

# Ätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU): Autoimmunkrankheit oder intraokulare Leptospireninfektion?

Bettina Wollanke<sup>1</sup>, Hartmut Gerhards<sup>1</sup>, Siegfried Brem<sup>2</sup>, Peter Meyer<sup>2</sup> und Hartmut Kopp<sup>2</sup>

Pferdeklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie des Pferdes sowie Gerichtliche Tiermedizin, Vorstand: Prof. Dr. H. Gerhards<sup>1</sup> und Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim<sup>2</sup> (ehemals "Landesuntersuchungsamt für das Gesundheitswesen Südbayern")

## Zusammenfassung

Die Literatur zur Ätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU) erscheint seit Jahrzehnten verwirrend, da einerseits wegen nachweisbaren Autoimmunreaktionen eine "Autoimmunkrankheit" beschrieben wird, andererseits jedoch wiederholt Nachweise einer intraokularen Leptospireninfektion erfolgt sind. Die Etablierung der Vitrektomie bei an ERU erkrankten Pferden ermöglicht erstmals die routinemäßige Entnahme von Glaskörperproben aus vielen der betroffenen Augen. Diese im Rahmen der Vitrektomie gewonnenen Glaskörperproben können sowohl zur Untersuchung auf zelluläre und humorale Autoimmunphänomene als auch zu mikrobiologischen Studien verwendet werden und zur Klärung der Ätiologie und Pathogenese der ERU dienen. Neben Serumproben von 724 an ERU erkrankten und von 132 augengesunden Pferden konnten von 1998 bis 2001 bei Vitrektomien von 426 eindeutig an ERU erkrankten Augen unverdünnte Glaskörperproben unter sterilen Kautelen entnommen werden. Als Kontrolle dienten 54 Glaskörperproben aus gesunden Pferdeaugen. Alle Proben (Serum und Glaskörper) wurden mittels Mikroagglutinationsreaktion (MAR) auf Antikörper gegen Leptospiren getestet. Für die Berechnung des Goldmann-Witmer-Koeffizienten (C) wurden bei 36 Glaskörper- und Serumprobenpaaren Elektrophoresen durchgeführt. Zur Anzucht von Leptospiren wurden 41 Glaskörperproben aus gesunden und 358 Glaskörperproben aus an ERU erkrankten Augen kultiviert. Von den Glaskörperproben aus an ERU erkrankten Augen wurden zudem 55 mittels PCR auf Leptospiren-DNA untersucht. Aus 6 vitrektomierten Augen konnten in unterschiedlichen Abständen nach der Operation erneut Proben entnommen und mittels MAR untersucht werden. Der Krankheitsverlauf von 150 der operierten Pferdeaugen wurde im Mittel bis 2,7 Jahre nach der Vitrektomie weiter verfolgt. Zwischen Höhe und Vorkommen von Antikörpertitern gegen Leptospiren im Serum von augengesunden und an ERU erkrankten Pferden bestand ein geringer, jedoch nicht signifikanter Unterschied. Die MAR konnte in 3/54 (6 %) der Glaskörperproben aus gesunden Pferdeaugen sowie in 382/426 (90 %) der Glaskörperproben aus an ERU erkrankten Augen Antikörper gegen Leptospiren nachweisen. Die Berechnung des Goldmann-Witmer-Koeffizienten konnte für 34/36 (94 %) der Probenpaare eine intraokulare Antikörperproduktion nachweisen ( $C > 8$ ). In 189/358 (53 %) Glaskörperproben aus an ERU erkrankten Pferdeaugen und in keiner der 41 Glaskörperproben aus gesunden Augen konnten kulturell Leptospiren nachgewiesen werden. Die positiven Kulturergebnisse konnten sowohl aus Augen erzielt werden, die erst wenige Wochen erkrankt waren, als auch aus Augen, die schon über viele Jahre rezidivierende Entzündungen gehabt hatten. Bei 18/189 (9,5 %) der Serum- und Glaskörperprobenpaare mit positivem Kulturbefund in den Glaskörperproben konnten in den zugehörigen Serumproben keine Antikörper gegen Leptospiren mehr nachgewiesen werden. Die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) wies in 39/55 (71 %) Glaskörperproben aus an ERU erkrankten Augen Leptospiren-DNA nach. In den 6 Glaskörperproben, die in unterschiedlichen Abständen nach der Vitrektomie aus den operierten Augen entnommen werden konnten, zeigten sich mit zunehmendem Abstand nach der Operation absinkende Antikörpertiter und 1 Jahr nach Vitrektomie konnten in den Proben keine Antikörper gegen Leptospiren mehr mittels MAR nachgewiesen werden. Bei 147 der 150 nachverfolgten Pferdeaugen (98 %) war nach der Vitrektomie keine Uveitis mehr aufgetreten. Bei Pferden mit ERU ist eine intraokular persistierende Leptospireninfektion nachweisbar, die ebenso wie die Uveitis-Rezidive nach Vitrektomie persistiert. Da mit der Operation nur der Glaskörper, aber keine in der Netzhaut oder anderen intraokularen Strukturen lokalisierten Antigene entfernt werden, nach der Vitrektomie aber in annähernd 100 % der operierten Augen Rezidivfreiheit besteht, müssen die bei ERU feststellbaren Autoimmunreaktionen durch die intraokular persistierende Leptospireninfektion hervorgerufen werden. Die ERU ist demnach keine "Autoimmunkrankheit", sondern eine intraokular persistierende Leptospireninfektion, die bis zu ihrer Eliminierung durch die Vitrektomie auch infektionsassoziierte Autoimmunphänomene hervorruft.

