Bei 2/11 Augen reduzierte sich die Dichte in der ersten Woche, die Entwicklung stagnierte dann bis zur sechsten Woche, ab diesem Zeitpunkt zeigte sich bei den weiteren Kontrollen eine leichte Zunahme der Pigmentierung über den Ausgangswert hinaus, allerdings war das Pigment so licht, daß keine Visusbeeinträchtigung vorlag (Abb. 51).

Tabelle 8: Übersicht über die Veränderung der durchschnittlichen Pigmentdichte der Hornhaut nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bezogen auf die Anzahl der behandelten Augen der Patienten Nr. I bis Nr. XI

Abnahme der Pigmentdichte:	Anzahl der linken Augen von n = 11	Anzahl der rechten Augen von n = 11	Anzahl der Augen gesamt von n = 22
bis zur 1. Woche	0	2	2
bis zur 6. Woche	8	2	10
bis zur 12. Woche	2	6	8
bis zur 24. Woche	1	1	2
Pigmentdichte unverändert:			
ab der 6. Woche	4	2	6
ab der 12. Woche	1	3	4
Zunahme der Pigmentdichte:			
ab der 6. Woche	4	2	6
ab der 12. Woche	1	3	4

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht der Veränderung der Pigmentdichte der bestrahlten Augen.

Bis zur ersten Woche reduzierte sich die Dichte bei 2/22 Augen.

10/22 Augen zeigten eine Pigmentabnahme in den ersten sechs Wochen, 8/22 in den ersten 12 Wochen und 2/22 nahmen kontinuierlich bis zur 24. Woche post radiationem an Dichte ab.

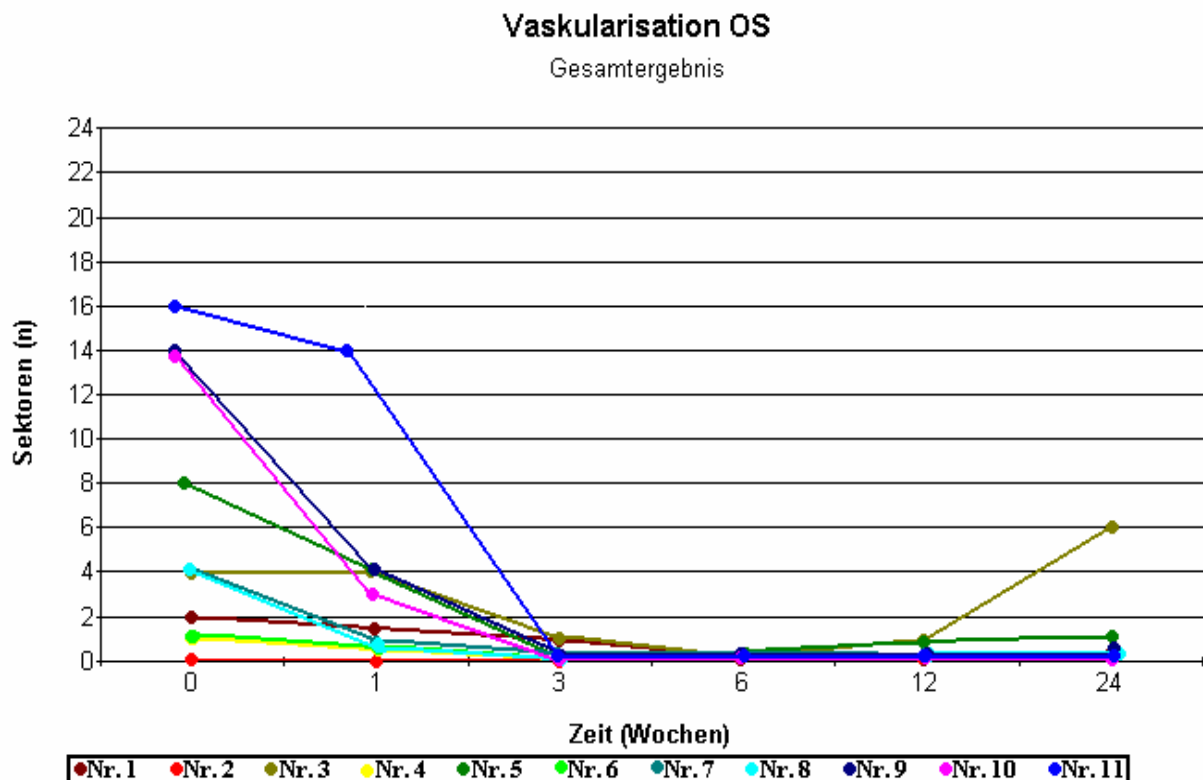
Die Pigmentdichte blieb bei 6/22 Augen ab der sechsten Woche und bei 4/22 ab der 12. Woche post radiationem unverändert.

Eine Zunahme des Pigmentes konnte bei 6/22 Augen ab der 6. Woche, bei 4/22 ab der 12. Woche post radiationem gesehen werden.

4.3.3 Entwicklung der Vaskularisation an den bestrahlten Augen

Aus der Anzahl der Sektoren mit Gefäßinjektion, multipliziert mit der jeweiligen Gefäßlänge, lässt sich der Grad der kornealen Vaskularisation errechnen. Bei einer Gefäßlänge, die den einfachen Radius übersteigt (Kodierung: 2-3) sind der periphere, mittlere und zentrale Sektor vaskularisiert. Bei einer vollständigen Gefäßeinsprossung sind alle 24 Sektoren mitbeteiligt.

4.3.3.1 **Abb. 52:** Übersicht über die Entwicklung der Vaskularisation der Hornhaut der linken Augen nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei den Patienten Nr. I bis Nr. XI



Nr.1 = Patient Nr. I; Nr.2 = Patient Nr. II; Nr. 3 = Patient Nr.III; Nr.4 = Patient Nr. IV; Nr.5 = Patient Nr. V;
Nr.6 = Patient Nr.VI; Nr.7 = Patient Nr. VII;Nr.8 = Patient Nr. VIII; Nr.9 = Patient Nr. IX; Nr.10 = Patient Nr.
X; Nr.11 = Patient Nr. XI

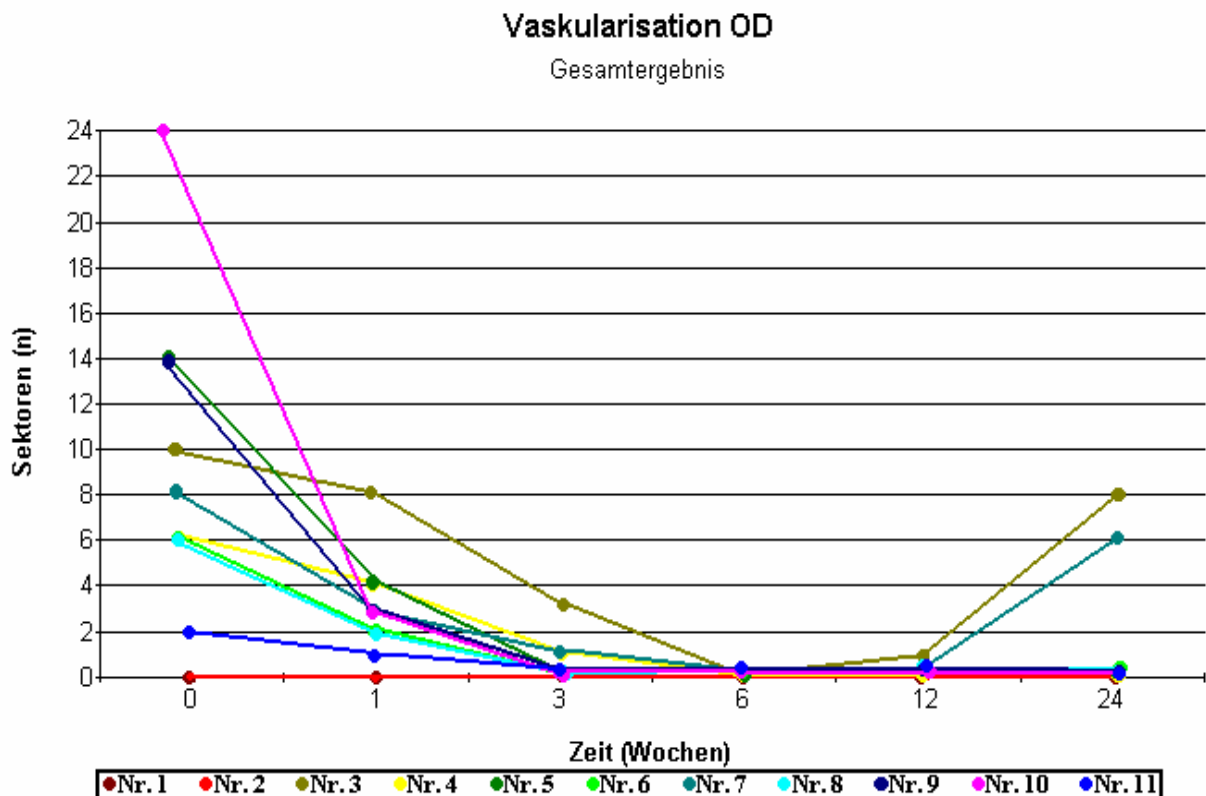
Bei 1/11 Augen lag während der gesamten Beobachtungszeit keine Vaskularisation vor.

Am linken Auge zeigten 8/11 Augen eine Abnahme der Vaskularisation innerhalb der ersten Woche nach der Bestrahlung.

Von diesen acht Patienten konnte bei sieben Augen nach drei Wochen keine Gefäßeinsprossung in der Hornhaut bis zum Ende der 24 Wochen post radiationem gesehen werden.

Bei einem Auge erfolgte eine erneute Vaskularisation ab der 12. Woche. Eine stetige Abnahme der Gefäßinjektion bis zur dritten Woche wurde bei 2/11 Augen beobachtet, danach folgte eine avaskuläre Zeit, bei einem Patienten zeigte sich eine leichte Gefäßeinsprossung ab der 12. Woche, bei dem anderen Patienten 24 Wochen nach der Radiotherapie (Abb. 52).

4.3.3.2 Abb. 53: Übersicht über die Entwicklung der Vaskularisation der Hornhaut der rechten Augen nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei den Patienten Nr. I bis Nr. XI



Nr.1 = Patient Nr. I; Nr.2 = Patient Nr. II; Nr.3 = Patient Nr. III; Nr.4 = Patient Nr. IV; Nr.5 = Patient Nr. V; Nr.6 = Patient Nr. VI; Nr.7 = Patient Nr. VII; Nr.8 = Patient Nr. VIII; Nr.9 = Patient Nr. IX; Nr.10 = Patient Nr. X; Nr.11 = Patient Nr. XI

Am rechten Auge hatten 2/11 Augen keine korneale Gefäßeinsprossung während der gesamten Beobachtungszeit. Bei 6/11 Augen konnte eine Reduzierung der Vaskularisation in der ersten Woche festgestellt werden. Bei diesen Patienten stellte sich die Kornea nach drei Wochen avaskulär dar. Dieser Zustand blieb bis zum Ende unverändert. Eine Abnahme der Gefäßinjektion erfolgte bei 3/11 Augen innerhalb der ersten drei Wochen, diese waren ab der sechsten Woche ohne Gefäße, ein Auge zeigte eine erneute Gefäßeinsprossung ab der 12. Woche post radiationem, und beim anderen konnte eine leichte Vaskularisation 24 Wochen post radiationem festgestellt werden (Abb. 53).

Tabelle 9: Übersicht über die Veränderung der Vaskularisation der Hornhaut nach Strahlentherapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bezogen auf die Anzahl der behandelten Augen der Patienten Nr. I bis Nr. XI

Abnahme Vaskularisation:	Anzahl der linken Augen von n = 11	Anzahl der rechten Augen von n = 11	Anzahl der Augen gesamt von n = 22
bis zur 1. Woche	8	6	14
bis zur 3. Woche	2	3	5
Kornea avaskulär:			
im gesamten Zeitraum	1	2	3
ab der 3. Woche	7	6	13
ab der 6. Woche	0	1	1
Erneute Vaskularisation:			
ab der 12. Woche	2	1	3
ab der 24. Woche	1	1	2

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht der Entwicklung der Vaskularisation der bestrahlten Augen.

Bei 14/22 Augen reduzierte sich die Vaskularisation innerhalb der ersten Woche, bei 5/22 innerhalb der ersten drei Wochen post radiationem.

Ab der dritten Woche war bei 13/22 Augen die Kornea ohne Gefäßeinsprossung, bei einem Patienten war die Hornhaut ab der sechsten Woche avaskulär.

Bei 3/22 Augen fand während der gesamten Beobachtungszeit keine Gefäßinjektion statt.

Eine erneute leichte Vaskularisation zeigten 3/22 Augen nach 12 und 2/22 nach 24 Wochen post radiationem.

5. Diskussion

Die Keratitis superficialis chronica ist eine immunvermittelte, nicht heilbare, progressive Entzündung der Kornea, die bevorzugt bei Schäferhunden und Schäferhundmischlingen auftritt (HEIDER, 1994; CLERC, 1996). Nach einer zunächst akuten fibrovaskulären Entzündungsphase folgt eine chronische Verlaufsform, in der es hauptsächlich zur Pigmenteinlagerung in die Hornhaut kommt (MAGRANE, 1965). Dieser Zustand ist nicht stabil, und es kann vor allem durch Einfluss einer verstärkten UV - Licht - Exposition ein erneuter Pannusschub ausgelöst werden. Das Fortschreiten des Krankheitsverlaufes ist häufig eine Ursache für den Verlust der Sehfähigkeit (WHITLEY und GILGER, 1998).

