

Institut für Pathologie
Department für Pathobiologie
der Veterinärmedizinischen Universität Wien
(Leitung: Dipl. ECPHM Univ.-Prof. Dr. med. vet. Herbert Weissenböck)

**Glandulae labiales et buccales ventrales des Hundes -
Nachweis und dreidimensionale Darstellung mittels microCT**

Diplomarbeit
zur Erlangung der Würde einer
MAGISTRA MEDICINAE VETERINARIAE
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

vorgelegt von
Christina Michels

Wien, Juni 2020

Betreuerin:

Dr. med.vet. Simone Gabner PhD
Arbeitsgruppe Histologie und Embryologie
Institut für Pathologie
Department für Pathobiologie
Veterinärmedizinische Universität Wien

Gutachter:

Ao.Univ.-Prof. Dr. med.vet. Barbara Nell Dipl. ECVO
Sektion Augenheilkunde
Klinik für Kleintierchirurgie
Department für Kleintiere und Pferde
Veterinärmedizinische Universität Wien

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Keratokonjunktivitis sicca	1
1.2. Klinisches Bild der KCS	2
1.3. Ätiologie der KCS	2
1.4. Therapie der KCS	4
1.4.1. Konventionelle Therapie	4
1.4.2. Chirurgische Therapie	6
1.5. Anatomie und Histologie der labialen und bukkalen kleinen Speicheldrüsen des Hundes	7
1.6. Fragestellung	8
2. Material und Methode	9
2.1. Herstellung der Paraffinblöcke	9
2.2. Präparation des Unterkiefers für das <i>in situ</i> -Modell	12
2.3. MicroCT-Scan der Präparate	14
2.4. Erhebung der Messdaten	17
3. Ergebnisse	18
3.1. Lage und Beschreibung der Drüsen	18
3.2. Hund 1	20
3.3. Hund 2	22
3.4. Hund 3	23
3.5. Hund 4	25
3.6. Hund 5	27
3.7. Vergleichende Darstellung der erhobenen Daten	29
4. Diskussion	32
5. Zusammenfassung	36
6. Summary	38
7. Abkürzungsverzeichnis	39
8. Literaturverzeichnis	40
9. Abbildungsverzeichnis	44
10. Tabellenverzeichnis	46
11. Danksagung	47

1. Einleitung

1.1. Keratokonjunktivitis sicca

Die Keratokonjunktivitis sicca (KCS) ist eine bedeutende ophthalmologische Erkrankung des Hundes. Es handelt sich bei der KCS um eine Erkrankung des Tränenapparates, welche mit einer Reduktion der wässrigen Komponente des Tränenfilms einhergeht (Williams 2008). Die KCS tritt bei Hunden vor allem im Alter zwischen einem und vier Jahren sowie zwischen sieben und neun Jahren auf (Aguirre et al. 1971). Die Erkrankung kann sowohl einseitig als auch beidseitig auftreten (Aguirre et al. 1971). Die KCS kann durch eine mangelhafte Tränenproduktion oder eine vermehrte Verdunstung der Tränenflüssigkeit verursacht werden (Kaswan und Salisbury 1990, Boydell 1997, Williams 2008). Eine vermehrte Verdunstung der Tränenflüssigkeit tritt häufig bei Hunderassen mit ausgeprägtem Exophthalmus auf, da bei diesen Hunden große Flächen der vorderen Augenseite frei liegen (Boydell 1997). Infolge des Mangels an Tränenflüssigkeit, kann es zu einer Entzündung der Konjunktiven und der Kornea kommen (Aguirre et al. 1971).

Die Tränenflüssigkeit ist für die Gesundheit und Funktion der Konjunktiven und der Kornea von besonderer Bedeutung (Dodi 2015). Sie befeuchtet die Oberfläche, ernährt die Kornea und schützt vor äußeren Einflüssen (Dodi 2015). Der Tränenfilm besteht physiologisch aus drei Schichten: Die äußere Schicht wird von den Meibom-Drüsen des oberen und unteren Augenlids gebildet und ist eine ölige Fettschicht, die mittlere Schicht stellt den wässrigen Anteil des Tränenfilms dar und wird von der Nickhautdrüse, der Tränendrüse und den akzessorischen Tränendrüsen der Bindehaut gebildet, die innere Schleimschicht liegt dem Epithel der Kornea auf und wird von Becherzellen in der Konjunktiva gebildet (Walde et al. 1997). Gipson et al. (1992) beschrieben, dass die strikte Trennung in drei Schichten nicht unbedingt einzuhalten ist, da die Proteine der einzelnen Schichten in enger Beziehung zueinander stehen.

1.2. Klinisches Bild der KCS

Das klinische Bild einer KCS zeigt zu Beginn eine matte, glanzlose Oberfläche der Kornea, die bei Betrachtung mit einer Otoskoplampe eine gestreute Reflexion aufweist (Williams 2017). Es kann zwischen Anzeichen einer akuten und einer chronischen KCS unterschieden werden (Aguirre et al. 1971). Bei einer akuten KCS finden sich schmerzhafte zentrale Ulzera, die Kornea ist häufig durch stromale Ödeme undurchsichtig und uneben (Aguirre et al. 1971). Es kommt zu mukösem bis mukopurulentem Augenausfluss (Kaswan und Salisbury 1990). Eine chronische Manifestation der KCS kann mit einer Keratitis mit Neovaskularisation der Kornea, Fibrose, kornealer Pigmentierung und Ulzerationen einhergehen, in schweren Fällen kann es auch zur Erblindung kommen (Kaswan und Salisbury 1990, Dodi 2015). Sowohl bei akuter als auch bei chronischer KCS zeigen die Hunde häufig Photophobie, Blepharospasmus, spastische Entropien, Trockenheit der Augenoberfläche sowie eine schlechte Sehfähigkeit (Aguirre et al. 1971).

1.3. Ätiologie der KCS

Als Ursache für eine KCS nennt Dodi (2015) verschiedene Auslöser: Die Erkrankung kann kongenital, metabolisch, infektiös, medikamenten-induziert, neurogen, strahlungsbedingt, iatrogen, idiopathisch oder immunmediert ausgelöst werden.

Zum Teil findet man eine KCS bei sehr jungen Hunden, bei denen laut Westermeyer et al. (2009) nur eine kongenitale Ursache in Frage kommt. So konnten Westermeyer et al. (2009) eine angeborene Ursache für den Mangel an Tränenflüssigkeit in an KCS erkrankten Hunde feststellen, die jünger als ein Jahr waren. Die Autoren untersuchten Hunde verschiedener Rassen, laut dieser Studie erkrankten vor allem Yorkshire Terrier auffällig oft an einer KCS (Westermeyer et al. 2009). Herrera et al. (2007) untersuchten juvenile Yorkshire Terrier, die an einseitiger KCS litten. Die Autoren kamen zu der Annahme, dass bei dieser Rasse gehäuft eine Hypoplasie oder Aplasie der Tränendrüsen vorliegt, die zu einer schweren einseitigen KCS führen kann.

Eine Ursache für eine KCS infektiöser Herkunft stellt eine Infektion mit *Leishmania infantum* dar, die sich in einer Keratokonjunktivitis oder einer KCS manifestieren kann (Ciaramella et al. 1997). Naranjo et al. (2005) wiesen den Erreger *Leishmania infantum* mittels Immunhistochemie in den Tränendrüsen von an KCS erkrankten Hunden nach. Des Weiteren

kann eine infektiös bedingte KCS durch eine Infektion mit dem *Caninen Distemper Virus* verursacht werden, welche die gleiche Pathohistologie zeigt wie eine KCS nicht infektiöser Herkunft (De Almeida et al. 2009).

Eine KCS kann auch iatrogen bedingt sein. Saito et al. (2001) versuchten durch Entfernung des dritten Augenlids bei fünf Beagle-Hunden experimentell eine KCS auszulösen, konnten aber keine Entstehung einer KCS nachweisen. Dennoch war eine keratokonjunktivale Epithelschädigung noch ein Jahr nach dem Eingriff nachweisbar. Die Schirmer-Tränentest-(STT)-Werte der untersuchten Hunde normalisierten sich innerhalb eines Jahres. Die Tränenfilmaufbruchszeit (tear film break up time, BUT) zeigte durch die veränderte Qualität und Stabilität des Tränenfilms abnehmende Werte (Saito et al. 2001).

Pharmakologisch wirksame Substanzen können eine medikamentös-induzierte KCS auslösen. So können sowohl das Antiepileptikum Felbamat (Ruehlmann et al. 2001) als auch potenzierte Sulfonamide (Trepanier 2004) bei Hunden eine KCS verursachen. Aguirre et al. (1971) beschrieben die Untersuchung eines Hundes, der nach einer systemischen Gabe von Atropinsulfat zur Behandlung von Diarrhoe eine akute einseitige KCS entwickelte.

Eine neurogene KCS tritt meist in Kombination mit einer ipsilateralen trockenen Nase auf (Matheis et al. 2012). Sie kann zum einen durch ein Trauma ausgelöst werden, zum anderen ist die neurogene KCS häufig idiopathischer Herkunft (Matheis et al. 2012).

Bei der Mehrzahl der Hunde kann keine zugrunde liegende Ätiologie für die Entstehung einer KCS detektiert werden (Aguirre et al. 1971, Berdoulay et al. 2005). Williams (2017) fand bei Hunden mit einer idiopathischen KCS eine Infiltration der Tränendrüse des dritten Augenlids mit CD3⁺ T-Lymphozyten und CD79⁺ B-Lymphozyten. Der Autor stellte die These auf, dass es sich bei der idiopathischen KCS des Hundes um ein immunmediertes Geschehen handeln könnte.

1.4. Therapie der KCS

Die Therapie einer KCS stellt eine besondere Herausforderung dar, denn oftmals zeigt die Behandlung keine zufriedenstellende Wirkung und ist somit Quelle großer Frustration für den Patienten und den Augenspezialisten (Fridman et al. 2004). Aufgrund der variablen Ätiologie der KCS gibt es viele verschiedene konventionelle und chirurgische Therapieansätze (Aguirre et al. 1971).

1.4.1. Konventionelle Therapie

Für die konventionelle Behandlung einer KCS sind verschiedene pharmakologische Therapieansätze beschrieben.

Befeuchtende Augentropfen, wie z. B. Methylcellulose, können topisch verabreicht werden und werden oftmals mit Antibiotika oder Corticosteroiden kombiniert, um die korneale und konjunktivale Entzündung zu reduzieren (Aguirre et al. 1971).

Yang et al. (2006) untersuchten die Wirksamkeit von topischen Corticosteroiden (viermal täglich einen Tropfen 0,1%iges Flourometholon) an 30 humanen Patienten, die erfolglos mit Tränenersatzpräparaten vorbehandelt waren. Die Autoren konnten eine schnelle und effektive Milderung der Symptome nachweisen. Nach einer Woche verbesserten sich die subjektiven Parameter wie Fremdkörpergefühl, Trockenheit, Photophobie und nach einem Monat zeigten auch objektive Tests bei allen Patienten eine Besserung (Yang et al. 2006).

In der Praxis wird häufig die topische Gabe von Cyclosporin angewandt. Cyclosporin ist ein nicht-zytotoxisches Immunsuppressivum und wird in der Humanmedizin vor allem bei Organtransplantationen eingesetzt (Kaswan und Salisbury 1990). Kaswan und Salisbury (1990) zeigten, dass Cyclosporin bei Hunden die Tränenproduktion steigert und Läsionen in der okulären Oberfläche vermindert. Cyclosporin hat gegenüber Corticosteroiden den Vorteil, dass es nicht die Heilung von Hornhautulzerationen beeinträchtigt und trotzdem die Entzündungszeichen deutlich vermindert (Boydell 1997).

Als eine weitere mögliche Behandlung evaluierten Nell et al. (2005) die topische Gabe von Pimecrolimus, einem Ascomycin-Derivat. Dazu verabreichten die Autoren Pimecrolimus an acht chronisch an KCS erkrankte Hunde. Den Hunden wurde dreimal täglich ein Tropfen 1%iges Pimecrolimus ins Auge gegeben. Die Therapie schlug bei sechs der acht an KCS

erkrankten Hunde erfolgreich an. Die Hunde zeigten eine Verbesserung der STT-Werte sowie eine Abnahme der Entzündungsanzeichen (Nell et al. 2005).

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit einer KCS stellt die Gabe von Tacrolimus dar. Berdoulay et al. (2005) führten eine Wirksamkeitsstudie mit anschließender Doppelblindkontrollstudie durch. In der Wirksamkeitsstudie verabreichten die Autoren 105 an KCS erkrankten Hunden zweimal täglich topisch 0,02%iges Tacrolimus. Ein signifikanter Teil der Hunde zeigte eine Verbesserung im STT. Die anschließende Doppelblindstudie wurde an 20 Hunden mit KCS durchgeführt. Davon erhielten zehn Hunde Tacrolimus, von denen sieben Hunde eine Verbesserung im STT zeigten. Die zehn Hunde der Kontrollgruppe zeigten keine Verbesserung im STT. Nach Verabreichung von Tacrolimus an die Kontrollgruppe, stiegen bei neun von zehn Hunden die STT-Werte an (Berdoulay et al. 2005). Weitere Studien belegen, dass sich Tacrolimus und Cyclosporin ähnlich gut als Therapie einer KCS eignen und keine signifikanten Unterschiede in der Verbesserung der Tränenproduktion nach Therapie erkennbar sind (John et al. 2018, Hendrix et al. 2011). Anders als Cyclosporin führt Tacrolimus bei Hunden, die nicht auf eine Cyclosporintherapie reagieren, zu einer Verbesserung im STT und hemmt das Fortschreiten der Pigmentierung (John et al. 2018, Hendrix et al. 2011).