**Schlüsselwörter:** Pferd, ERU, Leptospiren, persistierende intraokulare Infektion, Autoimmunreaktion

## Etiology of equine recurrent uveitis (ERU): Autoimmune disease or intraocular leptospiral infection?

The literature concerning the etiology of equine recurrent uveitis (ERU) seems to be confusing for decades, as it is reported on one hand to be an autoimmune disease because there are autoimmune reactions detectable, and on the other hand there have been repeated proves of an intraocular leptospiral infection. With vitrectomy becoming established in horses suffering from ERU, it is the first time that vitreous samples from diseased eyes can routinely be taken in great numbers. Vitreous samples, obtained from eyes suffering from ERU during vitrectomy, can be used for studies concerning humoral and cellular autoimmune phenomena as well as for microbiological examinations. These vitreous samples may contribute to understand the etiology and the pathogenesis of ERU. Besides serum samples from 724 horses suffering from ERU and from 132 sound horses, undiluted and sterile vitreous samples could be taken during 1998-2001 from 426 eyes suffering from ERU. Controls were vitreous samples from 54 sound eyes. All samples (vitreous and serum) were tested for antibodies against leptospire using microagglutination test (MAT). For calculation of the Goldman-Witmer-Coefficient (C), electrophoresis has been performed in 36 paired vitreous and serum samples. Vitreous samples from 41 ophthalmoscopically sound eyes and from 358 eyes suffering from ERU were used for leptospiral culturing. Additionally, 55 of the vitreous samples from ERU-eyes were tested with polymerase chain