Die medikamentelle Behandlung führt nicht zur Heilung der Krankheit, ist aber als Dauertherapie essentiell, um die Progression der Entzündung zu verhindern.

In therapieresistenten Fällen, mit eingeschränktem oder vollständigem Visusverlust, hat sich die Radiotherapie mit Strontium 90, auch in Kombination mit einer superfiziellen Keratektomie, als geeignete Behandlungsform erwiesen, den fortschreitenden Krankheitsverlauf der Schäferhundkeratitis einzuschränken (STADES, 2001; GRÜNING, 2001). Allerdings limitieren die Auflagen der Strahlenschutzverordnung die praxisnahe Anwendung dieser Behandlungsmethode.

Ziel dieser Studie ist es, festzustellen, ob die Applikation von Röntgenstrahlen in bezug auf Wirkungen und Nebenwirkungen geeignet ist, einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufes der KSC entgegenzuwirken, und somit eine mögliche Alternative zum Strontium 90 Applikator darstellt.

5.1 Die Methoden

Die Radiotherapie erweist sich sowohl in der Human-, als auch in der Veterinärmedizin als eine anerkannte und wirkungsvolle Therapie, die bei einer Vielzahl von Indikationen Anwendung findet.

Bei den medizinisch wichtigen Strahlenarten unterscheidet man Röntgenstrahlen, Gammastrahlen und Korpuskularstrahlen, deren Eigenschaften und Verhalten im biologischen Gewebe die Auswahl der Strahlenart bei den unterschiedlichen Anwendungsgebieten bestimmt (SCHLUNGBAUM et al., 1994).

Die Brachytherapie mit Strontium 90 wird in der Humanophthalmologie bei Papillomen des Lides, Plattenepithelkarzinomen, epibulbären Tumoren, Hornhautvaskularisationen und nach Pterygiumresektionen erfolgreich eingesetzt (KANSKI, 1999). In der Tiermedizin erweist sich der Einsatz von β -Strahlen bei der Therapie der Schäferhundkeratitis (GRÜNING, 2001) und beim Plattenepithelkarzinom des Rindes (GELATT, 1998) und des Pferdes (FRAUENFELDER, et al. 1982) als wirkungsvolle Therapiemöglichkeit. Durch die Strahlenschutzverordnung wird allerdings die Verfügbarkeit dieses Verfahrens für die Veterinärmedizin in Deutschland stark eingeschränkt. Die dem Atomgesetz nachgeordnete Strahlenschutzverordnung regelt den Umgang mit radioaktiven Stoffen (z. B. in Forschung und Lehre, Medizin) und legt Grundsätze für den Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlung fest. Die Etablierung einer wirkungsvollen Therapie mit Strontium 90 bei der KSC hat zwar medizinisch einen hohen Stellenwert, ist aber in geringem Maße praxisorientiert, da sie nur wenigen radiotherapeutischen Einrichtungen in Deutschland vorbehalten ist.

Ausgenommen aus der Strahlenschutzverordnung sind diejenigen Geräte und Anlagen, die in den Geltungsbereich der Röntgenverordnung fallen. Diese wiederum erfasst Röntgeneinrichtungen und Störstrahler, in denen Elektronen auf mindestens 5 keV und maximal 1 MeV beschleunigt werden. In dieser Studie werden Röntgenstrahlen zur Therapie der Schäferhundkeratitis eingesetzt, die von einem Weichstrahlen-Röntgentherapiegerät erzeugt werden, deren Anwendung durch die Röntgenverordnung reglementiert wird. Zwar limitieren finanzielle Faktoren und auch Strahlenschutzmaßnahmen für Personal und Umwelt den Einsatz der in der Studie gewählten Methode. Aber durch die Zusammenarbeit mit humanmedizinischen Röntgeninstituten, die in einer Vielzahl in Deutschland vertreten sind, ist die Therapie der KSC mit Röntgenstrahlen eine praxisnahe Alternative zur Behandlung mit Strontium 90.

Im Gegensatz zur Humanmedizin, bei der die Radiotherapie unter Lokalanästhesie erfolgt, ist in der Veterinärmedizin eine Kurznarkose erforderlich, um eine zielgerichtete Applikation der Strahlung zu gewährleisten. Jede kleinste Bewegung ist inakzeptabel für die Anwendung der Röntgenstrahlen am Auge. Die gewählte Injektionsnarkose mit Diazepam / Atropin und Ketamin / Xylazin in Kombination mit dem Lokalanästhetikum Proxymetacainhydrochlorid 0,5% (Proparokain-POS[®] / Ursapharm) erwies sich in bezug auf Steuerbarkeit der Narkosetiefe und Verträglichkeit als geeignet.

Anhand der Literatur wird deutlich, dass die Radiotherapie von Augenkrankheiten eine angewendete Methode darstellt. Die Radiotherapie der endokrinen Orbitopathie, des uvealen Melanoms, des Retinoblastoms und des Pterygiums wird routinemäßig eingesetzt.

Der Krankheitsverlauf des Pterygiums (Flügelfell) ist dem der Schäferhundkeratitis ähnlich. Sie kann eingeschränkt als eine der KSC vergleichbaren Krankheit der menschlichen Hornhaut angesehen werden. Das Pterygium ist eine gutartige Veränderung der Bindehaut, bei der sich die Progression der dreieckig verdickten Konjunktiva von nasal in Richtung Korneazentrum erstreckt. Dieser Krankheitsverlauf kann zur Visusbeeinträchtigung führen (DUNCKER, 2002; SCHULTZE et al., 1996).

Ebenso wie bei der KSC wird beim Flügelfell UV-B-Strahlung als ätiologisches Agens vermutet (CAMERON, 1962; CAMPBELL, 1975; SLATTER, 1977; TAYLER et al., 1989).

Nach dem lamellären Abtragen der Bindegewebsproliferation erfolgt die postoperative Strahlenapplikation mit einem Strontium 90 Applikator, mit dieser Methode lässt sich die Rezidivrate um 20% reduzieren (BAHRASSA und DATTA, 1983; SCHULTZE et al., 1996; FUKUSHIMA et al., 1999; MONTEIRO-GRILLO et al., 2000; JÜRGENLIEMK-SCHULZ et al., 2004).

In einer Studie von WILLNER et al. (2001) werden erstmalig alternativ zu β -Strahlen (Strontium 90) Röntgenstrahlen, perioperativ appliziert, zur Therapie rezidivierender Pterygien erfolgreich eingesetzt. Die Bestrahlung erfolgte mit einem 20 kV Röntgennahbestrahlungsgerät.

Wie bei WILLNER et al. (2001), wurde die Strahlentherapie der KSC in dieser Studie mit sehr weichen Röntgenstrahlen (15 kV) durchgeführt. Weiche Strahlung mit Gewebehalbwerttiefen von wenigen Millimetern bis zu etwa 2 cm wird vorwiegend in der Oberflächen- und Hauttherapie angewendet (VIETHEN und WACHSMANN, 1970).

Der Tiefendosisverlauf der in dieser Studie angewendeten Röntgenstrahlen zeigt einen steilen Abfall der Oberflächendosis innerhalb der ersten Millimeter und stimmt mit dem Tiefendosisverlauf der Strontium 90 β -Strahlung von Augen - Applikatoren weitgehend überein. Ähnliche Übereinstimmungen der Tiefendosisverläufe konnten auch WILLNER et al. (2001) zeigen.

Um einen Vergleich der Strontium 90 Therapie mit der Röntgentherapie vollziehen zu können, war es erforderlich, möglichst viele Beurteilungsparameter konstant zu halten. Deshalb wurde das Bestrahlungsprotokoll dem Protokoll von GRÜNING (2001) angeglichen.

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über sechs Monate. Die systematischen Verlaufskontrollen erfolgten hier in der ersten, dritten, sechsten, 12. und 24. Woche post radiationem. Abweichend von GRÜNING (2001) wurde zusätzlich nach der ersten Woche eine Verlaufskontrolle durchgeführt, um eventuelle radiogenen Frühschäden, die unmittelbar nach der Bestrahlung auftreten können, klinisch zu erfassen.

Bei den meisten Patienten dieser Studie konnten klinische Symptome, wie konjunktivale Hyperämie oder Chemosis in der ersten Woche beobachtet werden, waren aber nach drei Wochen nicht mehr zu diagnostizieren. Insofern zeigte sich die Wahl des Zeitpunktes der Kontrolle nach einer Woche als geeignet, um radiogene Frühschäden festzustellen.

Inwieweit diese klinischen Symptome innerhalb der ersten Woche post radiationem tatsächlich radiogen bedingt oder lediglich durch Manipulation am Auge (Lidspreizer, Fixation der Konjunktiva mit Klemme) entstanden sind, wurde in dieser Studie nicht untersucht. Nach MERRIAM et al. (1972) wird eine temporäre Degeneration der Epithelien und eine Verzögerung der Fibroblastenaktivität gesehen. MIDENA et al. (1991) zeigten, dass es nach einer Dosis von 25 Gy zu chronischen Zellkernveränderungen und zu Desorganisationen der Oberfläche von konjunktivalen Epithelzellen kommt. Diese zytologischen Veränderungen gingen klinisch mit einer aktinischen Konjunktivitis und Keratitis einher. Bei einer Röntgenstrahlendosis von 10 Gy kommt es eine Stunde post radiationem zu einer Absenkung der Mitoserate der konjunktivalen Epithelzellen bis 4 Tage nach der Bestrahlung, danach steigt sie wieder an (MITRANI und WORGUL, 1986). Zytologische und histologische Untersuchungen von konjunktivalen Biopaten prae und post radiationem könnten geeignet sein, radiogene Frühschäden zu diagnostizieren, und sollten in weitere Untersuchungen einbezogen werden.

Die Wahl der Dosis orientierte sich ebenfalls an der Vorgabe der Dosis bei der Bestrahlung der KSC mit Strontium 90 (GRÜNING, 2001). Die Gesamtdosis von 30 Gy, fraktioniert in zwei Einzelbestrahlungen zu je 15 Gy, wurde konstant bei allen Patienten innerhalb dieser Studie verabreicht.

Die Bestrahlungstuben existieren in unterschiedlichen Diametern. Eine variable Anpassung des Tubus an die zu bestrahlende Region ist somit gewährleistet. In der vorliegenden Studie wurden die Röntgenstrahlen mit einem Bestrahlungstubus appliziert.

Der Vorteil eines Bestrahlungstubus liegt in der gezielten Verabreichung der Strahlung, im Gegensatz dazu ist eine exakte Positionierung des ⁹⁰Sr-Applikators aufgrund der manuellen Führung durch den Radiotherapeuten oft nur eingeschränkt möglich.

Die teilweise unzuverlässige Kalibrierung der Applikatoren führt zu einer Variation der Dosisrate von mehr als 57% (SMITT und DONALDSON, 1999). Somit ist eine korrekte Einhaltung der Bestrahlungsparameter nur eingeschränkt möglich.

Aufgrund der zirkulären Verschiebetechnik bei der Anwendung von Applikatoren kommt es zu Überlappungszonen und somit zu Summationsdosen in diesen Bereichen. In der Studie von GRÜNING (2001) traten teilweise Summationsdosen von 45 Gy je Bestrahlungssitzung auf, was einer Gesamtdosis von 90 Gy entspricht.

In dieser Studie wird mittels Bestrahlungstubus die gesamte Hornhautoberfläche mit jeweils 15 Gy pro Fraktion bestrahlt, Summationsdosen innerhalb einer Bestrahlungssitzung sind somit ausgeschlossen. Auf diese Weise werden auch gering veränderte Bereiche der Hornhaut radiotherapeutisch mit behandelt. Die Bestrahlung der unveränderten, noch nicht in den Krankheitsverlauf involvierten Hornhaut, führte mikroskopisch zu keiner nachteiligen Beeinflussung.

Dahingegen konzentriert sich die Platzierung des β -Strahlen Applikators auf die Hauptveränderungen der Hornhaut. Peripher gelegene Areale mit gering ausgeprägter Pigmentierung werden vernachlässigt und können Ausgangspunkt einer fortschreitenden Pigmentierung und Vaskularisierung sein.

Die Gesamtdosis bei der Bestrahlung des Pterygiums in der Humanmedizin mit Röntgenstrahlen (WILLNER et al., 2001) unterscheidet sich mit 27 Gy nur in geringem Masse von der Dosis dieser Studie. Allerdings wurde eine Fraktionierung von 1 x 7 Gy prae operativ und 4 x 5 Gy post operativ vorgenommen, so dass relativ geringe Einzeldosen je Sitzung eingesetzt wurden (WILLNER et al., 2001). Dies sorgt für ausreichend hohe Dosen im Krankheitsherd unter möglichst maximaler Schonung des umliegenden Gewebes (SCHLUNGBAUM et al., 1994).

Eine kleinere Fraktionierung ist in der Veterinärmedizin aufgrund der erforderlichen Narkose praktisch nicht durchführbar und medizinisch nicht gerechtfertigt.

Strontium 90 zeigt eine maximale therapeutische Tiefe von 2 mm und wird deswegen zur Oberflächenkontakttherapie an Konjunktiva und Kornea eingesetzt (BUSCH und SAUERWEIN, 1996).

Der Tiefendosisverlauf der Röntgenstrahlen (15 kV) zeigt einen steilen Abfall der Oberflächendosis innerhalb weniger Millimeter, ähnlich dem Dosisverlauf von Strontium 90. Durch den starken Energiedosisabfall ist eine Schonung der tiefergelegenen, radiosensitiven Strukturen gewährleistet (SCHLUNGBAUM et al., 1994).