Neben der topischen Gabe von Pharmaka, ist es auch möglich Therapeutika systemisch zu verabreichen. Die orale Gabe von Pilocarpin wird oft bei neurogener KCS eingesetzt und stimuliert als Parasympathomimetikum die parasympathischen Nervenzellen der Tränendrüse (Matheis et al. 2012). Pilocarpin wird oftmals auch mit der Gabe topischer Pharmaka kombiniert (Aguirre et al. 1971).

1.4.2. Chirurgische Therapie

Als Alternative zur konventionellen Therapie kann eine KCS auch chirurgisch behandelt werden.

Gelatt et al. (2006) versuchten mit dem Verschluss der abführenden Tränenkanälchen durch das Einsetzen von Tränenpunkt-Plugs eine Verbesserung im STT herbeizuführen, die Ergebnisse waren allerdings nicht zufriedenstellend.

Die Transposition des Ausführungsganges der *Glandula parotidea* (Parotid duct transposition, PDT) zeigt bei vielen Hunden eine gute Wirkung. Dabei wird der Ausführungsgang der *Glandula parotidea* in den unteren konjunktivalen Fornix des Auges verlegt (Chen et al. 2011). Rhodes et al. (2012) belegten, dass eine PDT in 92 % der untersuchten Fälle erfolgreich war und zu einer Milderung der Symptome, einer Verbesserung der Sehfähigkeit und einer erhöhten Augennässe führte. Die Anzahl der nötigen topischen Behandlungen konnte durch die PDT deutlich reduziert werden (Rhodes et al. 2012). Lediglich 8 % der untersuchten Hunde wiesen eine schwere Speichelintoleranz auf und wurden daraufhin medikamentös behandelt oder ein weiteres Mal operiert (Rhodes et al. 2012).

In der Humanmedizin ist die Transplantation der kleinen Speicheldrüsen als weitere chirurgische Behandlungsmethode für Patienten mit einem Sicca-Syndrom beschrieben (Geerling et al. 2008, Sant'Anna et al. 2012). Sant'Anna et al. (2012) transplantierten betroffenen humanen Patienten Labialschleimhaut mit darunter befindlichen kleinen Speicheldrüsen in den oberen und unteren konjunktivalen Fornix. Die Autoren konnten dadurch die STT-Werte, die Sehschärfe, die korneale Transparenz und die Neovaskularisation verbessern. Geerling et al. (2008) beschrieben, dass die Transplantate auch nach 36 Monaten noch in der Lage waren eine Basalsekretion aufrechtzuerhalten. Die Autoren wiesen jedoch darauf hin, dass Langzeitstudien durchgeführt werden müssten, um über die dauerhafte Funktionsfähigkeit der Transplantate eine Aussage treffen zu können. Castanho et al. (2013) führten die Transplantation der labialen kleinen Speicheldrüsen bei 17 Hunden durch, die an immunmediierter KCS litten. Die Hunde wurden über vier Monate postoperativ ophthalmologisch untersucht und mittels STT und BUT überwacht. Nach der Transplantation zeigten alle Hunde eine verminderte mukopurulente Sekretion, die konjunktivale Hyperämie nahm ab, ebenso wie die korneale Neovaskularisation und der Blepharospasmus (Castanho et al. 2013). Die BUT-Werte zeigten eine signifikante Verbesserung, wohingegen sich die Werte des STT nicht zufriedenstellend verbesserten (Castanho et al. 2013).

1.5. Anatomie und Histologie der labialen und bukkalen kleinen Speicheldrüsen des Hundes

Bereits im Jahr 1907 untersuchte Rolf Hartig das Vorhandensein der kleinen Speicheldrüsen bei verschiedenen Haussäugetieren und Affen. Beim Hund detektierte er die Lippendrüsen als kleine, im Zusammenhang angeordnete Drüsen, die nur in der Unterlippe vorkamen. Laut Hartig (1907) kommen in der Oberlippe des Hundes keine labialen Speicheldrüsen vor. Der Autor charakterisierte die Drüsen als tubulöse Röhren mit alveolären Endausbuchtungen, die mit einem einschichtigen Zylinderepithel ausgekleidet sind, welches an der Mündung mehrschichtig wird. Er beschrieb sechs bis acht Drüsenpakete, die submukös unter der Lippenschleimhaut liegen und kaudal in die Backendrüsen übergehen. Hartig (1907) konnte makroskopisch einen Unterschied zwischen den weißlichen labialen Speicheldrüsen und den gelbbraunlichen bukkalen Speicheldrüsen feststellen. Bei den bukkalen Speicheldrüsen unterschied er eine ventrale und eine dorsale Drüsengruppe, wobei das dorsale Drüsenpaket als *Glandula zygomatica* in die Orbitalgegend verlagert ist (Hartig 1907).

Ellenberger und Baum (1977) lokalisierten die labialen Speicheldrüsen des Hundes in der Submukosa nahe dem Mundwinkel. Die Autoren detektierten die bukkalen Speicheldrüsen zwischen den einzelnen Muskeln der Backe sowie zwischen den Muskeln der Backe und der Schleimhaut. Auch Ellenberger und Baum (1977) teilten die bukkalen Speicheldrüsen in eine dorsale und eine ventrale Anordnung ein. Die Autoren erläuterten ebenfalls, dass die dorsalen bukkalen Speicheldrüsen des Hundes als *Glandulae zygomatica* in die Orbitalgegend verlagert sind, wohingegen die ventralen Backendrüsen auf Höhe der Alveolarränder zu finden sind.

Diesen Ergebnissen stehen neuere Untersuchungen von Cherry et al. (2018) gegenüber, die Maulschleimhautproben von Hunden auf das Vorhandensein kleiner Speicheldrüsen untersuchten. Dazu entnahmen sie sechs toten Hunden an fünf verschiedenen Lokalisationen (obere/untere rostrale Mukosa auf Höhe der Mittellinie (Abb. 1, 1,2), obere/untere labiale Mukosa nahe der Kommissur (Abb. 1, 3,4), bukkale Mukosa 1 cm caudal der Kommissur (Abb. 1, 5)) 8 mm Stanzbiopsien und untersuchten die Proben histologisch auf das Vorhandensein der kleinen Speicheldrüsen. Die Autoren konnten an keiner der untersuchten Lokalisationen kleine Speicheldrüsen oder andere sezernierende Zellen nachweisen. Daher zogen die Autoren den Schluss, dass die Transplantation von Maulschleimhaut beim Hund nicht zur Verbesserung der Symptome der caninen KCS beitragen kann.

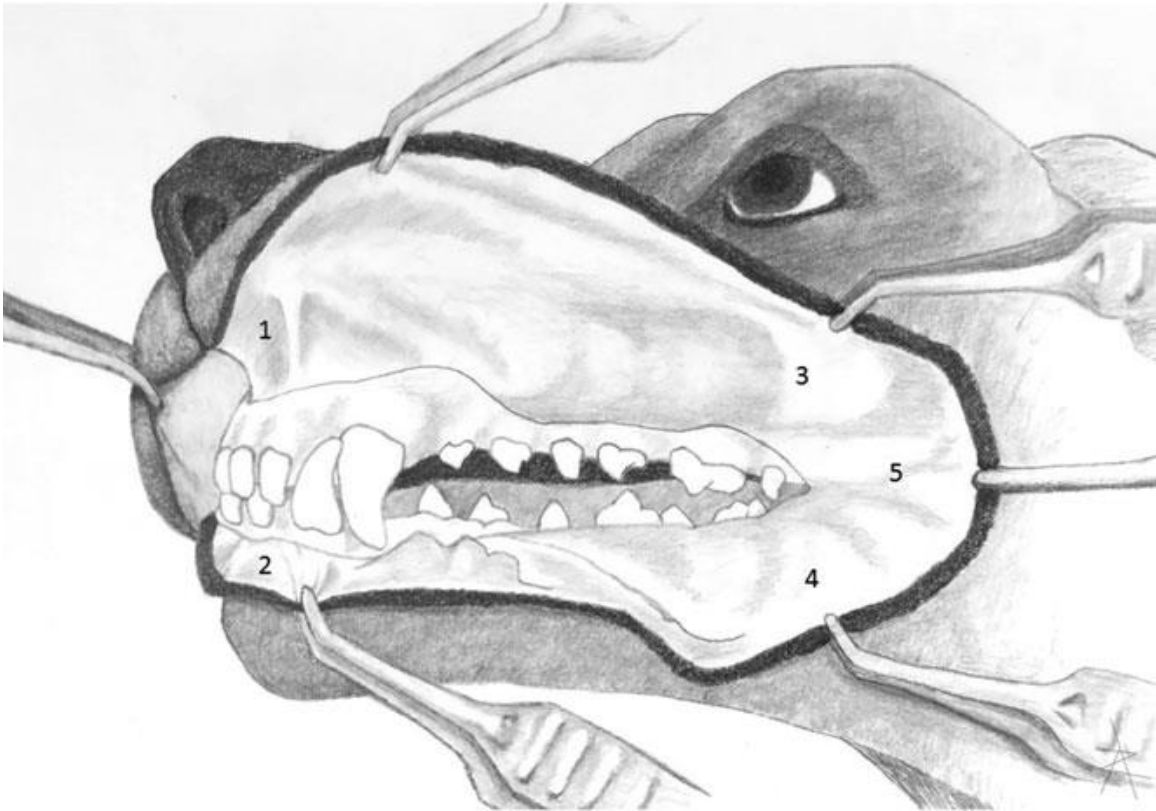


Abb. 1. Lokalisation der Stanzbiopsien in der Mundhöhle des Hundes (Cherry et al. 2018).

1.6. Fragestellung

Das Vorhandensein kleiner Speicheldrüsen beim Hund konnte in einer vorangegangenen Arbeit (Diplomarbeit Bernadette Lanz) schon eindeutig nachgewiesen werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Erstellung eines dreidimensionalen Modells der *Glandulae labiales et buccales ventrales* des Hundes. Dazu sollen in histologischen Paraffinblöcken von caninem Lippengewebe die Ausdehnung der Drüsen und deren Ausführungsgänge dargestellt und analysiert werden. Außerdem wird anhand eines jodkontrastierten Unterkiefers eines Hundes ein *in situ*-Modell erstellt, das zusätzlich über die Lage der Drüsen im Bezug zu den umliegenden anatomischen Strukturen Aufschluss geben soll. Die gewonnenen Daten können der Augenklinik Informationen liefern, um einen möglichen neuen Therapieansatz für an KCS erkrankten Hunden zu entwickeln.

2. Material und Methode

Im Rahmen dieser Arbeit wurde Probenmaterial von fünf Hunden bearbeitet (Tab. 1). Beim Probenmaterial von Hund 1 bis Hund 4 handelte es sich um Paraffinblöcke, die Lippengewebe enthielten und aus dem Archiv der Arbeitsgruppe Histologie und Embryologie der Veterinärmedizinischen Universität Wien stammten. Für das *in situ*-Modell wurde der Unterkiefer eines fünften Hundes aus der Präparatesammlung des Institutes der Topografischen Anatomie bearbeitet (Tab. 1, Hund 5).

Tab. 1. Daten der verwendeten Hunde.

Nummer	Rasse	Geschlecht	Alter
Hund 1	Malteser	weiblich kastriert	11 Jahre
Hund 2	American Staffordshire Terrier	männlich	14 Jahre
Hund 3	Pudel	weiblich	Unbekannt
Hund 4	Zwergpinscher	weiblich kastriert	14 Jahre
Hund 5	Bracke-Mischling	männlich	6 Jahre

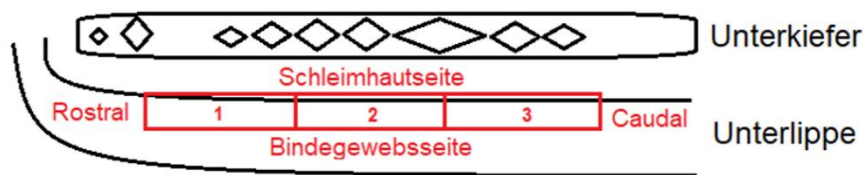
2.1. Herstellung der Paraffinblöcke

Zur Entnahme der Lippengewebeproben von Hund 1 bis Hund 4 wurde zunächst die Haut vom Unterkiefer abpräpariert und im Mundwinkel durchtrennt. Die labiale Schleimhaut der Unterlippe wurde mit dem darunterliegenden Bindegewebe und teilweise der Muskulatur auf Höhe der unteren Zahnreihe zwischen Caninus und Mundwinkel entnommen. Anschließend wurden die Gewebeproben in Formalin (4%iges Formaldehyd nach Lillie (Romeis 1989)) fixiert. Um überflüssiges Gewebe vor der Einbettung zu reduzieren, wurde der obere Lippenrand (ca. 5 mm) abgetrennt. Danach wurden die Lippengewebeproben, wie für die histologische Aufarbeitung üblich, in Paraffin eingebettet. Die Lippengewebeproben der Hunde 1, 3 und 4 wurden in drei Stücke unterteilt und deren Ausrichtung bei der Einbettung dokumentiert (Abb. 2). Auf Grund seiner Körpergröße stellte Hund 2 eine Ausnahme dar. Für die Einbettung musste das Lippengewebe von Hund 2 in neun Stücke geteilt werden, welche auf fünf Paraffinblöcke aufgeteilt wurden (Abb. 3).