reaction (PCR) for detection of leptospiral DNA. Vitreous samples from 6 eyes could be reexamined in different intervals after surgery and tested for antibodies against leptospire with MAT. From the eyes which underwent vitrectomy, in 150 the course of the disease could be pursued for an average of 2,7 years. In serum samples, there was only minor and not significant difference in occurrence and level of antibodies against leptospire comparing sound horses and horses suffering from ERU. In 3/54 (6 %) of vitreous samples from sound eyes and in 382/426 (90 %) of vitreous samples from eyes suffering from ERU MAT could detect antibodies. Calculation of the Goldman-Witmer-Coefficient proved intraocular antibody production in 34/36 (94 %) eyes ( $C > 8$ ). Positive culture results were observed in 189/358 (53 %) vitreous samples from eyes suffering from ERU and in none of 41 vitreous samples from sound eyes. Positive culture results were seen in vitreous samples from eyes which had a history of ERU of only a few weeks as well as in samples from eyes with a history of ERU for several years. In 18/189 (9,5 %) of serum samples corresponding to vitreous samples with positive culture results, MAT could not detect antibodies against leptospire any more. PCR showed leptospiral DNA in 39/55 (71 %) of vitreous samples from ERU-eyes. Re-examined vitreous samples showed decreasing antibody titers with increasing intervals after vitrectomy and one year after surgery MAT failed detecting antibodies. Uveitis ceased completely in 147/150 (98 %) eyes after vitrectomy. The results show clearly that in horses suffering from ERU an intraocular leptospiral infection is present. The intraocular infection as well as recurrent uveitic attacks stop after vitrectomy. As only the vitreous, but no intraocular antigens from retina or other intraocular structures are removed, and as nearly 100 % of the eyes in which surgery had been performed have no further uveitic attacks, autoimmune reactions in horses suffering from ERU must be caused by the intraocular persistent leptospiral infection. Thus, ERU is not an "autoimmune disease", but an intraocular persisting leptospiral infection, which causes infection-associated autoimmune phenomena until the intraocular leptospiriosis is eliminated by vitrectomy.

**Keywords:** Horse, ERU, leptospire, persistent intraocular infection, autoimmune reaction

## Einleitung

Nachdem die equine rezidivierende Uveitis insbesondere in den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts mit Leptospireninfektionen in Verbindung gebracht wurde (Gsell et al. 1946, Hartwigk und Stoebbe 1952, Witmer et al. 1953, Rossi und Kolochine-Erber 1954, Witmer 1954, Kathe 1955), geriet diese Theorie zur Ätiologie der bei Pferden häufig auftretenden Augenerkrankung zunehmend wieder in Vergessenheit, da der Erregernachweis in an ERU erkrankten Augen nicht überzeugend gelang und verschiedene Autoimmunreaktionen bei den betroffenen Pferden nachgewiesen werden konnten (Bryans 1955, Morter et al. 1969, Poppensiek 1969, Williams et al. 1971). Von Kleist et al. haben 1981 angemerkt, dass eine Autoimmun-Pathogenese bei chronisch fortschreitenden Entzündungen dann vermutet wird, wenn kein Nachweis von Erregern möglich ist. Solange der Erregernachweis in den an ERU erkrankten Augen nicht überzeugend gelang, war die Immunpathogenese der ERU demnach nahe liegend. Obwohl in den vergangenen Jahren regelmäßig und in relevanter Anzahl der Nachweis intraokular vorhandener Leptospiren bei Pferden mit ERU erbracht wurde (Brem et al. 1998, Brem et al. 1999, Wollanke et al. 1998 b, Faber et al. 2000, Wollanke et al. 2001) messen die Verfechter der "Autoimmunkrankheit" der Leptospiren-Ätiologie der ERU bis heute keine Bedeutung bei (Deeg et al. 2004).

Die Ätiologie einer Uveitis zu bestimmen, ist in manchen Fällen schwierig oder unmöglich. In der sonst oft für die Veterinärphthalmologie als Vorbild dienenden Humanophthalmologie kommt für die Diagnostik bei an Uveitis erkrankten Augen erschwerend hinzu, dass maximal 0,2 ml Kammerwasser gefahrlos entnommen werden können (Gsell et al. 1946, Gsell 1952, Witmer 1978, Opremcak 1995, Nussenblatt et al. 1996, Chu et al. 1998, Lightman und Towler 1998). Es liegt auf der Hand, dass die damit durchführbaren Untersuchungen sehr limitiert sind. Aus diesem Grund wird in der Humanmedizin in manchen Fällen allein aus diagnostischen Gründen eine Vitrektomie durchgeführt. Auf diese Weise kann eine (Glaskörper-) Probe von einem im Vergleich zur Kammerwasserprobe größeren Volumen aus dem Auge entnommen werden, die für weitergehende Untersuchungen zur Verfügung steht (Davis et al. 1992 b, Uy und Foster 1999, Bovey und Herbolt 2000).