Im Vergleich zu den humanmedizinischen Dosen, erscheint die Einzeldosis von 15 Gy relativ hoch. Allerdings werden schwerwiegende Komplikationen erst ab einer Einzeldosis von 20 Gy gesehen (BRENNER und MERRIAM, 1994). Im gesamten Beobachtungszeitraum von sechs Monaten konnten keine dauerhaften radiogenen Nebenwirkungen beobachtet werden. Innerhalb der ersten drei Wochen traten bei einigen Patienten, Blepharitis, vermehrte Tränenproduktion, Blepharospasmus, Chemosis und konjunktivale Hyperämie auf, die Symptome heilten innerhalb von zwei Wochen komplikationslos aus. Diese Reaktionen verhielten sich reversibel und sind aufgrund des milden Verlaufs tolerierbar. Bei der Bestrahlung von Neoplasien sind Gewebeschäden (z.B. Epilation und Epidermolyse) oft nicht zu vermeiden und müssen in gewissem Umfang in Kauf genommen werden (HARTUNG, 1973).

Nebenwirkungen, die sich bei Strahlenarten wie Gamma- und Röntgenstrahlen in den Bereich der Linse und des Fundus verlagern (CATTCOTT et al., 1953; SLATTER, 1990), wurden während des Beobachtungszeitraumes dieser Studie nicht gesehen. HENK et al. (1993) nennen als Grenzdosis für die Ausbildung einer radiogenen Katarakt 16,5 Gy an der Linsenoberfläche, wobei diesbezüglich viele recht unterschiedliche Angaben in der Literatur gemacht werden. In Anbetracht des Tiefendosisverlaufs der weichen Röntgenstrahlen zeigt sich, dass die Linse im Abstand von 3,5 - 5 mm zur Oberfläche der Kornea etwa 3 - 4 % der initialen Strahlendosis erhält, das bedeutet, sie erhält bei einer Dosis von 15 Gy beziehungsweise 30 Gy, lediglich 0,45 Gy (0,9 Gy). Ein Beobachtungszeitraum von sechs Monaten lässt keine aussagekräftige Beurteilung bezüglich eventueller Spätschäden, wie die Ausbildung einer Katarakt, sklerale Nekrosen und Retinopathien, zu. LEUNG et al. (2005) fordern in der Humanophthalmologie einen Zeitraum von etwa zehn Jahren, um diese Spätschäden mit Sicherheit auszuschließen. Dies ist in der Tiermedizin nicht umsetzbar, da die Lebenserwartung der Hunde dem entgegensteht.

Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei der KSC um ein immunvermitteltes Phänomen handelt, wird von vielen Autoren mit der guten therapeutischen Wirksamkeit von anti - inflammatorischen und immunsuppressiven Medikamenten, wie Glukokortikoide und Ciclosporin begründet (SLATTER et al.; 1973; BEDFORD und LONGSTAFFE, 1979; DICE, 1981; BIGELBACH, 1993; WHITLEY und GILGER, 1998; WILLIAMS, 1999). Da es sich bei der KSC um eine nicht heilbare Krankheit handelt, ist das Behandlungsziel die Kontrolle des Krankheitsgeschehens mit weitgehender Symptomfreiheit.

Eine medikamentelle Dauertherapie ist essentiell, um dem Fortschreiten der Krankheit entgegenzuwirken (HEIDER, 1994; WHITLEY und GILGER, 1998). Die Radiotherapie stellt eine adjuvante Therapie dar, und ersetzt nicht die medikamentelle lokale Behandlung (SLATTER, 1990). Auch in der Studie von GRÜNING (2001) konnte gezeigt werden, dass eine medikamentelle unterstützende Therapie bei zweimaliger Bestrahlung notwendig ist.

Die Wahl und Applikationshäufigkeit des Medikamentes richtete sich in dieser Studie nach den Literaturangaben zur topischen Therapie der KSC mit Glukokortikoiden (SLATTER, 2001).

In dieser Studie hat sich die Gabe eines 0,1% igen dexamethasonhaltigen Augengels (Dexagel[®] / Dr. Mann) als medikamentelle Begleittherapie als geeignet erwiesen. Die Behandlungsintensität konnte im Laufe des Beobachtungszeitraumes bei den meisten Patienten reduziert werden (von drei- auf einmal täglich).

Der wesentliche Effekt der Immunsuppression von Glukokortikoiden besteht in der Suppression der T - Zellaktivierung (HARTMANN, 1991). Dadurch wird der efferente Arm der Immunantwort gehemmt wird (KASWAN, 1990).

Dexamethason (0,1%) besitzt einen fünf- bis siebenfach höheren anti - inflammatorischen Effekt als Prednisolon und stellt somit das Mittel der Wahl für nichtinfektiöse und nicht ulzerative Keratitiden dar (MATHIS, 1998).

In dem Zeitraum der Bestrahlung bis zur ersten Verlaufskontrolle wurde bei neun Patienten anstelle des Dexagel[®] eine 0,2%ige Ciclosporinlösung verwandt. Bei drei Patienten (Patient Nr. IX, X und XI) erfolgte die Applikation des Ciclosporin bis zur vollständigen Reepithelisierung.

Okuläre Nebenwirkungen einer Kortikosteroidtherapie sind vor allem eine verzögerte epitheliale Regeneration der Hornhaut, eine Potenzierung der kornealen Kollagenaseaktivität und mikrobielle Infektionen (WILKIE, 1990). Bei bestehenden kornealen Ulzerationen sind Kortikosteroide, bis auf wenige Ausnahmen, kontraindiziert (SLATTER, 2001).

Inwieweit eine medikamentell unterstützende Therapie mit dem neuen Wirkstoff Pimecrolimus (NELL et al., 2005) mit der Röntgenbestrahlung wirksam zu kombinieren ist, muss Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Zu den radiogenen Fröhschäden zählt unter anderem auch die Ausbildung kornealer Ulzerationen (GELATT, 1998). Um Komplikationen zu vermeiden, wurde erst nach einem negativen Fluoreszeintest, also bei einer vollständig epithelisierten Hornhaut, wieder auf das Kortisonpräparat umgestellt. Die Reepithelisierung war spätestens nach 10 bis 14 Tagen erfolgt.

WILLIAMS (1995) konnte in einer Studie zeigen, dass die Applikation einer 0,2%igen ciclosporinhaltigen Augensalbe oder 0,1%iger dexamethasonhaltigen Augentropfen zu einer vergleichbaren Regression der Symptomatik der KSC führt.

Nach topischer Kortisongabe können systemische Nebenwirkungen auftreten. Es werden eine Suppression der Nebennierenrinde und ein gestörter Kohlenhydratmetabolismus beschrieben. Dieses wird insbesondere bei kleinen Hunden mit geringer Körpermasse gesehen (WILKIE, 1990).

Bei keinem der Patienten zeigte sich eine derart beschriebene Nebenwirkung infolge der lokalen Dauerapplikation von Dexamethason. Allerdings wiesen die Patienten ein Körpergewicht zwischen 26 und 35 kg auf, und sind somit nicht als Hunde mit geringem Körpergewicht anzusprechen, bei denen eine Potenzierung der Konzentration und damit Wirkung des Präparates durch eine häufige Verabreichung eine Folge wäre.

In schwerwiegenden, therapieresistenten Fällen, bei denen aufgrund der starken Pigmenteinlagerung bereits eine deutliche Visuseinschränkung besteht, stellt die superfizielle Keratektomie als chirurgisches Behandlungsverfahren der KSC eine ultima ratio dar (HEIDER, 1994; CLERC, 1996; WHITLEY und GILGER, 1998). Durch das lamelläre Abtragen der veränderten Hornhautbereiche wird eine Wiedererlangung des Sehvermögens erreicht, allerdings ist eine Kombination mit weiteren Behandlungsverfahren notwendig, da es durch die Operation nicht zur Heilung der Krankheit kommt (SLATTER, 2001).

Häufig wird die Keratektomie mit der Strahlentherapie kombiniert, SLATTER (2001) empfiehlt eine Bestrahlung mit β -Strahlen unmittelbar nach der Operation, die Dosis liegt zwischen 45 und 75 Gy.

In der Studie von GRÜNING (2001) erfolgte die erste Bestrahlung 48 Stunden nach der superfiziellen Keratektomie und wurde nach fünf Tagen wiederholt, die Gesamtdosis lag bei 30 Gy. Allerdings belief sich die Summationsdosis in den Überlappungszonen auf bis zu 90 Gy.

Ebenso wird in der Humanmedizin bei der initialen chirurgischen Therapie des Pterygiums die Kombination mit der Radiotherapie empfohlen, da bei der alleinigen chirurgischen Therapie die Rezidivrate bei etwa 70% der Fälle liegt (JÜRGENLIEMK-SCHULZ et al., 2004).

In der vorliegenden Studie wurde bei drei Patienten (fünf Augen) eine superfizielle Keratektomie mit der Röntgenbestrahlung kombiniert. Die erste Bestrahlung erfolgte bei diesen Patienten 48 Stunden postoperativ. Diese Methode führte bei allen Patienten zur einer Wiedererlangung und dauerhaften Erhaltung des Sehvermögens.

Entscheidend für den Erfolg der Kombinationsbehandlung ist der Zeitpunkt der Bestrahlung nach der Keratektomie. Bei der Behandlung des Pterygiums in der Humanmedizin wird im Allgemeinen 24 - 48 Stunden postoperativ bestrahlt (WILLNER et al., 2001; JÜRGENLIEMK-SCHULZ et al., 2004).

ASWAD et al. (1987) zeigten, dass eine Bestrahlung vier Tage nach der Operation eine signifikant höhere Rezidivrate aufwies, als die bei den unmittelbar postoperativ bestrahlten Patienten. Aufgrund der guten Ergebnisse erwies sich die Wahl des Bestrahlungszeitpunktes bei den keratektomierten Patienten in dieser Studie als geeignet.

In der Humanmedizin ist die Rezidivrate nach einer chirurgischen Exzision des Pterygiums abhängig von der Ausprägung der morphologischen Eigenschaften wie Vaskularisation, Fibrosierung und Entzündungszeichen (TAN et al., 1997; HIRST, 2003).

Die drei keratektomierten Patienten wiesen einen eingeschränkten (n=1) oder totalen (n=2) Visusverlust auf, wobei bei der morphologischen Beurteilung wie Pigmentdichte und Vaskularisation keine auffallenden Abweichungen vorlagen. Lediglich die Pigmentausbreitung war geringfügig unterschiedlich. Anhand dieser Studie ist somit eine Beurteilung der Rezidivrate aufgrund unterschiedlicher Ausprägung morphologischer Eigenschaften der veränderten Kornea nicht möglich.

5.2 Die Dokumentation

Der Beobachtungszeitraum der Studie umfasste sechs Monate, innerhalb dieser Zeit erfolgten in festgelegten Zeitintervallen die Verlaufskontrollen. Um am Ende der Studie die Entwicklung der Krankheit bei jedem Patienten auswerten zu können, war es notwendig, die erhobenen Parameter der einzelnen Kontrollen in einem Augenuntersuchungsprotokoll schriftlich zu dokumentieren.

Für die Dokumentation und Bewertung der drei Hauptparameter, also Pigmentausbreitung, Pigmentdichte und Vaskularisation der Hornhaut, wurde der Krankheitsverlauf schematisch skizziert. Die dafür in dem Augenuntersuchungsprotokoll entworfene Schablone orientierte sich an vergleichbaren Studien von WILLIAMS et al., (1995), BOLLIGER (1997) und GRÜNING (2001). Bei jeder Verlaufskontrolle wurden digitale Fotografien der Hornhaut beider Augen angefertigt.

Die Auswertung der Makrofotografien zeigte eine erhebliche Varianz in Bezug auf Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut zu den Skizzen, die basierend auf der klinischen Spaltlampenuntersuchung angefertigt wurden.

Als mögliche Fehlerquellen sind technische Probleme, wie unterschiedliche Aufnahmewinkel, Bewegungsunschärfe (teilweise durch unruhige Patienten) und Unterbelichtung zu nennen.

Eine Sedierung des Patienten, um standardisierte Aufnahmen anzufertigen, stellt aus medizinischer Sicht keine Indikation dar, und ist somit nicht zu rechtfertigen.

Anhand der angefertigten Skizzen konnte der Verlauf gut dokumentiert und ausgewertet werden. Aus den genannten Gründen wurde auf eine Auswertung und Darstellung der Fotografien im Ergebnisteil verzichtet. Ähnliche Probleme zeigten sich auch bei der Arbeit von GRÜNING (2001). WILLIAMS und MUNDAY (2006) diskutierten in ihrer Studie ebenfalls das Problem der Fotodokumentation in der Veterinärophthalmologie. Eine Standardisierung der Aufnahmen bei Hunden ist eigentlich unmöglich, da die Fixation des Blickes auf einen Punkt nicht gewährleistet ist, und somit die Bilder jeder einzelnen Untersuchung nicht exakt vergleichbar sind. Der Einsatz von einer digitalen Spaltlampe oder Schleimpflug Kamera könnte zwar bessere Ergebnisse erzielen, erscheint aber den Autoren aus finanziellen und praxistechnischen Gründen schwierig.

In der Humanophthalmologie entwickelten BARR et al. (1996) ein standartisiertes System für die Fotodokumentation von cornealen Narben zur Auswertung dieser Fotografien.

5.3 Die Ergebnisse

Für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes, wurden die für die KSC klinisch relevanten Parameter Pigmentausbreitung, Pigmentdichte und Vaskularisation der Hornhaut beurteilt.