Es wurde sowohl das Lippengewebe der rechten Seite als auch das Lippengewebe der linken Seite aller vier Hunde in Paraffin eingebettet. Die Paraffinblöcke der rechten Lippengewebe sowie der rostralste Paraffinblock des linken Lippengewebes von Hund 4 wurden in einer anderen Arbeit (Diplomarbeit Bernadette Lanz) histologisch aufgearbeitet. Die verbleibenden Paraffinblöcke der linken Lippengewebe von den vier Hunden wurden in der vorliegenden Arbeit mittels eines Micro-Computertomographen (microCT) gescannt.



A



B



C

Abb. 2. Darstellung der Probenentnahme am Unterkiefer. Schematische Darstellung in lateromesialer Ansicht (A). Schematische Darstellung in dorsoventraler Ansicht (B). Gewebeprobe im Paraffinblock (C) beispielhaft dargestellt an Hund 4, für Hund 1 und Hund 3 wurde gleichermaßen verfahren.

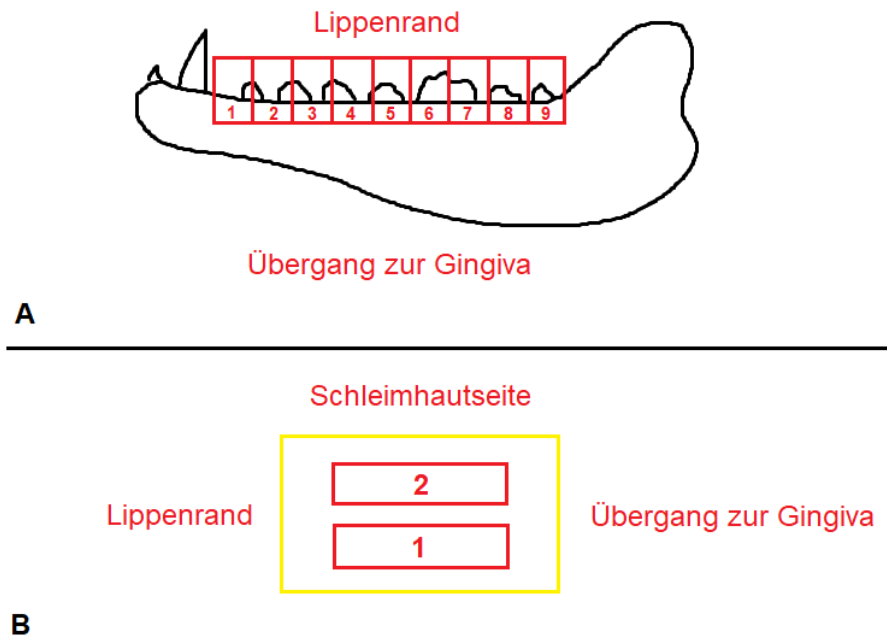


Abb. 3. Schematische Darstellung der Entnahme der Gewebeproben (rot) am Unterkiefer des Hundes 2 (A) und deren Orientierung im Paraffinblock (gelb) (B).

2.2. Präparation des Unterkiefers für das *in situ*-Modell

Für die Herstellung eines *in situ*-Modells wurde der Unterkiefer eines fünften Hundes untersucht. Dazu wurde der Unterkiefer für eine Woche in Formalin (4%iges Formaldehyd nach Lillie (Romeis 1989)) fixiert und anschließend gewässert. Da der Unterkiefer ebenfalls mit dem microCT gescannt werden sollte, musste er zuvor präpariert werden. Dafür wurde der Unterkiefer zunächst mit einer Handsäge in der *Symphysis mandibulae* gespalten. Anschließend wurde der *Ramus mandibulae* beidseitig abgesetzt. Mittels Skalpell konnte die Haut von beiden Unterkieferhälften abgetrennt werden (Abb. 4). Die Schleimhaut wurde anschließend mit einem Stereomikroskop begutachtet und mögliche Öffnungen von Drüsenausführungsgängen detektiert und fotografisch festgehalten (Abb. 5). Der rechte Unterkiefer wurde dann in einer aufsteigenden Ethanolreihe (70 %, 80 %, 90 %, 100 %, mindestens 4 Stunden pro Schritt) entwässert und für zehn Tage in einer Jodlösung (1 % elementares Jod (I_2) in 100 % Ethanol) kontrastiert. Diese Lösung lagert sich besonders stark an Epithelien und Muskulatur an und liefert im microCT einen guten Kontrast zwischen den verschiedenen Gewebetypen.



Abb. 4. Unterkiefer rechts von Hund 5 nach Entfernung der Haut.

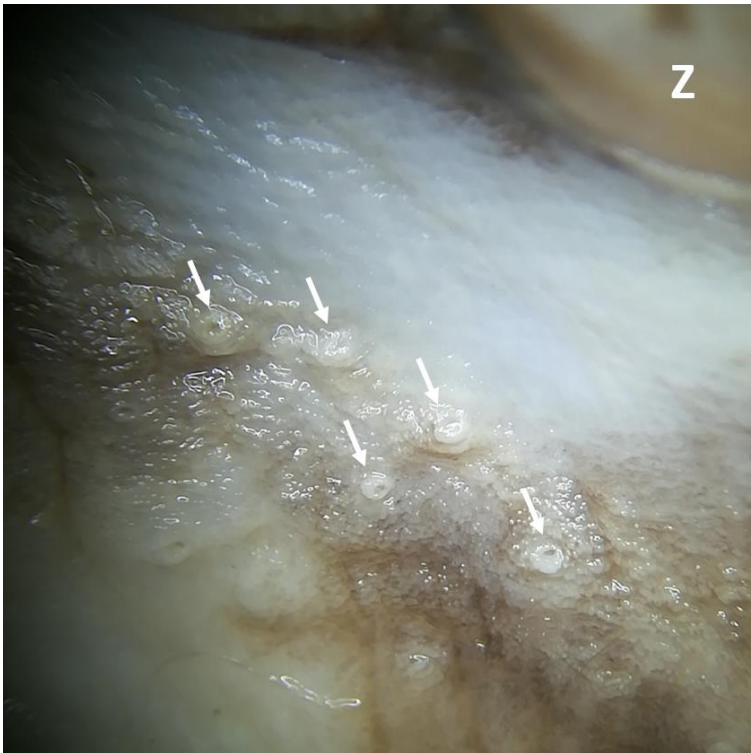


Abb. 5. Stereomikroskopische Untersuchung der Schleimhaut auf Öffnungen von Drüsenausführungsgängen. Pfeile markieren mögliche Mündungen der Ausführungsgänge in der Schleimhaut. Zahn (Z).

2.3. MicroCT-Scan der Präparate

Insgesamt wurden 13 Paraffinblöcke der vier Hunde sowie der rechte Unterkiefer des fünften Hundes gescannt und bearbeitet (Tab. 2).

Tab. 2. Auflistung der durchgeführten Scans.

Nummer	Anzahl der Scans
Hund 1	3 Paraffinblöcke
Hund 2	5 Paraffinblöcke
Hund 3	3 Paraffinblöcke
Hund 4	2 Paraffinblöcke
Hund 5	Unterkiefer <i>in situ</i>

Für das Scannen der Präparate wurde ein XRadia MicroXCT-400 (Carl Zeiss X-Ray Microscopy, Pleasanton, CA, USA) verwendet. Die Paraffinblöcke wurden mit doppelseitigem Klebeband auf dem Probenhalter befestigt. Die Röntgenröhreneinstellungen betrugen 40kVp/200µA. Pro Paraffinblock wurden mit dem 0,4X Detektor 1600 Projektionsbilder mit einer Belichtungszeit von je 15 s pro Projektionsbild aufgezeichnet. Die Winkelschrittweite zwischen den Projektionsbildern betrug 0,225°. Die isotrope Voxelauflösung der rekonstruierten Schnittstapel lag bei 17,5 µm. Die rekonstruierten Schnittstapel wurden im *.txm Format exportiert.

Die microCT-Scans (*.txm Dateien) wurden mit Hilfe des Softwarepakets Amira 6.5.0 (FEI SAS, Mérignac, France (part of Thermo Fisher Scientific™)) bearbeitet. Im ersten Schritt wurden die Schnittstapel mit einem dreidimensionalen Bilateralfilter prozessiert, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Danach wurde der jeweilige microCT-Bilderstapel eines Präparates, bestehend aus mehreren hundert Schnittbildern, in das Segmentierungstool der Software Amira 6.5.0 eingespeist. Mit Hilfe der Segmentation wurde das Gewebe einer Drüse auf etwa jedem fünften Bild manuell mit einem Zeichentool umfahren (Abb. 6) und anschließend die übersprungenen Schnittbilder interpoliert. Aus der so markierten Drüse konnte ein virtuelles Material erstellt werden. Dieses virtuelle Material wurde als „Gland_1“ bezeichnet. Für die weiteren Drüsen wurde gleichermaßen verfahren.

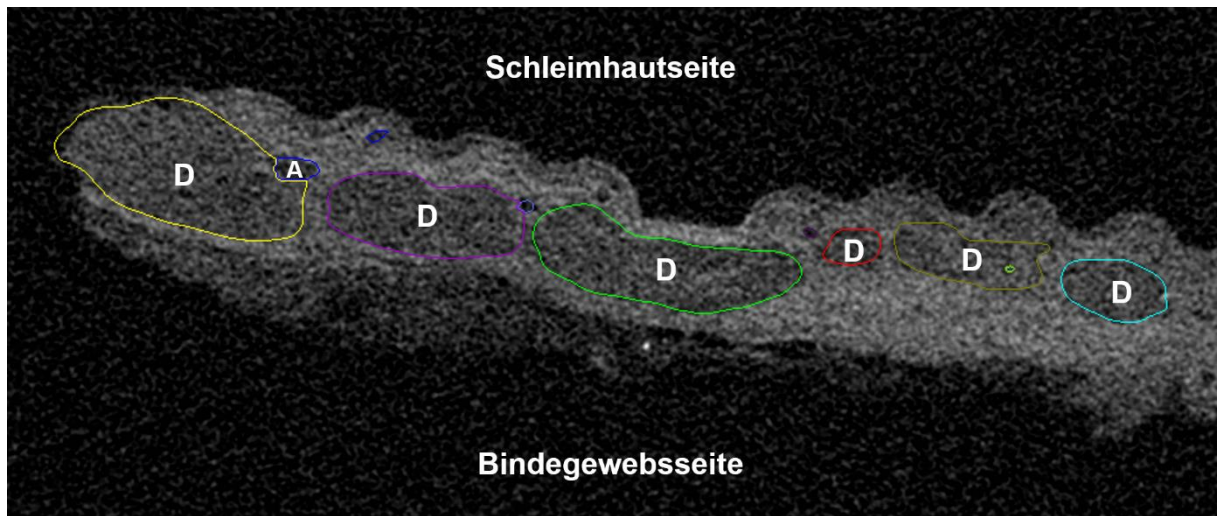


Abb. 6. Manuelles Einzeichnen der Drüsen im microCT-Bilderstapel. Drüse (D), Ausführungsgang (A).

Da der microCT-Bilderstapel dreidimensionale Bilddaten umfasst, wurden die Drüsen wie zuvor beschrieben in allen Ebenen des Raumes eingezeichnet. Dadurch konnten die Drüsenpakete dreidimensional in einem Modell dargestellt werden. In einem weiteren Schritt wurde die Oberfläche der so entstandenen dreidimensionalen Drüsenpakete mit Hilfe des Bearbeitungstools „smooth labels“ geglättet. Durch das Glätten konnten Artefakte, die beim Arbeiten in den drei Ebenen entstanden sind, ausgeglichen werden und man erhielt eine möglichst ebene Oberfläche. Nach dem Glätten der Drüsenpakete konnten die dazugehörigen Drüsenausführungsgänge eingezeichnet und deren Oberfläche ebenfalls geglättet werden. Es war wichtig, die Ausführungsgänge aufgrund ihrer feinen Struktur und des geringen Volumens erst nach dem Glätten der Drüsen einzuzichnen. Der Glättungsfaktor, der für die Drüsen verwendet wurde, wäre für die feinen Ausführungsgänge zu stark gewesen und das Glätten hätte einen Volumenverlust der Ausführungsgänge zur Folge gehabt.

Anschließend wurden die Bilddaten in dem Projektmodus der Software Amira 6.5.0 geöffnet. Zur Visualisierung der Bilddaten wurde zunächst eine Oberfläche mit Hilfe des Tools „generate surface“ generiert. Die errechnete Oberfläche konnte dann im „surface view“ dargestellt werden. Aufgrund der hohen Datenmenge mussten die Oberflächeneinheiten („faces“) auf etwa ein Drittel reduziert werden. Anschließend wurde die Oberfläche abermals geglättet („smooth surface“). Um Bilder von den erstellten Modellen machen zu können, wurde eine neutrale Hintergrundfarbe eingestellt und ein Maßstabsbalken hinzugefügt. Mit der Foto-Funktion der Software Amira 6.5.0 konnten aus verschiedenen Perspektiven Bilder

aufgenommen werden. Die Transparenz des Bindegewebes konnte im Modell variabel eingestellt werden und ermöglichte dadurch eine gute Orientierung sowie die Beurteilung der Lage verschiedener Strukturen zueinander. Um eine gute Unterscheidbarkeit der Drüsen zu gewährleisten, wurden die Drüsen in verschiedenen Farben dargestellt. Die Wahl der Farben war zufällig und hatte keine weitere wissenschaftliche Bedeutung.