Beim Pferd ist die Vitrektomie einerseits eine höchst effektive Möglichkeit, die rezidivierenden Uveitisschübe bei an ERU erkrankten Pferden zu stoppen und bei rechtzeitiger Operation auch dauerhaft die Sehfähigkeit zu erhalten (Werry und Gerhards 1991, Werry und Gerhards 1992, Gerhards und Wollanke 1996, Winterberg 1997, Winterberg und Gerhards 1997, Frühauf et al. 1998, Gerhards et al. 1998, Gerhards et al. 1999, Gerhards und Wollanke 2001). Andererseits können im Rahmen von aus therapeutischen Gründen durchgeführten Vitrektomien zu Beginn der Operation unproblematisch 2 - 3 ml steriles und unverdünntes Glaskörpermaterial entnommen werden. Dieses anfallende Glaskörpermaterial ermöglicht zahlreiche weitergehende Untersuchungen, die der Erforschung der Ätiologie und Pathogenese der ERU dienen (Brem et al. 1998, Wollanke et al. 1998 a, Deeg et al. 2001, Wollanke 2002).

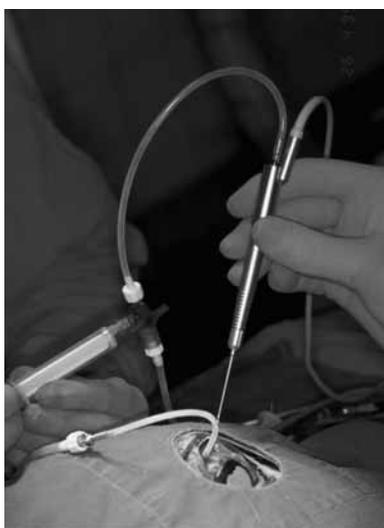
## Voruntersuchungen

In den Jahren April 1994 bis Mai 1998 erfolgte bei Vitrektomien von 284 Pferdeaugen jeweils eine Probennahme von zunächst operationstechnisch bedingt verdünntem Glaskörpermaterial. Dieses Glaskörpermaterial wurde jeweils mit unterschiedlichen Methoden auf verschiedene Infektionserreger untersucht. Nachdem sich herauskristallisiert hatte, dass Leptospiren die einzigen Erreger waren, gegen die stets Antikörper im Auge nachweisbar waren, wurde diesen Bakterien die größte Aufmerksamkeit gewidmet. Die Technik der Probennahme (Gewinnung von sterilem und unverdünntem Glaskörpermaterial) (Abb. 1), die Verbringung der Proben in die Transportmedien, der Versand und die Weiterverarbeitung der Glaskörperproben wurden stetig verbessert. Nach Optimierung der Probennahme- und Transportbedingungen konnten neben Antikörpern gegen Leptospiren auch die Erreger selbst mittels Kultur im Glaskörpermaterial nachgewiesen werden. Die Anzüchtung von Leptospiren gelang in der Anfangsphase nur in einzelnen Fällen. Mit Optimierung aller Voraussetzungen für die Kultur konnten schließlich aus über 50 % der Glaskörperproben Leptospiren angezüchtet werden.

Zusätzlich zu den Probennahme-Konditionen konnten die klinischen Befunde von Pferden mit Augenentzündungen weiter

klassifiziert werden. Es zeigte sich, dass bei Untersuchung von Glaskörperproben an Glaukom, Keratitis und traumatischer oder phakogener Uveitis erkrankten Pferden kein Hinweis auf eine intraokulare Leptospireninfektion festgestellt werden konnte und der Krankheitsverlauf durch die Operation nicht zu beeinflussen war. Pferde, die klinisch hingegen eindeutig an ERU erkrankt waren, hatten fast immer mit der Mikroagglutinationsreaktion (MAR) nachweisbare Antikörper im Glaskörper.