Zur Auswertung der Einzelergebnisse und Darstellung als Gesamtergebnisse wurde die Hornhaut in 24 Sektoren unterteilt. Auf das Sehvermögen haben die zentralen Bereiche einen größeren Einfluss als periphere Areale der Hornhaut.

Durch die gleiche Gewichtung der Sektoren kommt flächenmäßig kleineren zentralen Bereichen aufgrund ihrer größeren klinischen Relevanz mehr Bedeutung zu.

In dieser Studie wurde bei der Darstellung der Gesamtergebnisse der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut der gesamten Patienten eine Unterteilung in rechte und linke Augen vorgenommen. Diese Unterteilung ist wenig aussagekräftig und bei der Auswertung eher unbedeutend. Wünschenswert wäre eine Einteilung in Gruppen aufgrund der morphologischen Erscheinungsform der Hornhautpathologien in leichte, mittelschwere und schwere Verlaufsform der KSC gewesen. Ausgehend von dieser Einteilung hätte die Fragestellung lauten können, ob ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der KSC und dem Therapieerfolg mit Röntgenstrahlen besteht. Dies sollte bei zukünftigen Untersuchungen berücksichtigt werden.

Es wurde die Entwicklung der Parameter mit dem entsprechenden Verlauf der Studie von GRÜNING (2001) verglichen. Ziel ist es, herauszufinden, ob die Röntgenbestrahlung als adjuvante Therapie der KSC eine Alternative zur Bestrahlung mit Strontium 90 darstellt.

Eine statistisch vergleichbare Aussage ist aufgrund der unterschiedlichen und geringen Anzahl der Fälle beider Studien nicht möglich.

5.3.1 *Pigmentausbreitung*

Die Pigmentausbreitung nahm innerhalb der sechs Monate post radiationem bei allen Patienten ab, in keinem Fall konnte eine erneute Zunahme beobachtet werden.

Bei 10/22 Augen erfolgte eine Abnahme der pigmentierten Sektoren bis zur sechsten Woche, bei 11/22 Augen wurde eine Abnahme der Pigmentausbreitung bis zur 12. Woche post radiationem gesehen. Ein Patient zeigte eine kontinuierliche Reduzierung. Tendenziell zeigte sich eine Abnahme der Pigmentausbreitung bis zur sechsten Woche an den Augen, die eine nicht so ausgeprägte Pigmentierung aufwiesen, das heißt stärker pigmentierte Bereiche reagierten nachhaltiger auf die Röntgenstrahlung mit einer Pigmentregression.

Ähnliche Entwicklungen zeigten die Ergebnisse von GRÜNING (2001). Eine ausgeprägte Abnahme der Pigmentausbreitung erfolgte innerhalb der ersten sechs Wochen, allerdings wurde bei 5/13 Augen eine Zunahme der Pigmentausbreitung gesehen. Bei 2/13 Augen lag die Ausbreitung des Pigmentes über den Ausgangswerten.

Der Vorteil der Röntgenbestrahlung gegenüber der Bestrahlung mit dem ^{90}Sr -Applikator liegt darin, dass die gesamte Hornhaut, also auch die noch nicht sichtbar veränderten Areale radiotherapeutisch behandelt wird. Mit dem Augen - Applikator werden lediglich die sichtlich veränderten Bereiche bestrahlt, die nicht strahlentherapeutisch behandelten Bereiche könnten Ausgangspunkt erneuter Pigmentierung sein.

In der Studie von GRÜNING (2001) konnte in den Bereichen mit den höchsten Summationsdosen von 60 Gy eine maximale Pigmentreduktion festgestellt werden. Die Radiotherapie besitzt eine dosisabhängige Wirkung (WILLNER et al., 2001). In dieser Studie konnte eine dosisabhängige Pigmentreduktion nicht festgestellt werden, da in allen Fällen mit einer Einzeldosis von 15 Gy und einer Gesamtdosis von 30 Gy bestrahlt wurde.

Die, im Vergleich zu den Summationsdosen der Strontium 90 Therapie niedrig gewählte Dosis führte ausnahmslos zu einem guten Behandlungserfolg und kann auf der Suche nach einer möglichst niedrigen wirksamen Dosis als geeignet angesehen werden. Inwieweit sich noch geringere Dosen als effektiv erweisen, die Progredienz der KSC aufzuhalten, wurde innerhalb dieser Studie nicht untersucht.

Durch die radiotherapeutisch bedingte Obliteration der Gefäße wird indirekt die Pigmentierung der Hornhaut beeinflusst, da die Migration der limbalen Melanozyten und Melanoblasten vom Limbus entlang der Hornhautgefäße nicht mehr möglich ist (WHITLEY und GILGER, 1998).

Eine korneale Pigmentreduktion ist an die Regression der Gefäße gebunden (BELLHORN und HENKIND, 1966). Diese Feststellung konnte auch in dieser Studie bestätigt werden. Welchen Anteil der direkte Einfluss der Röntgenstrahlen auf den Zerfall des Pigments (SLATTER, 1990; WHITLEY und GILGER, 1998) auf die Pigmentausbreitung einnimmt, lässt sich schwer beurteilen.

5.3.2 *Pigmentdichte*

Die durchschnittliche Pigmentdichte lag bei 20/22 Augen nach einer Beobachtungszeit von 6 Monaten deutlich unter den Ausgangswerten. Lediglich bei zwei Patienten (Patient Nr. X und XI) konnte am Ende der Verlaufskontrollen eine Zunahme der Pigmentdichte über den Ausgangswert hinaus beobachtet werden.

Nach einer anfänglichen Reduktion der Pigmentdichte innerhalb der ersten sechs bis 12 Wochen konnte eine geringe Zunahme des Pigmentes bei 10/22 Augen gesehen werden (Patient Nr. III, VI, VII, IX, X, XI). Es ist zu beachten, dass in keinem Fall der Zunahme der durchschnittlichen Dichte ein Wert von 1,3 (Kodierung: 1 = Fundus einsehbar, 3 = Hornhaut undurchsichtig) überschritten wurde.

Bei dem Patienten Nr. III konnte am Ende des Beobachtungszeitraumes sowohl am linken als auch am rechten Auge ein akuter Entzündungsschub mit Einlagerung von fibrovaskulärem Pannus festgestellt werden. Als kausaler Zusammenhang ist das Absetzen der medikamentellen Begleittherapie durch den Besitzer zu sehen.

Der Verlauf des Krankheitsgeschehens bei diesem Patienten bestätigt die Aussage, dass eine medikamentelle Dauertherapie bei der Behandlung der KSC notwendig (HEIDER, 1994; WHITLEY und GILGER, 1998) und auch bei einer zweimaligen Bestrahlung weiterhin erforderlich ist (GRÜNING, 2001). Die Zunahme der Pigmentdichte am rechten Auge bei Patient Nr. VII lässt sich mit dem Ausbilden einer Hornhautulzeration erklären.

Da die Ulzeration 16 Wochen post radiationem auftrat, ist die Anwendung von Röntgenstrahlung als ätiologisches Agens, im Sinne einer radiogenen Frühschädigung (GELATT, 1998), an der Entstehung dieser Veränderung nicht beteiligt. Im kausalen Zusammenhang könnte eine akute Verletzung der Hornhaut durch ein äußeres Trauma oder die Folge einer viralen, beziehungsweise bakteriell bedingten, Keratitis stehen.

Möglicherweise könnte die Keratitis durch die immunsuppressive Strahlungswirkung begünstigt worden sein. Insbesondere Herpeskeratitiden beim Menschen können nach der LASIK (Laser In Situ Keratomileusis) und der phototherapeutischen Keratektomie (PTK) auftreten (LU et al., 2006). GRÜNING et al. (2001) konnten bei einem Hund das canine Herpesvirus (CHV-1) in der limbalen Konjunktiva eines an KSC erkrankten Hundes nachweisen, der sieben Tage zuvor radiotherapeutisch mit Strontium 90 behandelt wurde.

Ob eine akute oder latente Herpesinfektion in dem Fall dieser Studie vorlag, lässt sich anhand der Untersuchungsergebnisse retrospektiv nicht mehr nachvollziehen.

In diesem Fall ist die erneute Pigmenteinlagerung nicht als eine Progression der KSC zu werten, vielmehr stellt sie eine unspezifische Antwort auf die, durch die Ulzeration hervorgerufene, Keratitis dar (SLATTER, 2001). Die beginnende Vaskularisation während des Heilungsprozesses des Ulcus stellt die Voraussetzung für eine erneute Pigmenteinlagerung dar. Es zeigte sich, dass 16 Wochen post radiationem die obliterierende Wirkung der Röntgenstrahlen nicht mehr ausreichend ist, um einen erneuten Entzündungsschub mit einhergehender Pigmentierung zu vermeiden.

Bei den Patienten IX, X und XI wurde aufgrund eines stark eingeschränkten Sehvermögens oder eines Visusverlust eine superfizielle Keratektomie 48 Stunden vor der ersten Bestrahlung durchgeführt. Diese chirurgische Methode führte zu einer Reduktion der durchschnittlichen Pigmentdichte von 3 auf 1. Eine Woche bis sechs Wochen nach der Bestrahlung reduzierte sich das Pigment weitgehend, die Kornea erschien nahezu transparent.

Ab der sechsten Woche nahm die Pigmentdichte geringgradig zu und erreichte nach 24 Wochen einen Dichtewert von maximal 1,3, was als gering einzustufen ist.

Das Sehvermögen war bei allen Patienten während des Beobachtungszeitraumes als gut zu beurteilen. Die Kombination der Radiotherapie mit Röntgenstrahlen und der superfiziellen Keratektomie erwies sich in dieser Studie als erfolgreich.

Dies entspricht den Ergebnissen der Studie von GRÜNING (2001). Die Ausbildung einer bullösen Keratopathie, wie sie dort bei einem Fall infolge hoher Summationsdosen gesehen wurde, konnte hier nicht beobachtet werden.

5.3.3 *Vaskularisation*

Die Vaskularisation der Hornhaut nahm bei 14/22 Augen innerhalb der ersten und bei 5/22 innerhalb von drei Wochen deutlich ab. Bei 17/22 Augen zeigte sich nach anfänglicher Reduktion der Gefäße nach der Bestrahlung keine erneute Revaskularisation. Die Kornea der Augen war innerhalb der sechs monatigen Verlaufskontrolle avaskulär. Eine erneute dezente Vaskularisation konnte bei 5/22 Augen (Patient Nr. I, III, V, VII) beobachtet werden, von denen nur bei einem Patienten (Patient Nr. III) der Grad der Vaskularisation des linken Auges über dem Ausgangswert lag.

Die Zunahme der Vaskularisation lässt sich bei Patient Nr. III durch den erneuten Entzündungsschub, nach dem Absetzen der medikamentellen Dauertherapie durch den Besitzer, erklären. Bei Patient Nr. VII ist die Neovaskularisation als eine Folge der Ulzeration anzusehen.

Sie stellt eine Grundvoraussetzung für den Heilungsprozess der defekten Kornea dar. Auch GRÜNING (2001) konnte in seiner Studie eine deutliche Regression der Vaskularisation bei 12/13 innerhalb der ersten drei Wochen feststellen, bei 11/13 bestrahlten Augen wurde eine Zunahme der Vaskularisation innerhalb der Beobachtungszeit gesehen.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie zeigt, dass die Anwendung der Röntgenstrahlen, in einer Dosis von zweimal 15 Gy, erfolgreich zur Regression der Gefäßinjektion eingesetzt wurde.

Die Wirkung der ionisierenden Strahlung auf Kapillaren und kleine Gefäße, basiert dosisabhängig auf der erhöhten Gefäßpermeabilität mit einer Vasokonstriktion in Folge einer Histaminfreisetzung. Es kommt zu einem Endothelzellschaden, der zur Entstehung von Mikrothromben und folgendem Kapillarverschluss führt (CHAN et al., 1976).

Entscheidend bei der Hemmung der Vaskularisation ist die Wahl der Dosis. Inwieweit eine kleinere Dosis eine Regression der Gefäße herbeiführt, ist in dieser Studie nicht untersucht worden und müßte somit Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

JOUSSEN et al. (1999) konnten unter Verwendung des Hornhauttaschenmodelles beim Kaninchen zeigen, dass eine Einzeitbestrahlung mit 25 Gy zu einer signifikanten Reduktion des Gefäßwachstums führte.

Eine fraktionierte Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 25 Gy (5 x 5 Gy) hingegen führte nicht zu einer Hemmung der Vaskularisation. MIYAMOTO et al. (1999) zeigten in ihrer Studie, dass bei einer Einzeitdosis von 10 Gy lediglich eine kurze, milde Unterdrückung der Vaskularisation stattfindet.

Die prae radiationem durchgeführte Keratektomie bei drei Patienten führte zu einer deutlichen Entzündungsreaktion der Kornea, einhergehend mit Vaskularisation und Ödembildung. Nach der Bestrahlung kam es zu einer ausgeprägten dauerhaften Regression der Vaskularisation. Entzündungszellen, insbesondere Makrophagen, stellen ein auslösendes Agens für die Angiogenese dar. Durch die Bestrahlung der Kornea wird die Zahl der infiltrierenden Entzündungszellen reduziert, daraus resultiert eine verminderte angiogenetische Antwort (MIYAMOTO et al. 1999).

5.3.4 *Zusätzlich erhobene Parameter*

Die bei den Verlaufskontrollen zusätzlich erhobenen Parameter sind für die Beurteilung der Entwicklung des Krankheitsverlaufes der KSC von untergeordneter Bedeutung. Ihre klinische Relevanz liegt in der Einschätzung der radiogenen Nebenwirkungen.