Der rechte Unterkiefer des fünften Hundes wurde nach der Kontrastierung ebenfalls mit dem XRadia MicroXCT-400 gescannt. Dafür wurde die Probe in ein Plastikgefäß mit 100 % Ethanol überführt und die Lage der Probe mit Zellstoff stabilisiert. Die Röntgenröhreneinstellungen betrugen 140kVp/56µA. Mit dem 0,4X Detektor wurden 1600 Projektionsbilder mit einer Belichtungszeit von je 4 s pro Projektionsbild aufgezeichnet. Die Winkelschrittweite zwischen den Projektionsbildern betrug 0,225°. Insgesamt wurden von dem rechten Unterkiefer zwei Scans mit einem vertikalen Versatz von 50,8 mm aufgezeichnet, die später zu einem einzigen Bildstapel fusioniert wurden. Die isotrope Voxelauflösung dieses Schnittstapels lag bei 27,4 µm. Der Schnittstapel wurde wiederum als *.txm Datei exportiert und in Amira 6.5.0 geladen. Das Einzeichnen der kleinen Speicheldrüsen im Gewebe des Unterkiefers erfolgte wie zuvor beschrieben. Aus den eingezeichneten Drüsen wurde anschließend ein Modell des Unterkiefers *in situ* erstellt.

2.4. Erhebung der Messdaten

Es wurden folgende Messdaten aus den erstellten Modellen und dem microCT-Bilderstapel erhoben. Aus den eingezeichneten Drüsen konnte mit Hilfe der Software Amira 6.5.0 das Volumen errechnet und in ein Excel-Format exportiert werden. Zudem wurde die Tiefe der Drüsen im Gewebe an fünf Stellen im Paraffinblock händisch gemessen. Dazu wurde das Tool „measure“ verwendet. Eine Ausnahme stellte Hund 2 dar. Bei Hund 2 wurden im rostralsten Paraffinblock, bedingt durch die geringe Drüsenanzahl, nur drei Messungen durchgeführt. Für die Messungen wurde die Distanz von der Schleimhautoberfläche zum oberflächlichsten Punkt der Drüsen (i. e. die Stelle, die der Schleimhautoberfläche am nächsten ist) sowie zum tiefsten Punkt der Drüsen gemessen. Des Weiteren konnte bei gut verfolgbaren Drüsenausführungsgängen deren Länge, vom Ursprung aus der Drüse bis zur Mündung an der Schleimhautoberfläche, gemessen werden. Dazu wurde auf den microCT-Bildern im „ortho slice“-Modus das Messtool „B-spline“ verwendet. Mit dem „B-spline“ war es möglich, gewundene oder unregelmäßig gebogene Distanzen auszumessen. Hierzu mussten händisch mehrere Messpunkte zwischen Ursprung und Mündung der Drüsenausführungsgänge markiert werden. Die Software errechnete aus diesen Markierungen dann die Länge zwischen den gesetzten Messpunkten, welche anschließend in Excel übertragen wurde.

3. Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden die untersuchten Lippengewebeproben der Hunde mittels microCT gescannt und auf das Vorhandensein von Drüsenpaketen der *Glandulae labiales et buccales ventrales* untersucht. Die Anzahl der detektierten Drüsen wird nachfolgend dargestellt (Tab. 3).

Tab. 3. Drüsenanzahl der untersuchten Hunde.

Hund	Rasse	Anzahl der Drüsen
1	Malteser	9
2	American Staffordshire Terrier	21
3	Pudel	19
4	Zwergpinscher	13
5	Bracke-Mischling	19

3.1. Lage und Beschreibung der Drüsen

Die Drüsen lagen einzeln nebeneinander in einer Reihe. Gelegentlich überschnitten sie sich mit den benachbarten Drüsen. Die Drüsen wiesen eine rundliche bis oval-unregelmäßige Form auf. In ihrer mesiolateralen Ausdehnung waren die Drüsen abgeflacht. Das Volumen der Drüsen nahm von rostral nach caudal zu. Im letzten Viertel der Drüsenreihe nahm das Volumen tendenziell wieder etwas ab. In der Regel konnte jeder Drüse ein Ausführungsgang zugeordnet werden. Nicht immer ließ sich dieser Ausführungsgang bis zu seiner Mündung an der Schleimhautoberfläche verfolgen. Selten waren Drüsen mit zwei Ausführungsgängen zu beobachten. Bei einigen Drüsen konnte der Ausführungsgang nicht aufgefunden werden. Die Ausführungsgänge hatten eine tubulöse Grundform. Ihren Ursprung hatten die Ausführungsgänge im dorsalen Drittel der Drüsen. Von dort aus zogen sie in dorsale bis dorsorostrale Richtung auf relativ direktem Weg zur Schleimhautoberfläche. In den rostralsten Lippengewebeproben von Hund 1 bis Hund 4 waren keine oder nur wenige Drüsen am Übergang zur zweiten Gewebeprobe zu finden. Auch aus dem Modell des Hundes 5 ließ sich ablesen, dass die Drüsenreihe erst caudal des Caninus auf Höhe des dritten prämolaren

Backenzahns begann. Insgesamt waren bei großen Hunderassen (Hund 2) eine größere Anzahl an Drüsen zu finden als bei kleinen Hunden (Hund 1) (Tab. 3).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Hunde nacheinander detailliert dargestellt und anschließend miteinander verglichen.

Die aus den Paraffinblöcken erstellten Modelle (Hund 1–4, Abb. 8, 10, 12) sind so orientiert, dass rostral nach links zeigt und caudal nach rechts. Der Betrachter blickt von der medianen Ebene des Hundemauls auf den Unterkiefer und sieht von innen auf die Schleimhaut der Lippe (Abb. 7).

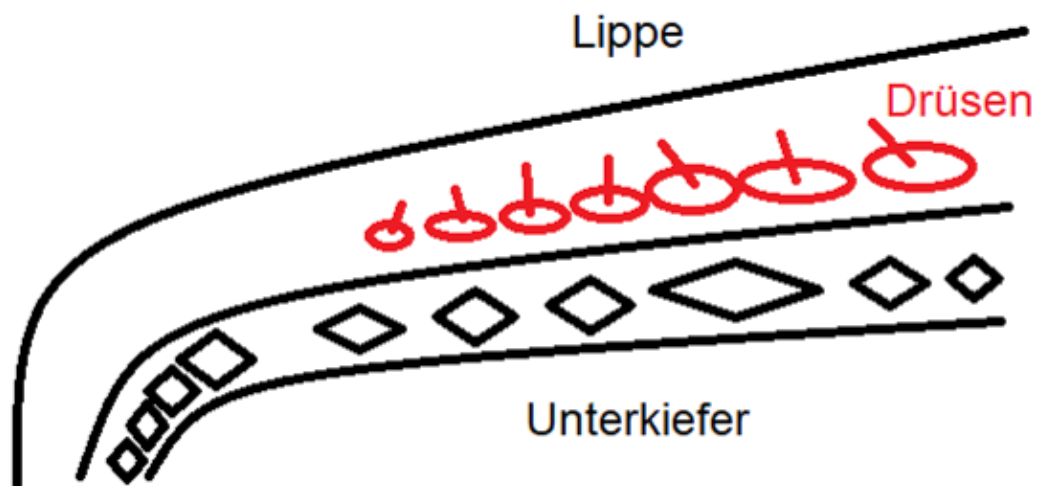


Abb. 7. Schema zur Darstellung der Lage der Drüsen, Blickrichtung auf Innenseite der Lippe.

3.2. Hund 1

Bei Hund 1 wurden insgesamt neun Drüsen in den Gewebeproben zwischen Caninus und Mundwinkel detektiert (Abb. 8). Im ersten der drei Paraffinblöcke konnte kein Drüsengewebe gefunden werden. Im zweiten Block waren zwei Drüsen erkennbar. Im dritten Block konnten sieben Drüsen detektiert werden. Es wurden zwei Drüsen mit jeweils zwei Ausführungsgängen detektiert. Bei einer Drüse konnte kein Ausführungsgang gefunden werden. Die übrigen Drüsen besaßen alle jeweils einen Ausführungsgang, der sich über variable Distanzen verfolgen ließ (Abb. 8).

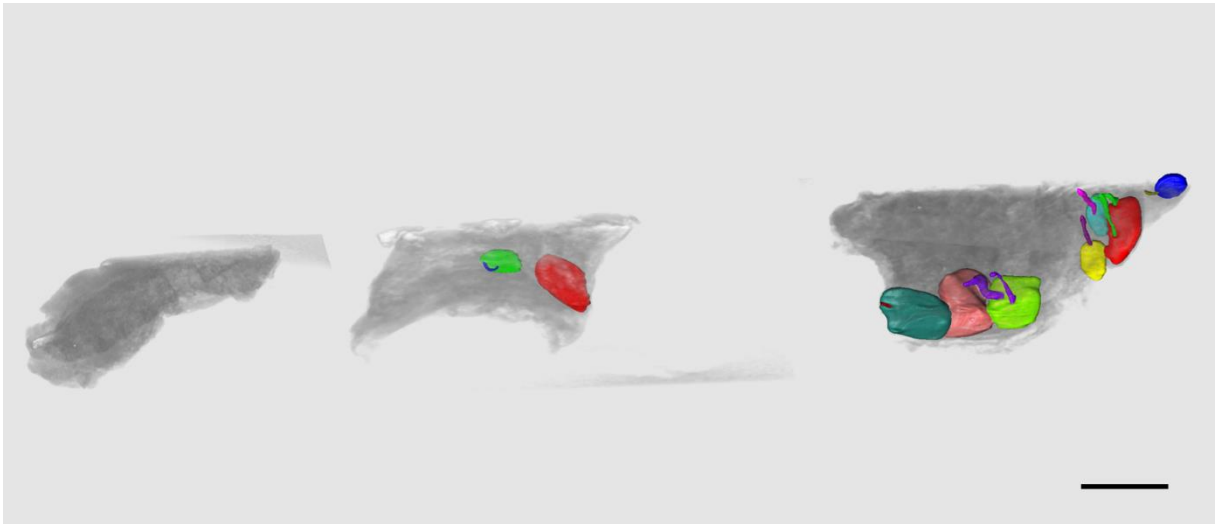


Abb. 8. Kleine Speicheldrüsen von Hund 1 in drei Paraffinblöcken. Das umliegende Bindegewebe ist grau dargestellt. Maßstabsbalken 4mm.

Bei Hund 1 konnte ein Drüsengesamtvolumen von $35,01 \text{ mm}^3$ ermittelt werden. Die kleinste Drüse hatte ein Volumen von $1,01 \text{ mm}^3$, die größte Drüse ein Volumen von $9,98 \text{ mm}^3$ (Abb. 9, Tab. 4). Das durchschnittliche Volumen der Drüsen von Hund 1 betrug $3,89 \text{ mm}^3$ (Tab. 4). Alle Drüsen lagen etwa in der gleichen Tiefe unter der Schleimhautoberfläche. Der oberflächlichste Punkt der Drüsen lag im Mittel bei $1,05 \text{ mm}$ (Min.: $0,87 \text{ mm}$, Max.: $1,29 \text{ mm}$). Der tiefste Punkt der Drüsen lag im Mittel $1,69 \text{ mm}$ unter der Schleimhautoberfläche (Min.: $1,33 \text{ mm}$, Max.: $2,33 \text{ mm}$, Tab. 5). Die Länge der verfolgbaren Ausführungsgänge variierte stark und lag zwischen $0,62 \text{ mm}$ und $4,13 \text{ mm}$ mit einer mittleren Länge von $2,36 \text{ mm}$ (Tab. 6).

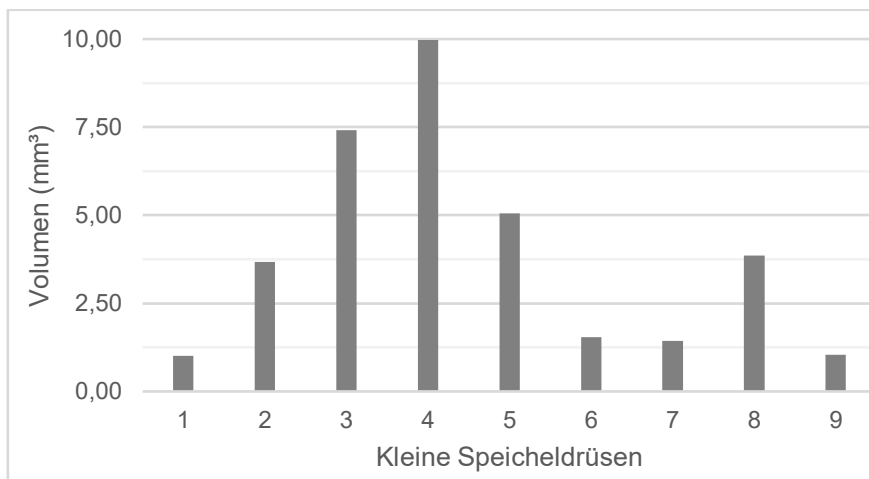


Abb. 9. Volumina der kleinen Speicheldrüsen des Hundes 1 von rostral (1) nach caudal (9).