Pferde, die an ERU erkrankt waren, litten an unterschiedlichen Formen einer Uveitis. Bei einer überwiegend vorderen Uveitis (Iritis) lassen die schmerzhaften Augenentzündungen den Besitzer früh erkennen, dass eine Augenentzündung vorliegt und es wird schnell der Tierarzt konsultiert. Bei unverzüglicher und konsequenter Behandlung resorbiert sich das Fibrin aus der vorderen Augenkammer oft unkompliziert und nach Abklingen des Schubes ist das Auge in vielen Fällen wieder ohne ophthalmoskopisch erkennbare krankhafte Veränderung. Erst wenn mehrere Schübe abgelaufen sind und die Uveitis im weiteren Krankheitsverlauf das hintere Augensegment mit erfasst, geben sich nach Abklingen der Uveitis bleibende Veränderungen zu erkennen (Bulbusatrophie, Synchien, Präzipitate auf der Linse, Glaskörpertrübungen). Bei einer überwiegend intermediären oder hinteren Uveitis, d.h., wenn die Entzündung überwiegend die an den Glaskörper-



**Abb 1** Technik der Entnahme von sterilem und unverdünntem Glaskörpermaterial zu Beginn der Vitrektomie und vor Öffnung der Infusionsleitung.

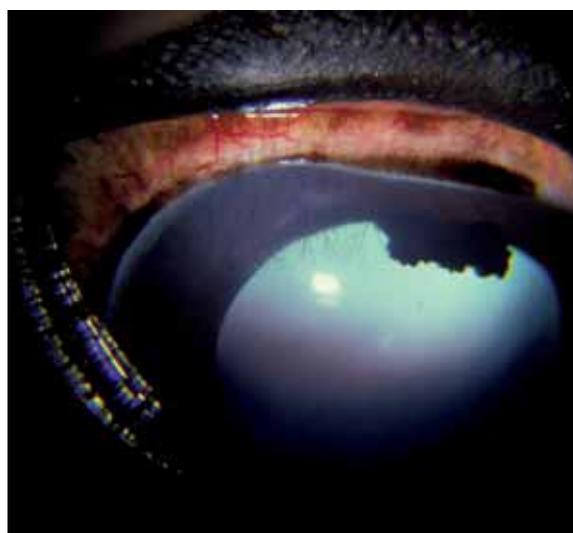
*Technique of taking sterile and undiluted vitreous samples in the beginning of vitrectomy and before opening of the infusion line.*

raum angrenzenden Strukturen betrifft (Zyklitis, Choroiditis), ist die Entzündung für die Pferde oft wenig schmerzhaft und wird vom Tierbesitzer spät oder gar nicht bemerkt. Die im Glaskörper entstandenen Entzündungsprodukte werden im Gegensatz zu denen in der vorderen Augenkammer nicht oder nur unvollständig resorbiert, so dass die Glaskörpertrübungen im Krankheitsverlauf kontinuierlich zunehmen und bei einer ophthalmoskopischen Untersuchung unproblematisch zu erkennen sind. Da diese Uveitisform nicht mit erheblichen Schmerzen einhergeht, ist sie oft ein Zufallsbefund bei Kaufuntersuchungen oder wird erst bemerkt, wenn bereits eine Sehbehinderung des Pferdes entstanden ist (Katarakt, hoch-

gradige Glaskörpertrübung, Ablatio retinae). Bei sehr schweren Entzündungsschüben und bei den meisten Pferden im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf ist die gesamte Uvea an der Entzündung beteiligt (Panuveitis).

Es wurden sowohl bei Pferden, die an einer schmerzhaften vorderen Uveitis erkrankt waren, als auch bei Pferden mit einer äußerlich häufig symptomlos verlaufenden, schleichen den intermediären und / oder hinteren Uveitis, als auch bei Pferden, bei denen die gesamte Uvea an der Entzündung beteiligt war (Panuveitis), mit der MAR Antikörper gegen Leptospiren nachgewiesen.