Bei zwei Patienten (Patient Nr. III und VIII) zeigte sich unmittelbar nach der Bestrahlung eine deutliche *Blepharitis*, die möglicherweise eine Folge der Bestrahlung darstellt.

Die menschlichen Augenlider reagieren auf ionisierende Strahlen ähnlich wie die Haut an anderen Stellen des Körpers mit Erythem, gefolgt von trockener und feuchter Desquamation während einer Bestrahlungseinheit mit 50 - 60 Gy (ALBERTI, 1997). Eine nicht korrekte Positionierung des Bestrahlungstubus kann zur Mitbestrahlung der Lider geführt haben. Die Blepharitis heilte innerhalb der ersten Woche ohne Therapie komplikationslos aus. Bei Patient Nr. VII stellte sich eine beidseitige Blepharitis sechs Wochen post radiationem ein. Sie kann aufgrund des späten klinischen Auftretens nicht mehr als radiogener Frühschaden interpretiert werden.

Die *Tränenproduktion* war bei fünf Patienten (Patient Nr. I, II, IV, IX und X) innerhalb der ersten drei Wochen erhöht. Es wurden Schimer-Tränen-Test (STT) Werte von 25 - 30 mm / min gemessen. Bei zwei Patienten (Patient Nr. VI und VIII) bestand bereits vor der Bestrahlung und während der gesamten Beobachtungszeit eine vermehrte Tränenproduktion.

Die strahlenbedingte Ausbildung einer Keratokonjunktivitis sicca oder eine Atrophie der Tränendrüse (MERRIAM et al., 1972) wurde innerhalb dieser Studie nicht gesehen.

Der *Intraokulardruck* variierte bei allen Patienten innerhalb der physiologischen Grenzen, die Ausbildung einer radiogen bedingten Uveitis oder eines Sekundärglaukoms (SCHERER und SACK, 1996) konnte nicht festgestellt werden.

Bei 5/22 Augen bestand zu Beginn der Radiotherapie eine *Korneadystrophie*, die sich unter dem Einfluss der Bestrahlung nicht veränderte, bei 7/22 Augen stellte sich nach der Bestrahlung innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine dezente Korneadystrophie ein.

Da eine korneale Dystrophie sekundär zur KSC in Erscheinung treten kann (STANLEY, 1988), ist es aufgrund der geringen Zahl der Fälle nicht möglich, die korneale Veränderung als Folge der Strahlenanwendung zu sehen.

Photophobie, Blepharospasmus, Epiphora, konjunktivale Hyperämie, konjunktivales und korneales Ödem traten vor allem bei den keratektomierten Patienten auf. Diese Symptome können als Folge der operationsbedingten Entzündung gewertet werden.

Reizerscheinungen durch die Manipulation am Auge (Fixation der Konjunktiva mit der Klemme, Einsetzen des Lidspreizers) können in Form von Epiphora und Konjunktivitis auftreten.

Ebenfalls ist eine strahlenbedingte Keratokonjunktivitis (MERRIAM et al., 1972; HAIK et al., 1983) nicht auszuschließen. Die Veränderungen heilten innerhalb von drei Wochen ohne therapeutische Maßnahmen komplikationslos aus.

Zusammenfassend betrachtet, stellt die Radiotherapie der Keratitis superficialis chronica mit weichen Röntgenstrahlen (15 kV), in einer Dosierung von zweimal 15 Gy, eine wirkungsvolle Maßnahme dar, die Pigmentierung und Vaskularisation der Kornea zu reduzieren, und die Progredienz der Erkrankung in einem Beobachtungszeitraum von mindestens sechs Monaten einzuschränken.

Vergleicht man die Entwicklung der Parameter Pigmentausbreitung, Pigmentdichte und Vaskularisation nach der Strontium 90 Bestrahlung mit den Ergebnissen der Radiotherapie mit weichen Röntgenstrahlen, so zeigt sich, dass die Wirksamkeit der Röntgenstrahlen vergleichbar mit der von β -Strahlen ist. Die langandauernde Regression der Hornhautvaskularisation und Pigmentausbreitung zeigen einen Vorteil in der Anwendung der Röntgenstrahlen gegenüber den β -Strahlen.

Bei drei Patienten wurde aufgrund eines stark eingeschränkten Visus oder Visusverlust die Radiotherapie mit einer superfiziellen Keratektomie kombiniert. Diese kombinierte Methode führte bei den Patienten zum Wiederlangen eines uneingeschränkten Sehvermögens.

Auf eine begleitende immunsuppressive und anti - inflammatorische lokale Dauertherapie kann bei dem durchgeführten Bestrahlungsprotokoll nicht verzichtet werden.

Inwieweit bessere Behandlungserfolge, zum Beispiel durch stärkere Fraktionierung bei gleichzeitiger Senkung der Dosis, erzielt werden, könnte Gegenstand weiterer Studien sein.

Eine stärkere Fraktionierung ist aber aufgrund der erforderlichen Narkose in der Tiermedizin nicht vertretbar.

In keinem Fall wurden schwerwiegende Komplikationen, wie die Ausbildung einer radiogenen Katarakt, eines Sekundärglaukoms oder einer Retinopathie als Folge der Strahleneinwirkung innerhalb des Beobachtungszeitraumes festgestellt.

In der Humanmedizin werden Beobachtungszeiträume nach Radiotherapien von über zehn Jahren gefordert (LEUNG et al., 2005), da Spätfolgen mehr als zehn Jahre danach auftreten können (MORIARTY et al., 1993). Diese Zeitspanne ist bei den Tieren nicht realisierbar, da die Lebenserwartung in der Regel unter diesem Beobachtungszeitraum liegt.

Der Beobachtungszeitraum dieser Studie erstreckte sich über sechs Monate. Wie der klinische Verlauf der KSC nach dieser Zeit bei den Patienten war, läßt sich leider retrospektiv nicht mehr ermitteln. Es wäre aber von wissenschaftlichem Interesse, eine Aussage über die dauerhafte Wirkung der Radiotherapie auf die Progression des Krankheitsverlaufes der KSC zu treffen. Denkbar und praktikabel wäre vielleicht eine Nachkontrolle von ein bis zwei Jahren post radiationem. Dies könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie lässt sich sagen, dass die adjuvante Therapie der KSC mit weichen Röntgenstrahlen eine wirkungsvolle Methode und Alternative zum Strontium 90 darstellt.

Die Anwendung von Röntgenstrahlen bietet gegenüber der Applikation mit dem Strontium 90 - Applikator mehrere Vorteile. Zum einen ist ein optimaler Strahlenschutz des Radiotherapeuten, durch die räumliche Trennung zum Patienten, gewährleistet. Zum anderen ist eine gezielte Applikation der Strahlendosis möglich, die gesamte Kornea und der Limbus werden bestrahlt. Des Weiteren sind dosimetrische Aspekte und Qualitätskontrollen weniger aufwendig.

Eine gute Verfügbarkeit von Röntgentherapiegeräten, vor allem in Zusammenarbeit mit humanmedizinischen Röntgenpraxen, ermöglicht eine praxisorientierte Anwendbarkeit dieser Methode.

6. Zusammenfassung

Aufgrund einer ausgeprägten, therapieresistenten Keratitis superficialis chronica wurden 13 Schäferhunde und Schäferhundmischlinge mit weichen Röntgenstrahlen (15 kV) in einer Dosierung von zweimal 15 Gy bilateral bestrahlt. Zur Auswertung wurden 11 Hunde in die Studie aufgenommen, somit umfasste das Untersuchungsspektrum 22 radiotherapeutisch behandelte Augen.

Bei drei Patienten (fünf Augen) wurde aufgrund eines stark eingeschränkten Visus oder Verlust des Sehvermögens eine superfizielle Keratektomie 48 Stunden vor der Bestrahlung durchgeführt.

Eine zusätzlich begleitende medikamentelle Dauertherapie bestand in der topischen Gabe eines 0,1%igen dexamethasonhaltigen Augengels (Dexagel[®]). Bis eine Woche nach der ersten Bestrahlung beziehungsweise bis zur vollständigen Reepithelisierung der Hornhaut bei den keratektomierten Patienten wurde auf die Verabreichung des Dexagel[®] verzichtet und ersatzweise eine 0,2%ige ciclosporinhaltige Lösung appliziert.

Die Strahlentherapie führte bei keinem Patienten zu schweren Komplikationen oder zu nicht tolerierbaren Nebenwirkungen.

Bei allen 22 radiotherapeutisch behandelten Augen war eine deutliche Abnahme der Pigmentausbreitung, -dichte und Vaskularisation der Hornhaut festzustellen. Die keratektomierten Patienten erlangten nach der superfiziellen Keratektomie und der Bestrahlung ihr Sehvermögen dauerhaft wieder.

Die Radiotherapie der Keratitis superficialis chronica mit weichen Röntgenstrahlen ist eine wirkungsvolle, adjuvante Therapie in schwerwiegenden Fällen mit drohendem oder bereits bestehendem Visusverlust. Die in der Studie etablierte Methode erweist sich als Alternative zur Radiotherapie mit Strontium 90.

7. Summary

Radiotherapy for canine chronic superficial keratitis with soft X-rays.

13 German shepherd dogs and crossbreed shepherd dogs were treated for a pronounced therapy-resistant chronic superficial keratitis with bilateral soft X-ray radiation (15kV) in a dose of twice 15 Gy. The study consisted of 11 dogs so that the study spectrum featured 22 eyes treated by radiotherapy.

In three patients (five eyes), a superficial keratectomy was carried out 48 hours before radiation because of extremely restricted vision or loss of sight.

Additional parallel on-going medication therapy consisted in topical administration of 0,1% eye gel containing dexamethasone (Dexagel[®]). Dexagel[®] was not administered for up to one week after the first radiation respectively up to complete re-epithelisation of the cornea in the patients following keratectomy; an 0,2% solution containing cyclosporine was administered instead.

A clear decrease in pigment spread, density and cornea vascularisation was ascertained in all 22 eyes treated with radiotherapy. Following superficial keratectomy and radiation, the corresponding patients regained their sight permanently.

Radiotherapy of chronic superficial keratitis with soft X-ray radiation is an effective adjuvant therapy for serious cases of threatening or already existing loss of vision.

The method established in the study constitutes an alternative to radiotherapy with strontium 90.

8. Literaturverzeichnis

ALBERTI, W. (1997):

Acute and Late Side Effects of Radiotherapy for Ocular Disease: An Overview.

In: Radiotherapy of Ocular Disease (Hrsg., Wiegel, T., Bornfeld, N., Foerster, M.H., Hinkelbein, W.), Front Radiat Ther Oncol **30**, Karger Verlag, Basel, 281-286

ALDEN, H.S., JONES, J.W., RANKIN, J. (1949):

Roentgen ray treatment of the eye. Further experiences.

Arch Derm **59**, 430-434

AMMANN, K. (1966):

Hornhauterkrankungen beim Hund, vergleichend - klinische Untersuchungen.

Kleintierpraxis **11**, 1-32

APPELQVIST, P., SALMO, M., RISSANEN, P. (1990):

Radiotherapy in emergency treatment of malignant exophthalmos.

Strahlenther Oncol **166**, 190-193

ASWAD, M.I., BAUN, J. (1987):

Optimal time for postoperative irradiation of pterygia.

Ophthalmology **94**, 1450-1451

AUSTAD, R., ØEN, E. (1978):

Chronic superficial keratitis (keratitis superficialis chronica) in the dog. A review of literature.

J Small Anim Pract **19**, 197-201

BAHRASSA, F. und DATTA, R. (1983):

Postoperative beta radiation treatment of pterygium.

Int J Radiat Oncol Biol Phys **9**, 679-684

BARR, J.T., GORDON, M.O., ZADNIK, K., PELLICAN, K., EDRINGTON, T.B. (1996):

Photodocumentation of corneal scarring. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group.

J Refract Surg **12**, 492-500

BARTALENA, L., MARCOCCI, C., CHIVATO, L., LADDAGA, M., ADREANI, D. (1983):

Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves's ophthalmopathy.

Comparison with systemic corticoids alone.

J Clin Endocrinol Metab **56**, 1139-1144

BARTALENA, L., MARCOCCI, C., TANDA, L. M., ROCCHI, R., MAZZI, B. (2002):

Orbital radiotherapy for Graves's ophthalmopathy.

Thyroid **12** (3), 245-50

BEDFORD, P. G. C. und LONGSTAFFE, J.A. (1979):

Corneal pannus (chronic superficial keratitis) in the German Shepherd Dog.