3.3. Hund 2

Hund 2 wurde aufgrund seiner Größe anders aufgearbeitet. Durch eine andere Aufteilung der Gewebeproben auf die Paraffinblöcke waren in den Paraffinblöcken häufiger angeschnittene Drüsen nachweisbar. Diese wurden von den nachfolgenden Messungen ausgeschlossen. In den Proben von Hund 2 wurden 21 intakte Drüsen und 7 angeschnittene Drüsen detektiert. In der am weitesten rostral befindlichen Gewebeprobe waren keine Drüsen nachweisbar. In allen weiteren Gewebeproben konnte das Drüsengewebe gut differenziert werden. Der Mehrzahl der Drüsen konnte ein Ausführungsgang zugeordnet werden. Allerdings war dieser zum Teil nur über kurze Distanz nachverfolgbar. Bei sechs Drüsen war kein Ausführungsgang zu detektieren.

Das Gesamtvolumen betrug inklusive der angeschnittenen Drüsen 549,43 mm³. Die Drüsen waren sehr unterschiedlich groß und überlappten sich zum Teil stark mit ihren benachbarten Drüsen. Im Durchschnitt hatten die Drüsen von Hund 2 ein Volumen von 18,97 mm³ (Min.: 0,26 mm³, Max.: 91,68 mm³, Tab. 4). Da das Volumen der angeschnittenen Drüsen nicht zu erheben war, konnte keine vergleichende Grafik erstellt werden. Die Tiefenmessung der Drüsen im Gewebe ergab im Mittel einen Abstand von 1,37 mm zwischen Drüsenoberfläche und Schleimhautoberfläche (Min.: 0,69 mm, Max.: 2,66 mm, Tab. 5). Die Distanz zwischen der Schleimhautoberfläche und dem tiefsten Punkt der Drüse lag im Mittel bei 3,09 mm (Min.: 1,87 mm, Max.: 5,07 mm, Tab. 5). Bei Hund 2 fanden sich einige Drüsen, bei denen kein Ausführungsgang oder nur ein sehr kurzer Ausführungsgang erkennbar war. Zur Längenmessung wurden ausschließlich gut verfolgbare Ausführungsgänge herangezogen. Die nachverfolgbaren Ausführungsgänge hatten eine Länge zwischen 2,26 mm und 4,99 mm. Im Durchschnitt betrug die Länge der gemessenen Ausführungsgänge 3,54 mm (Tab. 6).

3.4. Hund 3

In den Lippengewebeproben von Hund 3 konnten 19 Drüsen nachgewiesen werden (Abb. 10). Die Drüsenreihe begann im caudalen Drittel der ersten Gewebeprobe. Bei fast allen Drüsen konnte mindestens ein Ausführungsgang detektiert werden, zwei Drüsen hatten zwei Ausführungsgänge, bei zwei weiteren Drüsen konnte kein Ausführungsgang gefunden werden. Die Ausführungsgänge der mittleren Drüsen zeigten einen dorsorostralen Verlauf. Sechs Ausführungsgänge konnten nur wenige Mikrometer verfolgt werden, bevor sie sich im Gewebe verloren.

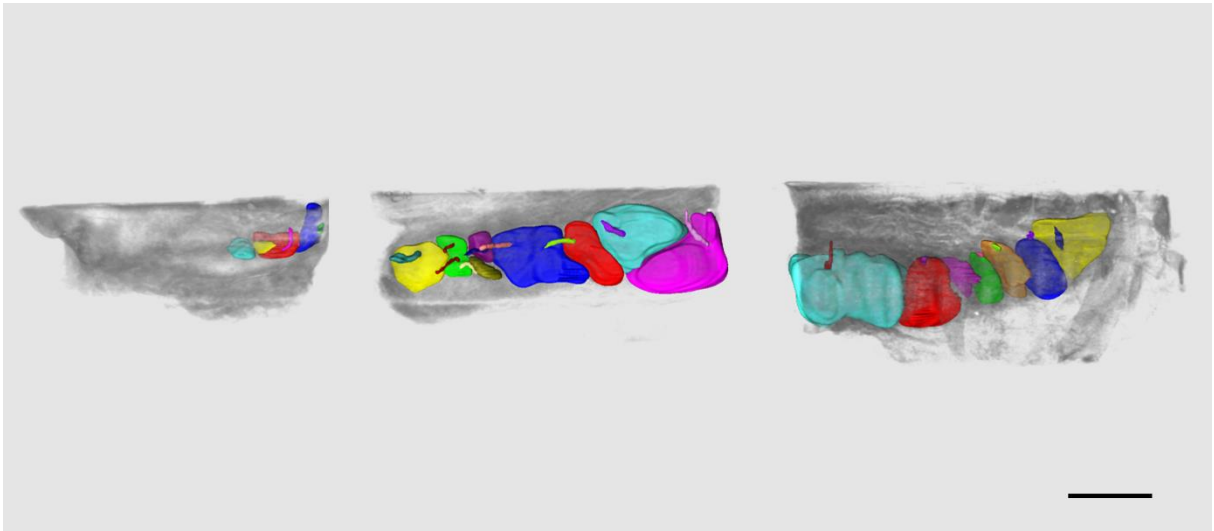


Abb. 10. Kleine Speicheldrüsen von Hund 3 in drei Paraffinblöcken. Das umliegende Bindegewebe ist grau dargestellt. Maßstabsbalken 5 mm.

Die Messung des Drüsengesamtvolumens des Hundes 3 ergab $128,07 \text{ mm}^3$. Das Volumen der einzelnen Drüsen betrug im Mittel $6,74 \text{ mm}^3$. Die Drüse mit dem kleinsten Volumen von $0,25 \text{ mm}^3$ lag im rostralen Drittel der Lippengewebeproben. Das größte Drüsenvolumen konnte mit $32,23 \text{ mm}^3$ bei einer Drüse zu Beginn des letzten Drittels detektiert werden (Abb. 11, Tab. 4). Die Distanz zwischen Schleimhautoberfläche und Drüsenoberfläche betrug im Mittel $0,57 \text{ mm}$ (Min.: $0,25 \text{ mm}$, Max.: $1,03 \text{ mm}$). Der tiefste Punkt einer Drüse lag im Mittel $1,43 \text{ mm}$ tief im Gewebe (Min.: $0,91 \text{ mm}$, Max.: $2,27 \text{ mm}$, Tab. 5).

Die Ausführungsgänge verliefen von den Drüsen zur Schleimhautoberfläche mit einer Länge von 1,45 mm bis 2,89 mm. Durchschnittlich wiesen die Ausführungsgänge dieses Hundes eine Länge von 1,98 mm auf (Tab. 6).

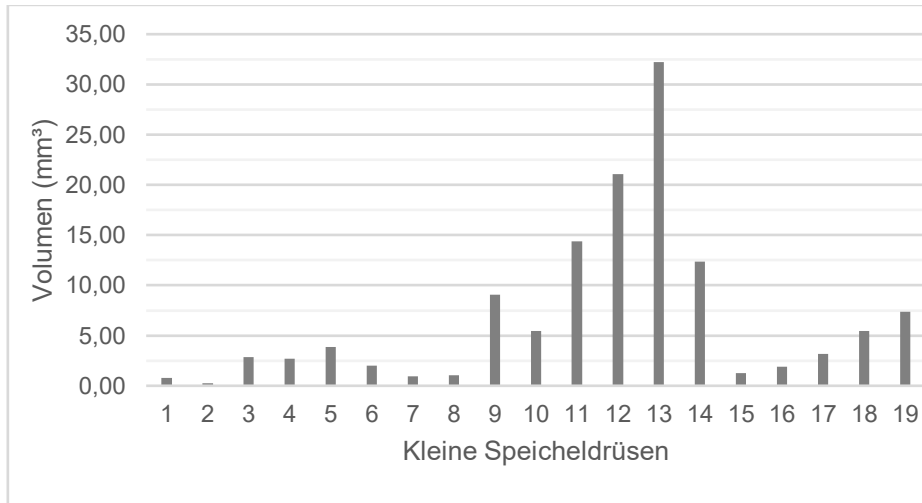


Abb. 11. Volumina der kleinen Speicheldrüsen des Hundes 3 von rostral (1) nach caudal (19).

3.5. Hund 4

Bei Hund 4 konnten insgesamt 13 Drüsen detektiert werden (Abb. 12). Die rostralste Gewebeprobe wurde histologisch aufgearbeitet und enthielt keine Drüsen (Diplomarbeit Bernadette Lanz). In den zwei übrigen Lippengewebeproben konnten Drüsen gefunden werden. Bei allen detektierten Drüsen war ein Ausführungsgang erkennbar, bei zwei Drüsen konnten sogar zwei Ausführungsgänge detektiert werden. Ein Teil der Gänge verlief in dorsaler Richtung zur Schleimhaut, der andere Teil in dorsorostraler Richtung (Abb. 12). Dadurch querten einige Ausführungsgänge ihre benachbarten Drüsen bevor sie in der Schleimhaut mündeten (Abb. 12).

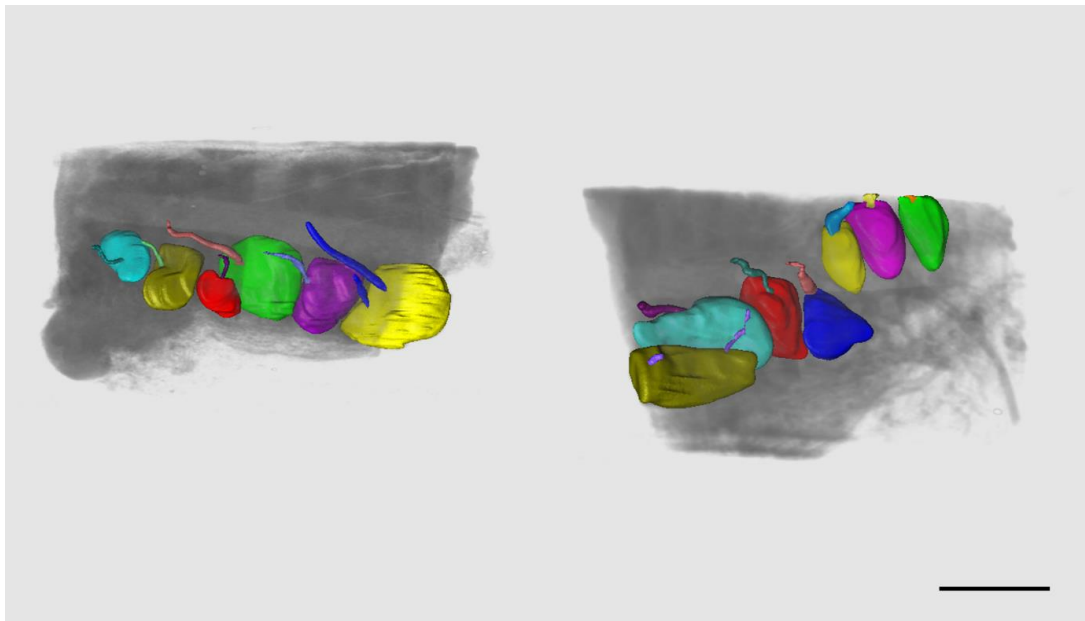


Abb. 12. Kleine Speicheldrüsen von Hund 4 in zwei Paraffinblöcken. Das umliegende Bindegewebe ist grau dargestellt. Maßstab balken 5 mm.

Die Drüsen des Hundes 4 hatten ein Gesamtvolumen von $97,85 \text{ mm}^3$. Das Volumen der einzelnen Drüsen lag durchschnittlich bei $7,53 \text{ mm}^3$. Die kleinste Drüse hatte ein Volumen von $1,94 \text{ mm}^3$ und lag im rostralen Drittel der Drüsenreihe. Die größte Drüse hatte ein Volumen von $17,83 \text{ mm}^3$ und lag im zweiten Drittel der Drüsenreihe (Abb. 13, Tab. 4). Die Drüsenoberfläche lag im Mittel $0,69 \text{ mm}$ unter der Schleimhautoberfläche (Min.: $0,23 \text{ mm}$, Max.: $1,16 \text{ mm}$).

Der tiefste Punkt der Drüse lag im Mittel 1,65 mm unter der Schleimhautoberfläche (Min.: 0,93 mm, Max.: 2,20 mm, Tab. 5). Von den Drüsen aus verliefen die Ausführungsgänge über eine durchschnittliche Distanz von 3,40 mm zur Schleimhautoberfläche. Der kürzeste gemessene Gang hatte eine Länge von 1,76 mm. Der längste Gang ließ sich 5,94 mm nachverfolgen (Tab. 6).

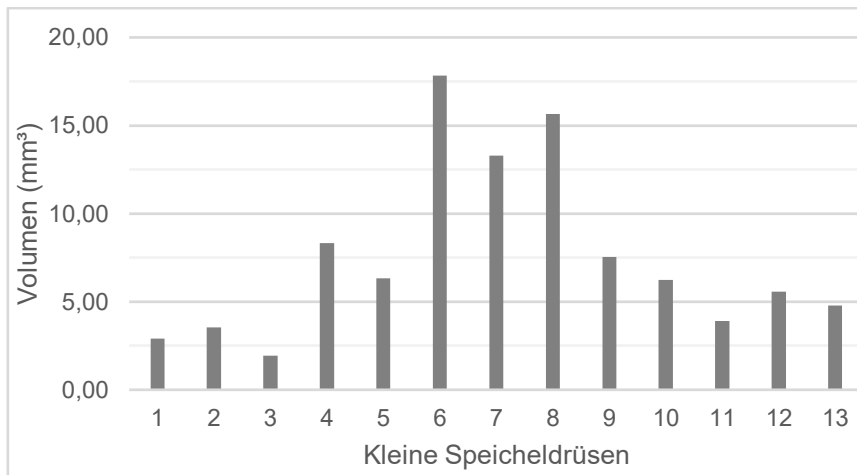


Abb. 13. Volumina der kleinen Speicheldrüsen des Hundes 4 von rostral (1) nach caudal (13).