Problematisch in der Einschätzung, ob eine Indikation für die Vitrektomie bestand, waren in Einzelfällen Pferde, die vorberichtlich an ERU erkrankt waren und vom Haustierarzt zur Vitrektomie überwiesen worden waren, bei denen jedoch klinisch keine entzündlichen Veränderungen im Auginneren vorhanden waren. Ein Teil dieser Pferde war an Uveitis erkrankt, jedoch immer frühzeitig und konsequent behandelt worden, so dass die Augen klinisch noch ohne krankhafte Veränderungen waren. In den zugehörigen Glaskörperproben konnten regelmäßig Antikörper gegen Leptospiren gefunden werden und die Pferde waren nach der Operation rezidivfrei. Ein anderer Teil dieser Pferde war an einer rezidivierenden und schmerzhaften Keratitis (Abb. 2) erkrankt, die



**Abb 2** Keratitis parenchymatosa: Eine schmerzhaft und rezidivierende Hornhautentzündung beim Pferd, die häufig mit einer Miosis einhergeht und von frühen Stadien einer rezidivierenden Iritis manchmal schwer zu differenzieren ist.

*Deep keratitis: a painful and recurrent kind of keratitis in horses, often accompanied by miotic pupil, and difficult to differentiate from early cases of recurrent iritis.*

wie eine Uveitis rezidivieren und mit einer Miosis einhergehen kann. Differentialdiagnostisch ist diese Form der Keratitis in manchen Fällen schwer von einer Uveitis im frühen Stadium zu unterscheiden. Wurden solche Pferde aufgrund des Vorberichtes operiert, konnten in den Glaskörperproben keine Antikörper gegen Leptospiren nachgewiesen werden und es traten "Rezidive", in diesem Fall Keratitiden, nach der Vitrektomie auf, da eine Keratitis nicht durch die Glaskörperoperation beeinflusst werden kann.

## Material und Methode

Es wurden 132 Serumproben von augengesunden sowie 724 Serumproben von an ERU erkrankten Pferden gewonnen. Weitere Serumproben konnten von nicht sicher an ERU erkrankten Pferden sowie von an Glaukom leidenden Patienten entnommen und untersucht werden. Zusätzlich konnten von 534 der zwischen Juni 1998 und Juli 2001 vitrektomierten Pferdeaugen (Gruppe 2 - 4, s. u.) während der Operation unverdünnte Glaskörperproben unter sterilen Kautelen entnommen werden. Weiterhin gelangten 54 Glaskörperproben von euthanasierten und ophthalmoskopisch augengesunden Pferden zur Untersuchung (Tab. 1). Aufgrund der Vor-

**Tab 1** Ergebnisse der Untersuchungen von Serum- und Glaskörperproben auf Hinweise für eine Leptospiren-Infektion bei Pferden mit unterschiedlichen Augenbefunden (Gruppen 1 - 4, siehe Material und Methode). (MAR = Mikroagglutinationsreaktion, n = Anzahl der untersuchten Proben, x = Mittelwert der reziproken Antikörpertiter, s = Standardabweichung der reziproken Antikörpertiter, + = Proben [%] mit Antikörpertitern gegen Leptospiren  $\geq 1:100$ , - = Proben mit negativem MAR-Ergebnis [%]). Results of examinations of serum and vitreous samples of horses with different ophthalmological diagnosis (groups 1 - 4, explained in materials and methods). (MAR = microagglutination test, n = number of tested samples, x = mean of reciprocal antibody levels, s = standard deviation of reciprocal antibody levels, + = samples [%] containing antibodies against leptospire with titers  $\geq 1:100$ , - = samples [%] in which no antibodies could be detected using MAT).

Probe	Untersuchung		Gruppe 1 (gesund)	Gruppe 2 (ERU)	Gruppe 3 (ERU?)	Gruppe 4 (Glaukom)
Serum	MAR	n	132	724	94	43
		$\bar{x}$	203	254	161	127
		s	308	297	272	275
		+	80 %	86 %	75 %	66 %
		-	20 %	14 %	25 %	34 %
Glaskörper	MAR	n	54	426	83	25
		$\bar{x}$	52	1680	96	68
		s	117	869	295	246
		+	6 %	90 %	39 %	12 %
		-	94 %	10 %	61 %	88 %
	Kultur	n	41	358	73	24
		+	0 %	53 %	11 %	0 %
		-	100 %	47 %	89 %	100 %
	PCR	n	0	55	14	0
		+		71 %	29 %	
		-		29 %	71 %	

untersuchungen wurden die Augenbefunde in 4 Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 ("obB", n = 54)

Augen ohne krankhafte Veränderungen.