J Small Anim Pract **20**, 41-56

- BELIN, M.W., BOUCHARD, C.S., PHILLIPS, T.M., (1990):
Update on topical cyclosporine A. Background, immunology and pharmacology.
Cornea **9** (3), 184-195
- BELLHORN, R. und HENKIND, P. (1966):
Superficial Pigmentary Keratitis in the Dog.
J Am Vet Med Assoc **149** (2), 173-175
- BIGELBACH, A. (1993):
Die lokale Behandlung kortikoresistenter Fälle von Keratitis superficialis chronica (Ueberreiter) und plasmazellulärer Nickhautinfiltration mit Cyclosporin.
Kleintierpraxis **38** (5), 271-280
- BLAXTER, P.L. (1955):
Conjunctival lymphoma treated by x-rays.
Trans Ophthal Soc UK **75**, 315-320
- BLOGG, J.R. (1987):
The Eye in Veterinary Practice, Vol. 3 Eye injuries.
Melbourne, Australia: Chilcote Publishing, 63
- BOLLIGER, J. (1997):
Die lokale Applikation von 1%igen Cyclosporin-Augentropfen bei der Kerato-konjunktivitis sicca, der Keratitis superficialis chronica und bei der Keratitis punctata.
Zürich, Veterinärmedizinische Fakultät, Diss.
- BOROFKA, S. (1995):
Die Röntgentherapie bei chronisch - degenerativen Gelenkentzündungen des Hundes.
Eine retrospektive klinische Studie.
Berlin, Freie Univ., Fachbereich Veterinärmed., Diss.
- BRENNER, D.J. und MERRIAM, G.R. (1994):
Postoperative irradiation for pterygium. Guidelines for optimal treatment.
Int J Radiat Oncol Biol Phys **30**, 721-725
- BROOKS, D.E. (1991):
Canine conjunctiva and nictitating membrane.
In: *Veterinary Ophthalmology*, (Hrsg., K.N. Gelatt).
Philadelphia: Lea & Febiger, 2nd ed., 253
- BROWN, G.C., SHIELDS, J.A., SAUBORN, G., AUGSBURGER, J.J. (1982):
Radiation optic neuropathy.
Ophthalmology **89**, 1489-1493
- BUCHER, O. und WARTENBERG, H. (Hrsg.) (1997):
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen, 12. Auflage, Hans Huber Verlag,
Bern, 452

- BUDRAS, K.D., FRICKE, W., RICHTER, H. (Hrsg.) (1996):
Atlas der Anatomie des Hundes, fünfte Auflage, Schlütersche, Hannover, 118
- BURK, R.L. und GIEL, D.T. (1997):
A Selected Review of the Physics of Radiation Therapy.
Vet Clin North Am Small Anim Pract **27** (1),7-20
- BUSCH, M. und SAUERWEIN, W. (1996):
Klinisch-methodische Grundlage der Brachytherapie.
In: Strahlentherapie (Hrsg., Scherer, E., Sack, H.), vierte Auflage, Springer Verlag,
Berlin, 109-115
- CAMERON, M.E. (1962):
Geographic distribution of pterygia.
Trans Ophthalmol Soc Aust **22**, 67-81
- CAMPBELL, L.H. und SNYDER, S.B. (1973):
Chronic Superficial Keratitis in Dogs, Negative Results of Isolation Procedures for
Chlamydia.
Am J Vet Res **34** (4), 579-580
- CAMPBELL, L.H., OKUDA, H.K., LIPTON, D.E., REED, C. (1975):
Chronic Superficial Keratitis in Dogs, Detection of cellular Hypersensitivity.
Am J Vet Res **36** (5), 669-671
- CANDLIN, F.T. (1952):
Treatment of chronical corneal lesions with beta radiation.
Proceedings 19 th Annual Meetings of the Am Vet Med Assoc (1952), 221-22
- CATTICOTT, E.J., THARP, L., JOHNSON, E. (1953):
Beta Ray Therapy in Ocular Diseases of Animals.
J Am Vet Med Assoc **122**, 172-175
- CHAN, R.C. und SHUKOVSKY, L.J. (1976):
Effects of irradiation on the eye.
Radiology **120**, 673-675
- CHAVKIN, M., ROBERTS, S., SALMAN, M., SEVERIN, G., SCHOLTEN, N. (1994):
Risk factors for development of chronic superficial keratitis in dogs.
J Am Vet Med Assoc **204** (10), 1630-1634
- CHIOU, G.C., XUAN, B., LIU Q., YAMASAKI, T., OKAWA, T. (2000):
Inhibition of interleukin1-1induced uveitis and corneal fibroblast proliferation by interleukin-
1 blockers.
J Ocul Pharmacol Ther **16**, 407-418
- CLAPP, N.K., CARLSON, W.D., MORGAN, J.P. (1963):
Radiation Therapy for Lamenesses in Horses.
J Am Vet Med Assoc **4**, 277-280

- CLERC, B. (1976):
Keratite supf. chronique du Berger Allemand Conception etiologique.
Actuelle Rec Med Vet **152** (10), 645-652
- CLERC, B. (1996):
Chronic Superficial Keratitis in German Shepherd Dogs and other breeds.
Canine Practice **21** (6), 6-12
- COATS, G. (1913):
Some instances of disease in animal eye.
Proceedings Royal Soc Med (Sect. Ophth.) **7**, 10
- CORONEO, M.T., DI GIROLAMO, N., WAKEFIELD, D. (1999):
The pathogenesis of pterygia.
Curr Opin Ophthalmol **10**, 282-288
- DICE, P.F. (1981):
The Canine Cornea.
In: Veterinary Ophthalmology (Hrsg., K.N. Gelatt), 1st ed.,
Lea & Febiger, Philadelphia, 356
- DI GIROLAMO, N., KUMAR, R.K., CORONEO, M.T., WAKEFIELD, D. (2002):
UVB-mediated induction of interleukin-6 and -8 in pterygia and cultured human pterygium
epithelial cells.
Invest Ophthalmol Vis Sci **43** (11), 3430-3437
- DUNKER, G.J.W. (2002):
Pterygium und Symblepharon beim Menschen.
Vortrag auf der Tagung FVO 2002 (23./24. 11.2002), Potsdam
- DUSHKU, N., JOHN, M.K., SCHULTZ, G.S., REID, T.W. (2001):
Pterygia Pathogenesis. Corneal Invasion by Matrix-Metalloproteinase Expressing Altered
Limbal Epithelial Basal Cells.
Arch Ophthalmol **119**, 695-705
- DYCE, K.M., SACK, W.O., WENSING, C.J.G. (Hrsg.) (1991):
Anatomie der Haustiere, zweite Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 364
- EBERLEIN, E. (1906):
Röntgentherapie bei Haustieren.
Berichte vom II. Röntgenologischen Kongress, Hamburg
- EGGER, E., SCHALENBURG, A., ZOGRAFOS, L., BERCHER, L.,
BOEHRINGER, T. (2001):
Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal
melanoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys **51**, 138-147

- EICHENBAUM, J., LAVACH, D., SEVERIN, G., PAULSEN, M., JONES, R. (1986):
Immunohistochemical staining patterns of canine eyes affected with chronic
superficial keratitis.
Am J Vet Res **47**, 1952-1955
- EICHENFIELD, L.F., BECK, L. (2003):
Elidel (pimecrolimus) cream 1%: a non-steroidal topical agent for the treatment of atopic
dermatitis.
J Allerg and Clinic Immun **11**, 1154-1168
- ELSÄSSER, K. (1992):
Untersuchungen zur Ätiologie der Keratitis superficialis des Dachshundes und Boxers,
eine Herpes - Virus - Infektion ?
Wien, Veterinärmedizinische Fakultät, Diss.
- FARMER, A.M.T. (1984):
Corneal pannus in dog.
Vet Annu **24**, 315-324
- FECHNER, P.U. und TEICHMANN, K.D. (Hrsg.) (1991):
Medikamentöse Augentherapie, zweite Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 61-65
- FENECH, J., CLERC, B., ISSEAUTIER, M. (1986):
Superficial keratitis in German Shepherd dogs. An attempt to prove an immunological
process.
Transactions of the 17th Annual Meetings of ACVO, 3-10
- FISCHER, C. (1979):
Granuloma formation associated with the subconjunctival Injection of
Corticosteroids in dog.
J Am Vet Med Assoc **174**, 1086-1088
- FRANCESCHETTI, A., SARASIN, R., BALAVOINE, C. (1952):
A few indications for Roentgentherapy in ophthalmology.
Am J Roentgenol **68**, 38-46
- FRAUENFELDER, H., BLEVINS, W., PAGE, E. (1982):
90-Sr for treatment of periocular squamous cell carcinoma in horse.
J Am Vet Med Assoc **180** (3), 307-309
- FRITZSCH, R., HASSENSTEIN, E., DAUSCH, D. (1981):
Results of retrobulbar irradiation in case of benign endocrinous ophthalmopathy.
Strahlentherapie **157**, 305-309
- FUCHS, W.A. (Hrsg.) (1996):
Radiologie. Diagnostik durch bildgebende Verfahren, Hans Huber Verlag, Bern, 97
- FUKUSHIMA, S.I.T., INONE, T., OZEKI, S. (1999):
Postoperative irradiation of pterygium with Strontium 90 eye applicator.
Int J Radiat Oncol Biol Phys **43** (3), 597-600

- GELATT, K.N. (Hrsg.) (1998):
 Veterinary Ophthalmology.
 Philadelphia: Lea & Febiger, 3rd ed., 637
- GILLETTE, E.L. (1970):
 Veterinary Radiotherapy.
 J Am Vet Med Assoc **157** (11), 1707-1712
- GILLETTE, E.L. (1987):
 Principles of radiation therapy.
 In: Veterinary Cancer Medicine (Hrsg., Theilen, G.H, Madewell, B.R.), 2nd ed.,
 Philadelphia: Lea & Febiger, 137-143
- GILLETTE, E.L. (1997):
 The history of veterinary radiation oncology.
 Vet Clin North Am Small Anim Pract **27**, 1-6
- GILGER, B., WHITLEY, R., McLAUGHLIN, S., WRIGHT, J., DRANE, J. (1991):
 Canine corneal thickness measured by ultrasonic pachymetry.
 Am J Vet Res **52** (10), 1570-1572
- GLAZE, M., CRAWFORD, M., NACHREINER, R., CASEY, H., KEARNY, M. (1988):
 Ophthalmic corticosteroid therapy, systemic effects in the dog.
 J Am Vet Med Assoc **192** (1), 73-75
- GOLBS, S. und SCHERKL, R. (1997):
 Pharmakologie der Entzündung und der Allergie.
 In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für Veterinärmedizin
 (Hrsg., Frey, H.H., Löscher, W.), Enke Verlag, Stuttgart, 431
- GRAENITZ, U. (1999):
 Tumoren der Augen.
 In: Kleintieronkologie (Hrsg., Kessler, M.) Parey Verlag, Berlin, 501-515
- GRAUTHOFF, H., WUTTKE, H., FRAUMHOLD, H. (1980):
 Radiation therapy of endocrine orbitopathy 1st communication: Clinical results.
 Strahlentherapie **156**, 469-474
- GREHN, F. (Hrsg.) (2003):
 Grehn Augenheilkunde, 28. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 365-367
- GRÜNING, G. (2001):
 Die Strahlentherapie der Keratitis superficialis chronica mit Strontium 90.
 Berlin, Freie Univ., Fachbereich Veterinärmed., Diss.
- GRÜNING, G., WOLFINGER, U., HÖCHT, S., HINKELBEIN, W., RUDOLPH, R.,
 BRUNNBERG, L. (2001):
 Zur Rolle des caninen Herpesvirus Typ 1 (CHV-1) bei der Keratitis superficialis chronica
 (KSC) im Zusammenhang mit der Strontium 90 Strahlentherapie.
 Kleintierpraxis **46**, 699-705

- GUM, G.G., GELATT, K.N., OFRI, R. (1998):
 Physiology of the Eye.
 In: Veterinary Ophthalmology (Hrsg., Gelatt, K.N.), 3rd ed., Philadelphia:
 Lea & Febiger, 151-156
- GUYTON, J.S. und REESE, A.B. (1948):
 Use of roentgen therapy for retinal diseases characterized by new formed blood vessels
 (Eales disease, retinitis proliferans). A preliminary report.
 Arch Ophthal **40**, 389-412
- HAIK, B.G., JEREB, B., ABRAMSON, D.H., ELLSWORTH, R.M. (1983):
 Ophthalmic radiotherapy.
 In: Ophthalmic surgery (Hrsg., Iliff, N.T.), Curchill-Livingstone, New York, 449-485
- HAMAWY, M.M. (2003):
 Molecular actions of calcineurin inhibitors.
 Drug News Persp **16**, 277-282
- HARTMANN, C. (1991):
 Grundprinzipien der Therapie immunologischer Augenerkrankungen.
 In: Auge und Immunologie (Hrsg., Lund, O.E., Waubke, T.N.), Enke Verlag, Stuttgart, 188
- HARTUNG, K. (1973):
 Experimentelle Untersuchungen zum Auftreten von Strahlenschäden bei
 Hunden und Pferden nach Röntgentherapie.
 Berl Muench Tieraerztl Wochenschr **11**, 201-220
- HARTUNG, K. (1980):
 Röntgentherapie entzündlicher Erkrankungen beim Hund.
 Tierärztliche Praxis **8**, 363-366
- HARWELL, G., ANGELL, J., MERIDETH, R., CARLEY, C. (1985):
 Chronic superficial keratitis in a Mexican Wolf.
 J Am Vet Med Assoc **1** (187), 1268
- HEIDER, H.-J. (1994):
 Immunopathien des Auges beim Hund.
 Kleintierpraxis **39** (5), 313-324
- HELLENTHAL, W. (Hrsg.) (1988):
 Physik und ihre Anwendung in der Praxis für Pharmazeuten,
 Mediziner und Biologen, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 287-291
- HENDRIX, D.V.H., WARD, D.A., BARNHILL, M.A. (2002):
 Effects of anti-inflammatory drugs and preservatives on morphologic characteristics and
 migration of canine corneal epithelial cells in tissue culture.
 Veterinary ophthalmology **5** (2), 127-135