3.6. Hund 5

Der rechte Unterkiefer eines fünften Hundes wurde *in situ* gescannt und ebenfalls ein Modell der *Glandulae labiales et buccales ventrales* erstellt. Bei Hund 5 konnten 19 Drüsen eingezeichnet werden (Abb. 14–17). Die Drüsen waren in einer Reihe im Lippengewebe annähernd parallel zur Maulspalte angeordnet. Sie begannen rostral auf Höhe des dritten Prämolaren und reichten nach caudal bis zur Höhe des dritten Molaren. Auf Höhe des dritten und vierten Prämolaren lagen die Drüsen in einer Ebene mit den Zahnkronen. Im weiteren Verlauf neigte sich die Drüsenreihe nach ventral bis zu ihrem tiefsten Punkt auf Höhe des zweiten Molaren. Dort lagen die Drüsen auf Höhe der Zahnwurzeln. Danach stieg die Drüsenreihe wieder an (Abb. 14, Abb. 15). Das Ende der Drüsenreihe verlief leicht nach medial (Abb. 16). Die Größe der Drüsen war rostral am kleinsten und nahm im weiteren Verlauf an Größe zu. Die größten Drüsen lagen im zweiten Drittel der Drüsenreihe, danach nahm die Drüsengröße wieder etwas ab (Abb. 14, Abb. 17). Die Drüsen hatten eine ovale bis unregelmäßige Form und waren in mesiolateraler Richtung leicht abgeflacht (Abb. 14–16). Das Gesamtvolumen der Drüsen betrug 501,45 mm³. Das kleinste Volumen wies die cranialste Drüse der Drüsenreihe auf, mit einem Volumen von 2,18 mm³. Die größte Drüse befand sich mit einem Volumen von 74,78 mm³ im mittleren Drittel der Drüsenreihe (Abb. 17, Tab. 4).

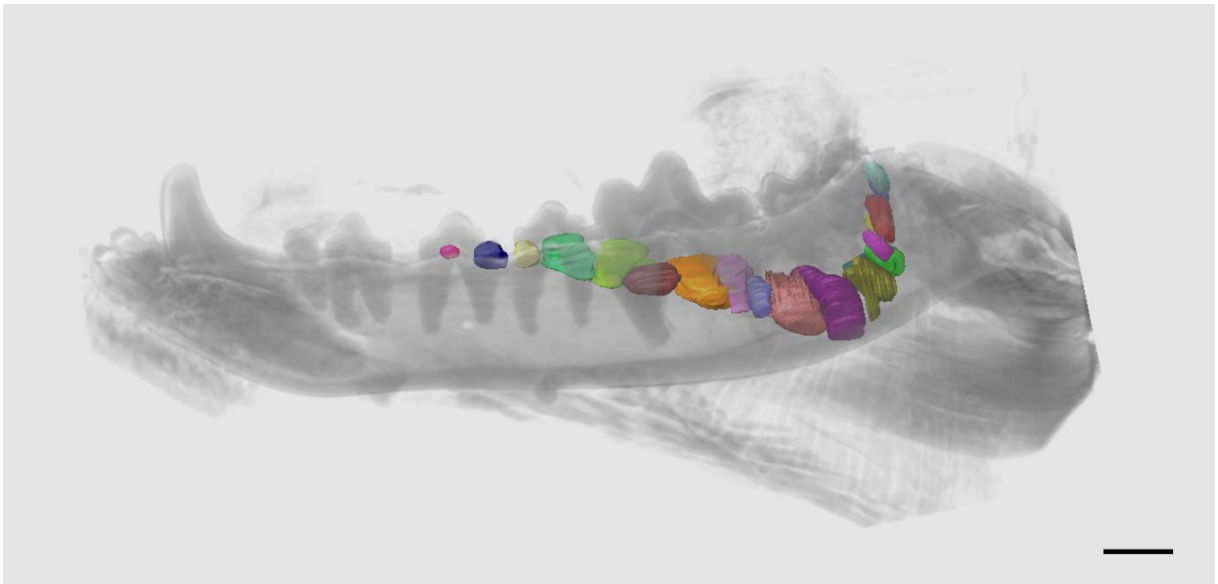


Abb. 14. Kleine Speicheldrüsen *in situ* im rechten Unterkiefer von Hund 5, mesiolaterale Ansicht. Maßstabsbalken 7 mm.

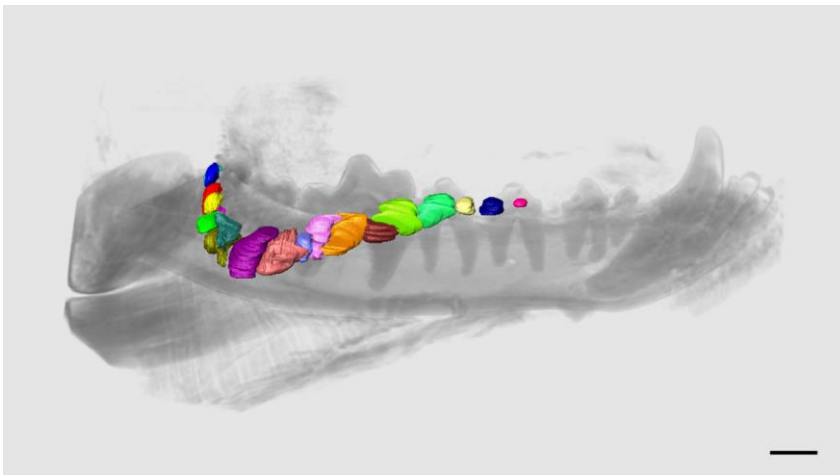


Abb. 15. Kleine Speicheldrüsen in situ im rechten Unterkiefer von Hund 5, lateromesiale Ansicht. Maßstabsbalken 7 mm.

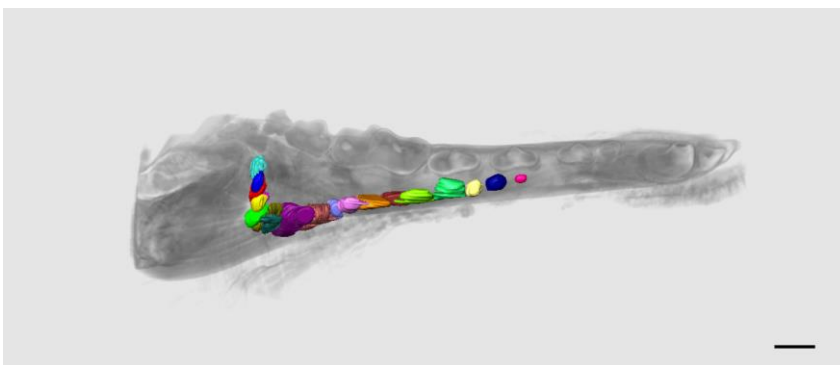


Abb. 16. Kleine Speicheldrüsen in situ im rechten Unterkiefer von Hund 5, dorsoventrale Ansicht. Maßstabsbalken 7 mm.

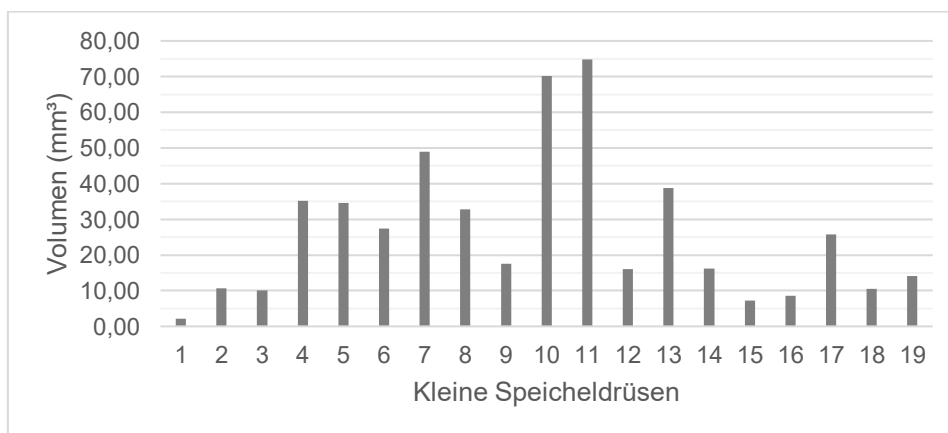


Abb. 17. Volumina der kleinen Speicheldrüsen des Hundes 5 von rostral (1) nach caudal (19).

3.7. Vergleichende Darstellung der erhobenen Daten

Im Folgenden werden die ermittelten Daten der Hunde vergleichend gegenübergestellt, um Unterschiede deutlicher hervorzuheben.

Aus Tabelle 4 lässt sich ablesen, dass zwischen dem Gesamtvolumen der Speicheldrüsen und der Körpergröße des Hundes ein Zusammenhang bestand. Je größer die Hunderasse, desto größer war das Gesamtvolumen der *Glandulae labiales et buccales ventrales* im Lippengewebe. Das Volumen der einzelnen Drüsen schwankte stark. Dennoch lässt sich erkennen, dass der große American Staffordshire Terrier (Hund 2) auch die größten Drüsen aufwies und kleinere Rassen, wie der Malteser (Hund 1), sehr viel kleinere Drüsen besaßen (Tab. 4).

Tab. 4. Volumina der kleinen Speicheldrüsen.

	Hund 1 Malteser	Hund 2 American Staffordshire Terrier	Hund 3 Pudel	Hund 4 Zwerg- pinscher	Hund 5 Bracke- Mischling
Gesamtvolumen der Drüsen einer Unterkieferhälfte (mm³)	35,01	549,43	128,07	97,85	501,45
Drüsenvolumen Minimum (mm³)	1,01	0,26	0,25	1,94	2,18
Drüsenvolumen Maximum (mm³)	9,98	91,68	32,23	17,83	74,78
Durchschnitt Drüsenvolumen (mm³)	3,89	18,97	6,74	7,53	26,40

Tabelle 5 stellt die Lage der Drüsen in der Tiefe des Gewebes vergleichend dar. Es zeigte sich, dass bei großen Hunderassen (Hund 2) die Drüsen wesentlich tiefer im Gewebe lagen als bei kleineren Hunderassen (Hund 1, Hund 4). Zwischen den kleineren Hunderassen waren die Unterschiede weniger deutlich ausgeprägt. Festzuhalten ist, dass die Drüsen alle dicht unter der Schleimhautoberfläche lagen und sich ihr Volumen unterschiedlich weit in die Tiefe ausdehnte. Drüsen mit großen Volumina reichten somit tiefer in das Bindegewebe der Lippe.

Tab. 5. Tiefe der kleinen Speicheldrüsen im Gewebe.

	Hund 1 Malteser	Hund 2 American Staffordshire Terrier	Hund 3 Pudel	Hund 4 Zwerg- pinscher
Durchschnitt des oberflächlichsten Punkt der Drüsen (mm)	1,05	1,37	0,57	0,69
Minimum oberflächlichster Punkt (mm)	0,87	0,69	0,25	0,23
Maximum oberflächlichster Punkt (mm)	1,29	2,66	1,03	1,16
Durchschnitt des tiefsten Punkt der Drüsen (mm)	1,69	3,09	1,43	1,65
Minimum tiefster Punkt (mm)	1,33	1,87	0,91	0,93
Maximum tiefster Punkt (mm)	2,33	5,07	2,27	2,20

Die hier nachvollzogenen Ausführungsgänge unterschieden sich stark in ihrer Länge (Tab. 6). Allerdings lässt sich erkennen, dass Drüsen von großen Hunden (Hund 2) im Mittel längere Ausführungsgänge besaßen, als die Drüsen von kleinen Hunden (Hund 1).

Tab. 6. Länge der Ausführungsgänge.