- HENK, J.M., WHITELOCKE, R.A., WARRINGTON, A.P., BESSELL, E.M. (1993):
Radiation dose to the lense and cataract formation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys **25** (5), 815-820
- HERMANN, T.H. und BAUMANN, M. (Hrsg.) (1997):
Klinische Strahlenbiologie: kurz und bündig, dritte Auflage, G. Fischer Verlag, Jena, 14-58
- HERTEL, E. (1918):
Die nicht-medikamentöse Therapie der Augenkrankheiten.
In: Handbuch der Augenheilkunde (Hrsg., Graefe-Sämisch), zweite Auflage, Springer Verlag, Berlin, 134
- HESS, F. (1972):
Die Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen.
Deutsches Ärzteblatt **39**, 2460-2471
- HIRSCH, P. (1957):
Zur Anwendung von β -Strahlen in der Augenheilkunde. Schrifttumsübersicht und eigene Erfahrungen.
Klin Mbl Augenheilkunde **131**, 776-794
- HIRSCHFELD, D., SIMON, D., SCHOENROCK, D., CULMSEE, K., MELLIN, A.,
NOLTE, J. (2001):
Strahlentherapie in der Kleintiermedizin.
Prakt Tierarzt **82** (1), 16-21
- HIRST, L.W. (2003):
The treatment of pterygium.
Surv Ophthalmol **48**, 145-180
- HOFFMANN, W. (1954):
Demonstrationen zur Strahlentherapie des Auges.
In: Zeitfragen der Augenheilkunde (Hrsg., Löhlein, W.), G. Thieme Verlag, Leipzig, 135-142
- HOLMBERG, D.L., SCHEIFER, H.B., PARENT, J. (1986):
The Cryosurgical Treatment of Pigmentary Keratitis in dogs - An Experimental and Clinical Study.
Vet Surg **15** (1), 1-4
- ILIFF, C.E. (1947):
Beta irradiation in ophthalmology.
Arch Ophthalmol **38**, 415-441
- JOUSSEN, A.M., KRUSE, F.E., ÖTZEL, D., HOLZ, F.G., DEBUS, J. (1999):
Experimentelle externe Bestrahlung kornealer Neovaskularisationen.
Der Ophthalmologe **4**, 234-239

- JÜRGENLIEMK-SCHULZ, I.M., HARTMAN, L.J., ROESINK, J.M., TERSTEEG, R.J. (2004):
Prevention of Pterygium recurrence by postoperative single-dose beta-irradiation: a prospective randomized clinical double-blind trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys **59** (4), 1138-1147
- JUNQUEIRRA, L.C. und CARNEIRO, J. (Hrsg.) (1984):
Histologie. Springer Verlag, Berlin, New York, 589
- JONES, T.C., HUNT, R.D., KING, N.W. (1997):
Pathologic effects of ionizing radiation.
In: *Veterinary pathology*, (Hrsg., Williams und Wilkins), 6th ed., Baltimore, 681-690
- KRAEHENMANN, A. (1975):
Aetiologie und Pathogenese der keratitis superficialis chronica der Schäferhunde.
Thessaloniki. Proc 20th World Vet Congr, 1741-1742
- KANSKI, J.J. (Hrsg.) (1999):
Clinical ophthalmology. A Systematic Approach, 4th ed., Butterworth Heinemann, Oxford, 83-96
- KASER-HOTZ, B., FODOR, G., CORDT-RIEHLE, J., BLATTMANN, H. (1994):
Radiotherapie in der Kleintiermedizin: Grundlagen, Indikationen und Bedeutung.
Schweiz Arch Tierheilkd **10**, 319-327
- KASWAN, R.L. und SALISBURG, M.A. (1990):
A new perspective on canine keratokonjunktivitis sicca treatment with ophthalmic cyclosporine.
Vet Clin North Am Small Animal Pract **20**, 585-613
- KRESS, S., SUTTER, C., STRICKLAND, P.T., MUKHTAR, H. (1992):
Carcinogen specific mutational pattern in p53 gene in ultraviolet B radiation induced squamous cell carcinomas of mouse skin.
Cancer Res **52**, 6400-6403
- KÜPPER, W. (1975):
Oberflächenstruktur der Hornhaut bei der Keratitis superficialis chronica (Überreiter).
Berl Muench Tieraerztl Wochenschr **88**, 371-374
- KUNZMANN, R. (1979):
Genealogische Untersuchungen zum Vorkommen der KSC beim Deutschen Schäferhund.
Zürich, Fachbereich Veterinärmedizin, Diss.
- LAUBENBERGER, T.H., LAUBENBERGER, J. (Hrsg.) (1994):
Technik der medizinischen Radiologie. Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz für Ärzte, Medizinstudenten und MTRA, sechste Auflage, Deutscher Ärzteverlag, Köln, 36-43
- LEDERMANN, M. (1957):
Radiotherapy of nonmalignant diseases of the eye.
Brit J Ophthal **41**, 1-19

- LEONHARDT, H. (Hrsg.) (1990):
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen, achte Auflage,
Thieme Verlag, Stuttgart, 334
- LEUNG, D.Y.L., LI, F.C.H., LAM, D.S.C (2005):
Prevention of pterygium recurrence by postoperative single-dose- β -irradiation: A
prospective randomized clinical double-blind trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys **61** (1), 311-312
- LIEBERT, W. (1914):
Die Lichttherapie in der Veterinärmedizin. 2. Röntgentherapie.
Dtsch Tierärztl Wochenschr **22**, 161-165
- LOMMATZSCH, P. (1968):
Morphologische und funktionelle Veränderungen des Kaninchenauges nach Einwirkung
von Beta - Strahlen auf den dorsalen Bulbusabschnitt.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **176**, 100-125
- LOMMATZSCH, P. (1973):
Experiences in the treatment malignant melanoma of the choroid with ^{106}Ru / ^{106}Rh beta ray
applicators.
Trans Ophthalmol Soc UK **93**, 119-132
- LOMMATZSCH, P., ALBERTI, W., LOMMATZSCH, R., ROHRWACHER, W. (1994):
Radiation effects on the optic nerve observed after brachytherapy of choroidal melanomas
with Rn-106 / Rh-106 plaques.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **232**, 482-487
- LU, C.K., CHEN, K.H., LEE, S.M., HSU, W.M., LAI, J.Y., Li, Y.S. (2006):
Herpes simplex keratitis following excimer laser application.
J Refract Surg, **22** (5), 509-511
- LUTTERBECK, E.F. und HOMMON, J.V. (1955):
Klinische Erfahrungen mit dem Strontium 90 Applikator.
Strahlentherapie **97**, 568-574
- LUTTERBECK, E.F. (1967):
Strahlentherapie bei Tieren.
In: Handbuch der medizinischen Radiologie XVIII (Hrsg., Zuppinger, A.),
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 540-575
- MAGRANE, G. (1965):
Diseases of the cornea and sclera.
In: Canine Ophthalmology (Hrsg., K.N. Gelatt), 1st ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 92-98
- MAGRANE, G. (1971):
Diseases and surgery of the cornea and sclera.
In: Canine Ophthalmology (Hrsg., K.N. Gelatt), 2nd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 96-108

- MAHAR, P.S. und NWOKORA, G. E. (1993):
Role of mitomycin C in pterygium surgery.
Brit J Ophthalmol **77**, 433-435
- MARCHESE, M.J., HEI, T.K., ZAIDER, M., BAYNE, G., KUSHNER, S. (1987):
Radiation repair in human endothelial cells.
Int J Radiat Oncol Biol Phys **13**, 1857-1860
- MARTIN, C.L. (1994):
Augenkrankheiten bei Hund und Katze.
Alfeld-Hannover: M. & H. Shaper, erste deutsche Auflage, 145-232
- MATHIS, G.A. (1998):
Clinical Ophthalmic Pharmacology and Therapeutics.
In: Veterinary Ophthalmology (Hrsg., K.N. Gelatt), 3rd ed., Lea & Febiger,
Philadelphia, 308-312
- McENTEE, M., PAGE, R., NOVOTNEY, C. (1993):
Palliative radiotherapy for canine appendicular osteosarkoma.
Vet Radio Ultrasound **34**, 367-370
- MEGINNES, P.J. und LUTTERBECK, E.F. (1951):
Roentgentherapy of inflammatory conditions affecting the legs of thoroughbred horses.
North Am Vet **32**, 540-546
- MEGINNES, P.J. und LUTTERBECK, E.F. (1954):
Further Clinical Experiences with Radiation Therapy in Race Horses.
North Am Vet **28**, 431-438
- MERRIAM, G.R., SZECHTER, A., FOCHT, E.F. (1972):
The effects of ionizing radiations on the eye.
Front Radiat Ther Oncol **6**, 346-385
- MIDENA, E., SEGATO, T., BLARZINO, M.C. (1991):
Effects of ionizing radiation on human conjunctival epithelial cells: a clinical and cytologic
study.
Ophthalmologica **203**, 75-81
- MILLER, W.W. (1990).
Cyclosporine in ocular disease. An alternative to glucocorticoid therapy.
Vet Med Report **2**, 86-88
- MITRANI, R., WORGUL, B.V. (1986):
The effects of ionizing radiation on the dividing cells of the conjunctival epithelium.
Curr Eye Res **5**, 523-528
- MIYAMOTO, H., KIMURA, H., YASUKAWA, T., YANG, C., HONDO, Y. (1999):
Suppression of experimental corneal angiogenesis by focal x-ray irradiation.
Curr Eye Res **19** (1), 53-58

- MONTEIRO-GRILLO, J., GASPAR, L., MONTEIRO-GRILLO, M. (2001):
Postoperative irradiation of primary pterygium: results and sequelae.
Int J Radiat Oncol Biol Phys **48**, 865-9
- MORANO, M. und FRANCHI, B. (1949):
Plesiotherapeutic treatment (chaoul therapy) of some deep ocular affections.
Ophthalmologica (Basel) **118**, 30-41
- MORIARTY, A.P., CRAWFORD, G.J., McALLISTER, J.L. (1993):
Severe corneoscleral infection. A complication of beta irradiation scleral necrosis following
pterygium excision.
Arch Ophthalmol **111**, 947-951
- MURPHY, C.J., POLLOCK, R.V.S. (1993):
In: Miller`s Anatomy of the dog, 3rd ed., W.B. Saunders Company,
New York, 1013-1015
- NELL, B., GELBMANN, W., MÖSTL, K. (2000):
Untersuchungen über das Vorkommen von Bakterien, Pilzen, Chlamydien,
Mykoplasmen sowie Herpes- und Adenoviren bei der Conjunctivitis follicularis, der
eosinophilen Keratitis und der Keratitis superficialis chronica des Hundes.
Wien Tierärztl Mschr **87**, 314-321
- NELL, B., WALDE, I., BILLICH, A., VIT, P., MEINGASSNER, J.G. (2005):
The effect of topical Pimecrolimus on keratokonjunktivitis sicca and chronic superficial
keratitis in dogs: results from an exploratory study.
Vet Ophthalmol **8**, 39-41
- OESER, H. und KLEBERGER, E. (1970):
Erkrankungen des Auges und der Orbita.
In: Handbuch der medizinischen Radiologie XVII (Hrsg., Zuppinger, A., Ruchensteiner, E.),
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 322-356
- OWEN, L.N. (1975):
The Role of Radiotherapy in Veterinary Practice.
Vet Rec **97**, 340-351
- PAJIC, B. und GREINER, R.H. (2005):
Long-term results of non surgical, exclusive strontium- / -yttrium-90 beta-irradiation of
pterygia.
Radiother Oncol **74** (1), 25-29
- PANNEWITZ von G. (1933):
Die Röntgentherapie der Arthritis deformans.
Ergebn Med Strahlenforschung **6**, 62-126
- PARSON, J.T., FITZGERALD, C.R., HOOD, C.J., ELLINGWOOD, K.E., BOVA, F.J.,
MLLIAN, R.R. (1983):
The effects of irradiation on the eye and optic nerve.
Int J Radiat Oncol Biol Phys **9**, 609-22

- PAULSEN, M., LAVACH, J., SYNDER, S., SEVERIN, G., EICHENBAUM, J. (1987):
Nodular granulomatous episklerokeratitis in dogs, 19 cases (1973-1985).
J Am Vet Med Assoc **190** (12), 1581-1587
- PENNA, E.P. und SINGH, G. (1993):
Mitomycin C after pterygium excision.
Ophthalmology **100**, 976
- PETERHANS-WIDMER, E. (1977):
Histologische Untersuchungen zur Pathogenese der Keratitis superficialis chronica
(Überreiter) des Deutschen Schäferhundes.
Zürich, Fachbereich Veterinärmedizin, Diss.
- PETERSEN, J.A., KRISS, J.P., McDOUGALL, J.R., DONALDSON, S.S. (1990):
Prognostic factors in the radiotherapy of Graves's ophthalmopathy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys **19**, 259-264
- PETRICK, S.W. und VAN RENDESBURG, I.B.J. (1989):
Corneal anatomical differences in the aetiology of chronic superficial keratitis.
J Small Anim Pract **30**, 449-543
- PFEIFFER, R.L., WILCOCK, B.P., DUBIETZIG, R.R., RENDER, J.A. (1998):
Fundamentals of Veterinary Ophthalmic Pathology.
In: *Veterinary Ophthalmology* (Hrsg., K.N. Gelatt), 3rd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 362
- PFLUGER, T., WENDT, T., TOROUTOGLU, N., PICKARDT, C., WUTTGER, R. (1990):
Retrolbulbar irradiation of endocrine ophthalmopathy. A Comparison between 10 and 16 Gy
total dose.
Strahlenther Oncol **166**, 673-677
- POMMER, A. (1935):
Die Röntgentherapie der Hautkrankheiten bei Tieren.
Berl. IX. Internat. Dermatologen Kongr. 1, 594-600
- POMMER, A. (1938):
10 Jahre Röntgentherapie in der Veterinärmedizin.
Proc. Thirteenth Internat. Vet-Kongr. Zürich, 319-330
- POMMER, A. (1954):
Die Röntgentherapie in der Veterinärmedizin.
Wien Tierärztl Mschr **17**, 748-763
- RAPPERSBERGER, K., KOMAR, M., EBELIN, M.E. (2002):
Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly in
psoriasis and is well tolerated.
J Invest Derm **119**, 876-887