	Hund 1 Malteser	Hund 2 American Staffordshire Terrier	Hund 3 Pudel	Hund 4 Zwerg- pinscher
Durchschnittliche Ausführungsganglänge (mm)	2,36	3,54	1,98	3,40
Ausführungsganglänge Minimum (mm)	0,62	2,26	1,45	1,76
Ausführungsganglänge Maximum (mm)	4,13	4,99	2,89	5,94

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde Lippengewebe des Unterkiefers von fünf Hunden auf das Vorhandensein von kleinen Speicheldrüsen untersucht. Im Lippengewebe aller fünf untersuchten Hunde konnten kleine Speicheldrüsen nachgewiesen und dreidimensional dargestellt werden. Diese Beobachtungen decken sich mit früheren Untersuchungen von Hartig (1907) sowie Ellenberger und Baum (1977), die labiale kleine Speicheldrüsen in der Unterlippe des Hundes beschrieben. Im Gegensatz dazu konnten Cherry et al. (2018) keine kleinen Speicheldrüsen oder sezernierendes Gewebe in der Unterlippe des Hundes nachweisen. Ein Grund für diese Diskrepanz könnte die Methodik der punktuellen Stanzbiopsien sein, die Cherry et al. (2018) anwendeten. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die von Cherry et al. (2018) gewählten Stanzbiopsien teilweise zu weit cranial (Lokalisation 1 und 2) sowie nicht ausreichend tief aus dem Lippengewebe entnommen wurde.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass sich die Drüsen in einer Reihe parallel zur Maulspalte befinden. Dies stimmt mit den Beobachtungen von Hartig (1907) überein, der die labialen kleinen Speicheldrüsen als bandartig angeordnete, zusammenhängende Drüsenreihe beschrieb, welche annähernd parallel zum Lippenrand liegt. In dieser Arbeit begann die Drüsenreihe bei allen Hunden caudal des Caninus, während auf Höhe des Caninus selbst keine Speicheldrüsen zu finden waren. Im *in situ*-Modell des Hundes 5 konnten labiale Speicheldrüsen erst auf Höhe des dritten prämolaren Backenzahns nachgewiesen werden. Übereinstimmend zu dieser Beobachtung beschrieben Ellenberger und Baum (1977) die labialen Drüsen als Strukturen, die nahe dem Mundwinkel zu finden sind, der beim Hund variabel auf Höhe des dritten und vierten Backenzahns liegt. Auch laut Liebich et al. (1990) sind die labialen Speicheldrüsen nahe dem Mundwinkel zu detektieren. Um genau festlegen zu können auf welcher Höhe die Drüsenreihe beginnt, sollten weitere Untersuchungen an *in situ*-Präparaten von Unterkiefern von Hunden verschiedener Rassen durchgeführt werden.

Die Beobachtungen dieser Arbeit zeigen, dass die labialen kleinen Speicheldrüsen ohne klare Abgrenzung in die bukkalen Speicheldrüsen übergehen. Im Einklang zu dieser Beobachtung beschrieb Hartig (1907) ebenfalls einen nahtlosen Übergang von den Lippendrüsen zu den ventralen Backendrüsen des Hundes. Die Nomenklatur betreffend spricht man die kleinen

Speicheldrüsen bis zum Mundwinkel als *Glandulae labiales* an. Die *Glandulae buccales ventrales*, die anatomisch der Region der Backe zuzuordnen sind, liegen zwischen Mundwinkel und dem Cranialrand des *Musculus masseter* (Hartig 1907, Ellenberger und Baum 1977). Aufgrund der gut differenzierten mimischen Muskulatur beim Hund (Nickel et al. 1977), ist der Mundwinkel in seiner Position variabel. Daher sollte der Übergang der *Glandulae labiales* in die *Glandulae buccales* als ein fließender Übergang betrachtet werden.

Die erhobenen Daten zeigen, dass sich die Drüsen dicht unter der Schleimhaut im Bindegewebe der Lippe befinden und in der Tiefe vom Bindegewebe und den Muskeln der Lippe und Backe begrenzt werden. Diese Lage der Drüsen im Gewebe wird durch Hartig (1907) bestätigt, der beobachtete, dass die *Glandulae buccales ventrales* submukös auf Höhe der mandibulären Alveolarränder liegen und zwischen die Muskeln der Backe reichen. Des Weiteren beschrieben Ellenberger und Baum (1977), dass beim Hund die *Glandulae labiales* in der Submukosa der Lippe und die *Glandulae buccales ventrales* auf Höhe der Alveolarränder zwischen der Schleimhaut und den Backenmuskeln oder zwischen der Backenmuskulatur als solches zu lokalisieren sind.

Im *in situ*-Modell des Hundes 5 war eine Biegung des caudalen Endes der Drüsenreihe nach medial erkennbar. Auf den CT-Schnittbildern ließ sich feststellen, dass die Anordnung der Drüsen in der Backentasche durch die Muskeln der Backe und den *Ramus mandibulae* zu Stande kam. Zusätzlich ist im *in situ*-Modell der Verlauf der labialen Drüsen in einer leicht nach ventral gekrümmten Kurve sichtbar. Ellenberger und Baum (1977) beschrieben die Unterlippe nahe dem Mundwinkel als schlaff. Es kann die These aufgestellt werden, dass die ventrale Krümmung durch die Anatomie der Unterlippe verursacht wird, die durch die Erschlaffung des Gewebes *post mortem* noch verstärkt wurde.

In dieser Arbeit konnten zwischen neun und 19 kleine Speicheldrüsen pro Hund detektiert werden. Die Anzahl der einzelnen Drüsen zeigte eine Korrelation zu der Körpergröße des Hundes. So wiesen größere Hunderassen eine höhere Anzahl an Drüsen auf als kleinere Hunderassen. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit stellte Hartig (1907) fest, dass sich die Anzahl der Drüsen zwischen verschiedenen Hunderassen unterschied. Allerdings beschrieb Hartig (1907) bei großen Hunden nur sechs bis acht Drüsenläppchen. Ursächlich für die Diskrepanz bezüglich der Anzahl der detektierten Drüsen

könnte eine unterschiedliche Definition von Drüsen bzw. Drüsenläppchen sein. Es ist fraglich, ob in den Untersuchungen von Hartig (1907) mehrere Einzeldrüsen einem Drüsenläppchen zugeordnet wurden. Des Weiteren konnten in den microCT-Scans der vorliegenden Arbeit die einzelnen Drüsen zum Teil nicht eindeutig abgegrenzt werden, so dass die Einteilung des Drüsengewebes in einzelne Drüsen in manchen Fällen subjektiv erfolgte.

In der Theorie sollte jede Drüse zumindest einen Ausführungsgang besitzen. Auch Liebich et al. (1990) beschrieben, dass die kleinen Speicheldrüsen der Mundhöhle aus einem Drüsenendstück und einem einzelnen, unverzweigten Ausführungsgang bestehen. In dieser Arbeit konnte bei der Mehrzahl der Drüsen ein Ausführungsgang, selten mehrere Ausführungsgänge gefunden werden. Bei den Drüsen mit mehreren Ausführungsgängen könnte es sich um mehrere, dicht aneinander gelagerte, einzelne Drüsen handeln, welche nicht voneinander abgegrenzt werden konnten. Es konnte bei vereinzelter Drüsen kein Ausführungsgang detektiert werden. Dies ist eventuell auf die starke Schrumpfung der Gewebeproben durch Fixierung und Einbettung zurückzuführen, wodurch das Lumen feiner Ausführungsgänge möglicherweise verloren ging und diese daher nicht mehr detektierbar waren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten einen Zusammenhang zwischen der Körpergröße des Hundes und Drüsengröße sowie Drüsengesamtvolumen. So hatten größere Hunde im Durchschnitt größere Drüsen und auch ein größeres Drüsengesamtvolumen. Kleine Hunde wiesen hingegen kleinere Drüsen und ein geringeres Gesamtvolumen der Drüsen auf. Dieses Erkenntnis erscheint unter Berücksichtigung der Anatomie und Physiologie folgerichtig. In einem größeren Maul ist durch die längere Maulspalte eine längere Lippe vorhanden, die mehr Platz für Drüsen bietet. Ebenso wird in einem größeren Maul auch mehr Speichel benötigt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Gewebeproben in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet oder für die microCT-Scans kontrastiert. Durch diese Bearbeitung können Artefakte wie Form- und Volumenänderungen entstehen. Rastogi et al. (2013) beschrieben, dass es bei der Bearbeitung oraler Gewebeproben durch die Fixierung in Formalin und die Einbettung in Paraffin zu einer Gewebsschrumpfung mit Volumenverlusten um etwa 33 % kommt. Die Schrumpfung des Gewebes muss auch bei den in dieser Arbeit erhobenen Daten berücksichtigt werden und führt zu der Schlussfolgerung, dass *in vivo* größere Drüsenvolumina zu erwarten sind.

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Ausführungsgänge im dorsalen Drittel aus den Drüsen austreten und auf relativ direktem Weg in dorsaler oder dorsorostraler Richtung zur Schleimhautoberfläche verlaufen. Des Weiteren konnten mögliche Mündungen der Drüsenausführungsgänge mit Hilfe des Stereomikroskops auf unterschiedlicher Höhe in der Maulschleimhaut detektiert werden (Abb. 5). Übereinstimmend damit konnte Hartig (1907) in seiner Arbeit die Mündungen der Ausführungsgänge makroskopisch in der Maulschleimhaut erkennen und beschrieb, dass die Ausführungsgänge der *Glandulae labiales* mit einer kleinen Papille in den Lippenvorhof und die Ausführungsgänge der *Glandulae buccales ventrales* mit kleinen Vertiefungen in der Backenschleimhaut münden. In Folgestudien sollte evaluiert werden, ob es sich bei den detektierten Öffnungen tatsächlich um die Mündungen der Ausführungsgänge handelt (Abb. 5).

Mittels der angefertigten microCT-Scans konnten wichtige Informationen über die Lage, Größe, Ausdehnung und Volumina der kleinen Speicheldrüsen des Hundes gewonnen werden. Durch die Aufarbeitung des Unterkiefers des fünften Hundes konnte die Lage der kleinen Speicheldrüsen des Hundes *in situ* dargestellt werden, wodurch Informationen über die anatomische Lokalisation der Drüsen in Bezug auf umliegendes Gewebe und ihre Lage zu der Zahnreihe gewonnen werden konnten. Diese Untersuchung sollte in weiteren Studien an mehreren Hunden durchgeführt werden, um die hier angedeuteten Rasse- und Größenunterschiede weiter herauszuarbeiten und die bereits gewonnenen Erkenntnisse zu stützen.

Unter Berücksichtigung möglicher Artefakte können die erhobenen Daten den Ophthalmologen zur Entwicklung neuer chirurgischer Therapieoptionen für die KCS beim Hund dienen. Die Mündungen der Ausführungsgänge können bei der Operation als Orientierung dienen. Für eine eventuelle Operationsplanung sollte nach den Ergebnissen dieser Arbeit berücksichtigt werden, dass die Drüsen ventral der Mündungsstelle ihrer Ausführungsgänge zu suchen sind. Der Zugang kann von der Schleimhautseite der Lippe erfolgen. Des Weiteren sollte bedacht werden, dass die Drüsen caudal des Caninus zu suchen sind. Bei der Entnahmetechnik für eine Transplantation der Drüsen sollte beachtet werden, dass die Drüsen unterschiedlich tief im submukösen Bindegewebe liegen und das Gewebe daher tief genug entnommen werden sollte.

5. Zusammenfassung

Die Keratokonjunktivitis sicca ist eine bedeutende ophthalmologische Erkrankung des Hundes, deren Therapie oftmals keine zufriedenstellende Wirkung zeigt. In der Humanmedizin ist die Transplantation der kleinen Speicheldrüsen als chirurgische Behandlungsmethode beschrieben. Das Vorhandensein der *Glandulae labiales et buccales ventrales* beim Hund ist in der Literatur kontroversiell beschrieben und über deren genaue Lage wenig bekannt.

Ziel dieser Arbeit war die dreidimensionale Darstellung der *Glandulae labiales et buccales ventrales* des Hundes. Dazu wurden histologische Paraffinblöcke von Lippengewebeproben von vier Hunden untersucht. Zusätzlich wurde ein *in situ*-Modell aus dem jodkontrastierten Unterkiefer eines fünften Hundes erstellt, das über die Lage der Drüsen im Bezug zu den umliegenden anatomischen Strukturen Aufschluss geben sollte. Alle Proben wurden mit einem Micro-Computertomographen gescannt und anschließend mit Hilfe der Bearbeitungssoftware Amira 6.5.0 analysiert. Die Drüsen und deren Ausführungsgänge wurden dazu zunächst händisch eingezeichnet und anschließend in dreidimensionale Modelle umgewandelt. Zudem wurden das Volumen der Drüsen, die Distanz der Drüsen zur Schleimhautoberfläche sowie die Länge der Ausführungsgänge ermittelt.

Es konnten bei allen untersuchten Hunden kleine Speicheldrüsen im Lippengewebe der Unterlippe nachgewiesen werden. Die Untersuchung ergab, dass die *Glandulae labiales* caudal des Caninus zu finden und strangförmig in der Unterlippe angeordnet sind. Caudal des Mundwinkels gehen die *Glandulae labiales* in die *Glandulae buccales ventrales* über. Bei größeren Hunderassen (American Staffordshire Terrier, Bracke-Mischling) wurden 19 bis 21 Drüsen gefunden. Bei kleineren Hunderassen (Malteser, Zwergpinscher) waren neun bis 13 Drüsen nachweisbar. Die Größe der einzelnen Drüsen war mit $0,25 \text{ mm}^3$ bis $91,68 \text{ mm}^3$ sehr variabel, wobei größere Hunderassen größere Drüsen aufwiesen. Das Drüsengesamtvolumen pro Hund lag zwischen $35,01 \text{ mm}^3$ und $549,43 \text{ mm}^3$. Die Drüsen lagen in einer Gewebetiefe zwischen 0,23 mm und 5,07 mm, wobei die Oberflächen aller Drüsen ähnlich dicht unter der Schleimhautoberfläche lagen und große Drüsen tiefer in das Bindegewebe reichten. Die Ausführungsgänge verliefen leicht gewunden auf relativ direktem Weg in dorsaler bis dorsorostraler Richtung von der Drüse zur Schleimhautmündung. Die Länge der nachverfolgbaren Ausführungsgängen betrug zwischen 0,62 mm und 5,94 mm.