- REICHEL, W.C. (1970):
Allgemeine Richtlinien und Methodik.
In: Handbuch der medizinischen Radiologie XVII (Hrsg., Diethelm, L., Zuppinger, A.),
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1
- RICHARDS, D.A. und CARTER, K.L. (1978):
Ophthalmology.
Canine Practice **5**, 48-55
- ROBERTS, S. (1954):
The nature of corneal pigmentation in the dog.
Am J Vet Med Assoc **124**, 208
- RÖDEL, F., KLEY, N. (2002):
Anti-inflammatory effect of low-dose X-irradiation and the involvement of TGF-beta
1-induced down regulation of leukocyte / endothelial cell adhesion.
Int J Radiat Oncol Biol Phys **78** (8) 711-719
- ROSS, M.H., REITH, E.J., ROMRELL, L.J. (1985):
Histology: A Text and Atlas, 2nd ed., Williams & Wilkins, Baltimore, London, 715-717
- ROSSELET, E. (1955):
La radiothérapie fonctionnelle. Considérations à la lumière de quelquesunes des ses
applications en ophththalmologie.
Bull Schweiz Akad Med Wiss **11**, 116-124
- RUBIN, L.F. (1989):
Inherited eye diseases in purebred dogs.
Baltimore: Williams & Wilkins, 2nd ed., 55-58
- SAMUELSON, D. (1998):
Ophthalmic Anatomy.
In: Veterinary Ophthalmology (Hrsg., K.N. Gelatt), 3rd ed., Lea & Febiger,
Philadelphia, 31-150
- SAUNDERS, L. und RUBIN, L. (1975):
Ophthalmic Pathology of Animals, Harger Verlag, Basel
- SCHÄFFER, E. (1978):
In: Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere
(Hrsg., Dahme E., Weiss, E.), zweite Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 365-366
- SCHERER, E. und SACK, H. (Hrsg.) (1996):
Grundlagen der Strahlentherapie.
In: Strahlentherapie Radiologische Onkologie, vierte Auflage, Springer Verlag,
Berlin, 439-452

- SCHLUNGBAUM, W., FLESCHE, U., STABELL, U. (1994):
Strahlentherapie
In: Medizinische Strahlenkunde, siebente Auflage, Walter de Gruyter Verlag,
Berlin, New York, 235-250
- SCHREIBER, S.L. (1991):
Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands.
Science **251**, 283-287
- SCHULTZE, H., HINRICHS, M., KIMMING, B. (1996):
Ergebnisse der Strontium - 90 - Kontakttherapie zur Rezidivprophylaxe des Pterygiums.
Strahlenther Onkol **172**, 417-421
- SEBBAN, A. und HIRST, L.W. (1991):
Treatment of pterygia in Queensland.
Aust N Z J Ophthal **19**, 95-127
- SEEGENSCHMIDT, M.H., KATALINIC, A. (1999):
Strahlentherapie von gutartigen Erkrankungen: eine Bestandsaufnahme für Deutschland.
Strahlenther Onkol **175** (11), 514-547
- SELLERS, R.S., SILVERMAN, L., KHAN, K.N.M. (2004):
Cyclooxygenase-2 Expression in the Cornea of Dogs with Keratitis.
Vet Pathol **41**, 116-121
- SEVERIN, G.A. (1989):
German Shepherd pannus.
In: Severin's Veterinary Ophthalmology Notes, 3rd ed., Colorado, DesignPointe, 300-303
- SHIMAZAKI, J., SHINOZAKI, N. (1998):
Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent
pterygium associated with symblepharon.
Brit J Ophthalmol **82**, 235-240
- SHOLLEY, M.M., WILSON, J.D., MONTOUR, J.L., RUFFOLO, J.J. (1980):
Radiation response of corneal neovascularisation.
Invest Ophthalmol Vis Sci **19**, 278-283
- SLATTER, D.H., LAVACH, J.D., SEVERIN, G.A., YOUNG, S. (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, 2nd ed., W.B. Saunders Co,
Philadelphia, 276-279
- SLATTER, D.H. (2001):
Fundamentals of Veterinary Ophthalmology, 3rd ed., W.B. Saunders Co,
Philadelphia, 276-279

- SMITT, M.C. und DONALDSON, S.S (1999):
Radiation therapy for benign disease of the orbit.
Semin Radiat Oncol **9**, 179-189
- SOKOLOFF, N. (1898):
Röntgenstrahlen gegen Gelenkrheumatismus.
Wien Med Wschr **12**, 209-211
- STADES, F.C., NEUMANN, W., WYMAN, M. (2001):
Praktische Augenheilkunde für den Tierarzt.
Hannover, Schlütersche, zweite deutsche Auflage, 113-123
- STANLEY, R.G. (1988):
Superficial stromal keratitis in the dog.
Aust Vet J **65** (10), 312-323
- STECKIWIZC, P. (1983):
Contribution a l'Etude des Deutschen Schäferhundes la keratite superficielle chronique
du Berger Allemande.
Doctoral Thesis University of Creteil
- STEINFELD, M. (1967):
Untersuchungen über die Keratitis superficialis chronica des Deutschen Schäferhundes.
Zentbl Vet Med **15** (1), 1-116
- TAYLOR, H.R., WEST, S.K., ROSENTHAL, F.S., MUNOZ, B.M.,
NEWLAND, H.S., EMMETT, E.A. (1989):
Corneal changes associated with chronic UV- irradiation.
Arch Ophthalmol **107**, 1481-1484
- TEICHERT, G. (1966):
Plasmazelluläre Infiltration des dritten Augenlides beim Hund.
Berl Muench Tieraerztl Wochenschr **23**, 449-451
- TELLHELM, E., NOLTE, I., REINACHER, M., TELLHELM, B. (1982):
Klinische, immunhistologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen der
Keratitis superficialis chronica (Überreiter) des Deutschen Schäferhundes.
Kleintierpraxis **27** (3), 131-144
- THRALL, D.E. (1997):
Biologic basis of radiation therapy.
Vet Clin North Am Small Anim Pract **27**, 21-35
- TIZARD, I. (1992):
An introduction in veterinary immunology, 4th ed., W.B. Saunders, Philadelphia, 451-452
- TODD, J.A., ACHA-ORBLA, H., BELL, J.I., CHAO, N., JAKOB, C.O. (1988):
A molecular basis for MHC II - associated immunity.
Science **240**, 1003-1009

- TROTT, K.L. und KAMPRAD, F. (1999):
Radiobiological mechanisms of anti - inflammatory radiotherapy.
Radiother Oncol **51** (3), 197-203
- ÜBERREITER, O. (1956):
Die Mikroskopie am lebenden Tierauge.
Wien Tierärztl Mschr **43**, 77-82
- ÜBERREITER, O. (1961):
Eine besondere Keratitisform (Keratitis superficialis chronica) beim Hunde.
Wien Tierärztl Mschr **2**, 65-77
- VEENENDAAL, H. (1928):
Keratitis superficialis (Keratitis Pannosa et Pigmentosa) bij den Hond.
Tijdschr Diergeneesk **55**, 157
- VIETHEN, H. und WACHSMANN, F. (1970):
Allgemeine Strahlentherapeutische Methodik Teil 1.
In: Handbuch der medizinischen Radiologie XVI, (Hrsg., Zuppinger, A.), Springer Verlag,
Berlin, Heidelberg, New York, 19-21
- VOGT, H.G., SCHULZ, H. (1992):
Grundzüge des praktischen Strahlenschutzes, zweite Auflage,
Carl Hansen Verlag, München, Wien, 5
- VOIGT, A., DIETZ, O., SCHMIDT, V. (1966):
Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Ätiologie der Keratitis superficialis
chronica.
Arch Exp Vet Med **20** (2), 259-274
- WEINSTEIN, O., ROSENTHAL, G., ZIRKIN, H., MONOS, T., LIFSHITZ, T. (2002):
Overexpression of p53 tumor suppressor gene in pterygia.
Eye **16**, 619-621
- WHEAT, J., BLACK, A., HAGE, T., RHODE, E. (1954):
The use of Beta radiation for the treatment of Epithelioma of the cornea in cattle.
J Am Vet Med Assoc **125**, 357-360
- WHITLEY, R. und GILGER, B. (1998):
Diseases of the canine cornea and sclera.
In: Veterinary Ophthalmology, (Hrsg., K.N. Gelatt), 3rd ed., Lea & Febiger ,
Philadelphia, 635-673
- WIEN, S. van (1948):
Lymphozytoma of the orbit successfully treated by Roentgen irradiation.
Am J Ophthalmol **31**, 209-212

- WILKIE, D.A. (1990):
Control of ocular inflammation.
Small Anim Pract **20** (3), 693-710
- WILLIAMS, D.L. (1993):
Aberrant MCH Class II expression in canine chronic superficial Keratitis.
Invest Ophthalmol Vis Sci **34**, 1092
- WILLIAMS, D.L. (1994):
Histological and Immunocytochemical analysis of canine chronic superficial Keratitis.
Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl) **35**, 2016S
- WILLIAMS, D.L. (1999):
Histological and immunohistochemical analysis of canine chronic superficial keratitis.
Res Vet Sci **67**, 191-195
- WILLIAMS, D.L. (2005):
Major histocompatibility class II expression in the normal canine cornea and in canine superficial keratitis.
Vet Ophthalmol **8** (6), 395-400
- WILLIAMS, D.L., HOEY, A.J., SMITHERMAN, P. (1995):
Comparison of topical cyclosporine and dexamethasone for the treatment of chronic superficial keratitis.
Vet Rec **137**, 635-637
- WILLIAMS, D.L., MUNDAY, P. (2006):
The effect of a topical antioxidant formulation including N-acetyl carnosine of canine cataract: a preliminary study.
Vet Ophthalmol **9**, 311-316
- WILLNER, J., FLENTJE, M., LIEB, W. (2001):
Soft X-Ray therapy of recurrent pterygium - an alternative to Strontium - 90 eye applicators.
Strahlenther Onkol **177**, 404-409
- WYMAN, M. (1986):
The Globe.
In: Manual of small animal ophthalmology, Churchill Livingstone, New York, 168-170
- YAMANASHI, B.S., HACKER, H., KLINTWORTH, G.W. (1976):
Wavelength dependence and kinetics of UV- induced free radical formation in the human cornea and lense.
Photochem Photobiol **30**, 391-395

Danksagung

Meine tiefe Dankbarkeit und aufrichtige Wertschätzung gilt Herrn **Prof. Dr. med.vet. L. Brunberg**. Ohne seine Bereitschaft, diese Arbeit als Gutachter zu vertreten, wäre die Studie nicht zum Abschluss gekommen.

Herrn **Prof. Dr. med.vet. J. Zentek** danke ich herzlichst für seine jederzeit freundliche und unkomplizierte Hilfe, die zum Gelingen des Vorhabens, dank seiner zahlreichen Gespräche und Bemühungen, maßgeblich beigetragen hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn **Prof. Dr. med.vet. K. D. Weyrauch** für seinen vorbehaltlosen Beistand und sein uneingeschränktes Engagement. Seine Unterstützung war wegbereitend für den weiteren Verlauf der Arbeit.

Ich bedanke mich recht herzlich bei Frau **Prof. Dr. med.vet. C. Eule**, die mir, über ihre Funktion als Gutachter hinaus, fachlich beratend zur Seite stand und entscheidende Hilfestellungen bei der Suche nach Problemlösungen geleistet hat.

Insbesondere bedanke ich mich bei Frau **Dr. med.vet. S. Jacobi** für die fachliche Kritik bei der Durchsicht des Manuskriptes und für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Röntgenbestrahlung, ebenso bei Herrn **Frank Dautzenberg**, der mir bei den abendlichen Bestrahlungsbehandlungen hilfsbereit und freundschaftlich zur Seite stand.

An dieser Stelle sei ein besonderer Dank an meinen Freund **Heino** für sein animalisches Durchhaltevermögen ausgesprochen.

Meinem Bruder **Dietmar** danke ich sehr für seine Unterstützung während dieser Zeit.

Frau **Dr. med.vet. T. Borucki** gebührt meine Dankbarkeit in tiefer Freundschaft für jedweden Beistand während der gesamten Arbeit. Du hast mich bei allen Höhen und Tiefen während dieser Zeit begleitet, beraten und motiviert und einmal mehr gezeigt, dass ich mich allzeit auf Dich verlassen kann.

Mein lieber **Marco**, Dir danke ich von ganzem Herzen für die gemeinsame Zeit, die wir miteinander verbringen, für Deine unerschütterliche, liebevolle Geduld mit mir bei der Ausarbeitung der Arbeit und für Deinen Kampfgeist, mit dem Du mich infiziert hast, bei dem der Weg das Ziel ist, sei dieser auch noch so steil und steinig.

Zu größtem Dank bin ich meinen **Eltern** und meinem Bruder **Karsten** verpflichtet. Sie haben mir unermüdlich - jeder auf seine ganz persönliche Art und Weise - Liebe, Kraft, Trost und Zuversicht gespendet und mir damit die nötige Rüstung für diesen Weg angezogen. Danke!

Selbständigkeitserklärung:

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Nicole Fesser

Pinneberg, den 13.11.07