Die erstellten Modelle liefern wertvolle Daten zur besseren Operationsplanung und können daher die Grundlage für die Entwicklung eines neuen Therapieansatzes für die Behandlung der Keratokonjunktivitis sicca beim Hund bilden.

6. Summary

Keratoconjunctivitis sicca is an important ophthalmological disease in dogs with complicated and often not satisfying therapeutic options. Transplantation of the small salivary glands is described as a surgical treatment method in human medicine. In literature, the presence of *Glandulae labiales et buccales ventrales* in dogs has been described controversially and little is known about their exact location.

The aim of this study was the three-dimensional presentation of the *Glandulae labiales et buccales ventrales* in dogs. Histological paraffin samples from lip tissue of four dogs were examined. Additionally, an *in situ*-model of the iodine-contrasted lower jaw of a fifth dog was created to provide information about the location of the glands in relation to the surrounding anatomical structures. All samples were scanned with a microCT and afterwards analyzed using the Amira 6.5.0 processing software. The glands and their excretory ducts were segmented manually and subsequently converted into three-dimensional models. In addition, the volume of the glands, the distance of the glands to the mucosal surface and the length of the excretory ducts were calculated.

Small salivary glands were present in the lip tissue of the lower lip of all examined dogs. The results showed that the *Glandulae labiales* are found caudal of the caninus and are arranged in strands in the lower lip. Caudal of the corner the mouth, the labial glands merge into the buccal glands. In larger dog breeds (American Staffordshire Terrier, Bracke-mongrel) 19 to 21 glands could be found. In smaller dog breeds (Maltese, Dwarf Pinscher) nine to 13 glands were found. The size of the single glands varied between 0,25 mm³ and 91,68 mm³ with larger glands on larger dog breeds. The total gland volume per dog was between 35.01 mm³ and 549,43 mm³. The glands were located between 0.23 mm and 5.07 mm below the mucosal surface. The surface of all glands were comparably close to the surface of the mucosa whereas only larger glands extended deeper into the connective tissue. The excretory ducts were slightly tortuous and followed a relatively direct path in a dorsal to dorsorostral direction from the gland to the mucosal orifice. The lengths of the excretory ducts were between 0.62 mm and 5.94 mm.

The created models and the obtained data form the basis for the development of a possible new therapeutic approach for dogs suffering from keratoconjunctivitis sicca.

7. Abkürzungsverzeichnis

BUT

Tear film break up time

KCS

Keratokonjunktivitis sicca

microCT

Micro-Computertomograph

PDT

Parotid duct transposition

STT

Schirmer-Tränentest

8. Literaturverzeichnis

- Aguirre GD, Rubin LF, Harvey CE. 1971. Keratoconjunctivitis sicca in dogs. J Am Vet Med Assoc, 158:1566–1579.
- Berdoulay A, English RV, Nadelstein B. 2005. Effect of topical 0.02% tacrolimus aqueous suspension on tear production in dogs with keratoconjunctivitis sicca. Vet Ophthalmol, 8(4):225–232.
- Boydell P. 1997. Keratoconjunctivitis sicca in the dog. Vet Q, 19:65–66.
- Castanho LS, Moreira H, Ribas CAPM, Wouk AFPP, Sampaio M, Giordano T. 2013. Labial salivary glands transplantation in the treatment of dry eye in dogs by autograft. Rev Bras Oftalmol, 72(6):373–378.
- Chen ZY, Jie Y, Yu GY. 2011. Treatment of severe keratoconjunctivitis sicca by parotid duct transposition after tympanic neurectomy in rabbits. Investig Ophthalmol Vis Sci, 52(9):6964–6970.
- Cherry RL, Smith JD, Ben-Shlomo G. 2018. Canine oral mucosa evaluation as a potential autograft tissue for the treatment of unresponsive keratoconjunctivitis sicca. Vet Ophthalmol, 21(1):48–51.
- Ciaramella P, Oliva G, De Luna R, Gradoni L, Ambrosio R, Cortese L, Scalone A, Persechino A. 1997. A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. Vet Rec, 141:539–543.
- De Almeida DE, Roveratti C, Brito FLC, Godoy GS, Duque JCM, Bechara GH, Laus JL. 2009. Conjunctival effects of canine distemper virus-induced keratoconjunctivitis sicca. Vet Ophthalmol, 12(4):211–215.
- Dodi PL. 2015. Immune-mediated keratoconjunctivitis sicca in dogs: current perspectives on management. Vet Med Res Rep, 6:341–347.
- Ellenberger W, Baum H, Hrsg. 1977. Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere. 18. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 350,391.

- Fridman D, Freitag MM, Kleinert F, Lavinsky J. 2004. Olho seco: Conceitos, historia natural e classificacoes. *Arq Bras Oftalmol*, 67:181–185.
- Geerling G, Raus P, Murube J. 2008. Minor Salivary Gland Transplantation. In: Geerling G, Brewitt H, Hrsg. *Surgery for the Dry Eye*. Dev Ophthalmol. Basel: Karger, 41:243–254.
- Gelatt KN, MacKay EO, Widenhouse C, Widenhouse TS, Stopek JB. 2006. Effect of lacrimal punctal occlusion on tear production and tear fluorescein dilution in normal dogs. *Vet Ophthalmol*, 9(1):23–27.
- Gipson IK, Yankauckas M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Rinehart W. 1992. Characteristics of a glycoprotein in the ocular surface glycocalyx. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 33(1):218–227.
- Hartig R. 1907. Vergleichende Untersuchungen über die Lippen- und Backendrüsen der Haussäugetiere und des Affen [Dissertation]. Leipzig: Hohe Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Zürich.
- Hendrix DVH, Adkins EA, Ward DA, Stuffle J, Skorobohach B. 2011. An investigation comparing the efficacy of topical ocular application of tacrolimus and cyclosporine in dogs. *Vet Med Int*, 2011:487592.
- Herrera HD, Weichsler N, Gómez JR, De Jalón JAG. 2007. Severe, unilateral, unresponsive keratoconjunctivitis sicca in 16 juvenile Yorkshire Terriers. *Vet Ophthalmol*, 10(5):285–288.
- John C, Gopinathan A, Singh K, Sharma P, Sowbharenaya C, Sarangom SB. 2018. Clinical evaluation of topical tacrolimus ointment usage in different stages of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Turkish J Vet Anim Sci*, 42:259–268.
- Kaswan RL, Salisbury MA. 1990. A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca: Treatment with ophthalmic cyclosporine. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract*, 20(3):583–613.

- Liebich H-G, Hrsg. 1990. Funktionelle Histologie der Haussäugetiere. Vierte Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer.
- Matheis FL, Walser-Reinhardt L, Spiess BM. 2012. Canine neurogenic Keratoconjunctivitis sicca: 11 cases (2006-2010). *Vet Ophthalmol*, 15(4):288–290.
- Naranjo C, Fondevila D, Leiva M, Roura X, Peña T. 2005. Characterization of lacrimal gland lesions and possible pathogenic mechanisms of keratoconjunctivitis sicca in dogs with leishmaniosis. *Vet Parasitol*, 133:37–47.
- Nell B, Walde I, Billich A, Vit P, Meingassner JG. 2005. The effect of topical pimecrolimus on keratoconjunctivitis sicca and chronic superficial keratitis in dogs: results from an exploratory study. *Vet Ophthalmol*, 8(1):39–46.
- Nickel R, Schummer A, Seiferle E. 1977. Lehrbuch der Anatomie der Haussäugetiere: Band 1 Bewegungsapparat. Vierte Aufl. Berlin, Hamburg: Parey Verlag, 258.
- Rastogi V, Puri N, Arora S, Kaur G, Yadav L, Sharma R. 2013. Artefacts: A diagnostic dilemma - A review. *J Clin Diagn Res*, 7(10):2408–2413.
- Rhodes M, Heinrich C, Featherstone H, Braus B, Manning S, Cripps PJ, Renwick P. 2012. Parotid duct transposition in dogs: A retrospective review of 92 eyes from 1999 to 2009. *Vet Ophthalmol*, 15(4):213–222.
- Romeis B. 1989. Mikroskopische Technik. 17. Aufl. München: Urban & Schwarzenberg, 697.
- Ruehlmann D, Podell M, March P. 2001. Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs. *J Small Anim Pract*, 42(8):403–408.
- Saito A, Izumisawa Y, Yamashita K, Kotani T. 2001. The effect of third eyelid gland removal on the ocular surface of dogs. *Vet Ophthalmol*, 4:13–18.
- Sant'Anna AEBPP, Hazarbassanov RM, De Freitas D, Gomes JÁP. 2012. Minor salivary glands and labial mucous membrane graft in the treatment of severe symblepharon and dry eye in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol*, 96(2):234–239.
- Trepanier LA. 2004. Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *J Vet Pharmacol Therap*, 27(3):129–138.

- Walde I, Schäffer EH, Köstlin RG, Hrsg. 1997. Krankheiten des Tränenapparates. In: Atlas der Augenerkrankungen bei Hund und Katze. Zweite Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer.
- Westermeyer HD, Ward DA, Abrams K. 2009. Breed predisposition to congenital alacrima in dogs. *Vet Ophthalmol*, 12(1):1–5.
- Williams D. 2017. Canine Keratoconjunctivitis Sicca : Current Concepts in Diagnosis and Treatment. *J Clin Ophthalmol Optom.*, 2(1):101.
- Williams DL. 2008. Immunopathogenesis of Keratoconjunctivitis Sicca in the Dog. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract*, 38(2):251–268.
- Yang CQ, Sun W, Gu YS. 2006. A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye. *J Zhejiang Univ Sci B.*, 7(8):675–678.

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Lokalisation der Stanzbiopsien in der Mundhöhle des Hundes (Cherry et al. 2018). ..8	8
Abb. 2. Darstellung der Probenentnahme am Unterkiefer. Schematische Darstellung in lateromesialer Ansicht (A). Schematische Darstellung in dorsoventraler Ansicht (B). Gewebeprobe im Paraffinblock (C) beispielhaft dargestellt an Hund 4, für Hund 1 und Hund 3 wurde gleichermaßen verfahren. 11	11
Abb. 3. Schematische Darstellung der Entnahme der Gewebeproben (rot) am Unterkiefer des Hundes 2 (A) und deren Orientierung im Paraffinblock (gelb) (B)..... 12	12
Abb. 4. Unterkiefer rechts von Hund 5 nach Entfernung der Haut..... 13	13
Abb. 5. Stereomikroskopische Untersuchung der Schleimhaut auf Öffnungen von Drüsenausführungsgängen. Pfeile markieren mögliche Mündungen der Ausführungsgänge in der Schleimhaut. Zahn (Z)..... 13	13
Abb. 6. Manuelles Einzeichnen der Drüsen im microCT-Bilderstapel. Drüse (D), Ausführungsgang (A)..... 15	15
Abb. 7. Schema zur Darstellung der Lage der Drüsen, Blickrichtung auf Innenseite der Lippe. 19	19
Abb. 8. Kleine Speicheldrüsen von Hund 1 in drei Paraffinblöcken. Das umliegende Bindegewebe ist grau dargestellt. Maßstabbalken 4mm..... 20	20
Abb. 9. Volumina der kleinen Speicheldrüsen des Hundes 1 von rostral (1) nach caudal (9). 21	21
Abb. 10. Kleine Speicheldrüsen von Hund 3 in drei Paraffinblöcken. Das umliegende Bindegewebe ist grau dargestellt. Maßstabbalken 5 mm..... 23	23
Abb. 11. Volumina der kleinen Speicheldrüsen des Hundes 3 von rostral (1) nach caudal (19)..... 24	24
Abb. 12. Kleine Speicheldrüsen von Hund 4 in zwei Paraffinblöcken. Das umliegende Bindegewebe ist grau dargestellt. Maßstabbalken 5 mm..... 25	25

Abb. 13. Volumina der kleinen Speicheldrüsen des Hundes 4 von rostral (1) nach caudal (13).....	26
Abb. 14. Kleine Speicheldrüsen in situ im rechten Unterkiefer von Hund 5, mesiolaterale Ansicht. Maßstabsbalken 7 mm.	27
Abb. 15. Kleine Speicheldrüsen in situ im rechten Unterkiefer von Hund 5, lateromesiale Ansicht. Maßstabsbalken 7 mm.	28
Abb. 16. Kleine Speicheldrüsen in situ im rechten Unterkiefer von Hund 5, dorsoventrale Ansicht. Maßstabsbalken 7 mm.	28
Abb. 17. Volumina der kleinen Speicheldrüsen des Hundes 5 von rostral (1) nach caudal (19).....	28

10. Tabellenverzeichnis

Tab. 1. Daten der verwendeten Hunde.....	9
Tab. 2. Auflistung der durchgeführten Scans.	14
Tab. 3. Drüsenanzahl der untersuchten Hunde.....	18
Tab. 4. Volumina der kleinen Speicheldrüsen.	29
Tab. 5. Tiefe der kleinen Speicheldrüsen im Gewebe.....	30
Tab. 6. Länge der Ausführungsgänge.	31

11. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meiner Betreuerin Dr. med.vet. Simone Gabner PhD für die hervorragende Betreuung und die tolle Zusammenarbeit bedanken. Vielen Dank für die Unterstützung und den fachlichen Rat.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. rer.nat. Stephan Handschuh bedanken, der mir bei der technischen Ausführung meiner Untersuchungen zur Seite stand. Danke für den großen Einsatz und die Geduld.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Vielen Dank, dass Ihr mir dieses Studium ermöglicht und mir damit einen großen Traum erfüllt.