Gruppe 2 ("ERU", n = 426)

Augen, bei denen ophthalmoskopisch sichere Anzeichen für eine Uveitis bestanden und die seit 6 Wochen bis zu 7 Jahren erkrankt waren. Zu den Befunden, die in Gruppe 2 eingeordnet wurden, gehörten alle Formen der ERU (vordere, intermediäre und / oder hintere Uveitis sowie Panuveitis).

Gruppe 3 ("ERU?", n = 83)

Augen, bei denen ophthalmoskopisch keine sicheren Anzeichen für eine Uveitis erkennbar waren, die jedoch vorberichtlich an ERU erkrankt waren.

Gruppe 4 ("Glaukom", n = 25)

Augen, die an Glaukom erkrankt waren.

Aus 6 vitrektomierten Augen konnten zwischen Juni 1998 und Juli 2001 in unterschiedlichen Abständen und bis zu 1 Jahr nach der Vitrektomie erneut Proben genommen werden. Es handelte sich um Augen von Pferden, die aus anderen Gründen als Augenkrankheiten (Kolik, Mediastinaltumor, Pleuropneumonie, Lahmheit) euthanasiert werden mussten.

Die Serum- und Glaskörperproben wurden mittels MAR auf Antikörper gegen die Serovare grippotyphosa, copenhageni, hardjo, bratislava, pyrogenes, pomona, saxkoebing, canicola, javanica, tarassovi, autumnalis, hebdomadis und sejiro getestet. Die Glaskörperproben von 358 Augen wurden zusätzlich für eine Leptospiren-Kultur in ein entsprechendes Medium verimpft und zur weiteren Leptospiren-Anzüchtung versandt. Die Kultur erfolgte wie von Brem und Mitarbeitern (1988) sowie von Gesell (2004) beschrieben. Sowohl die MAR als auch die Leptospiren-Kultur wurden im Landesuntersuchungsamt für das Gesundheitswesen Südbayern durchgeführt. Von den 426 Glaskörperproben an ERU erkrankter Pferde wurden 55 zusätzlich mittels PCR auf Leptospiren-DNA untersucht. Dieser Test wurde vom Veterinärmedizinischen Labor in Ludwigsburg durchgeführt.

In jeweils 36 zusammen gehörenden Serum- und Glaskörperproben derselben Pferde wurde mittels Elektrophorese neben dem Antikörpertiter auch der Immunglobulingehalt bestimmt. Mit den gewonnenen Daten konnte der Goldmann-Witmer Koeffizient C berechnet werden (Goldmann und Witmer 1954):

$$C = \frac{\text{reziproker Antikörpertiter im Kammerwasser}}{\text{reziproker Antikörpertiter im Serum}} \cdot \frac{\text{IgG-Gehalt im Kammerwasser}}{\text{IgG-Gehalt im Serum}}$$

Bei  $C > 3$  (Goldmann und Witmer 1954) bzw.  $C > 8$  (Lightman und Towler 1998) wird eine intraokulare Antikörperproduktion als sicher angenommen.

Bei 150 der in den Jahren 1994 - 1998 vitrektomierten und an ERU erkrankten Pferdeaugen wurde der weitere Verlauf geprüft. Die Pferde wurden entweder erneut in der Klinik vorgestellt (Erkrankung des zweiten Auges oder andere Krankheiten als Augenkrankheiten) und konnten vor Ort nachuntersucht werden oder die Pferde wurden durch Gespräche mit Besitzern und Haustierärzten weiter verfolgt. Der Beobachtungszeitraum nach der Vitrektomie lag zwischen 2 und 6 Jahren ( $\bar{z} = 2,7$  Jahre).

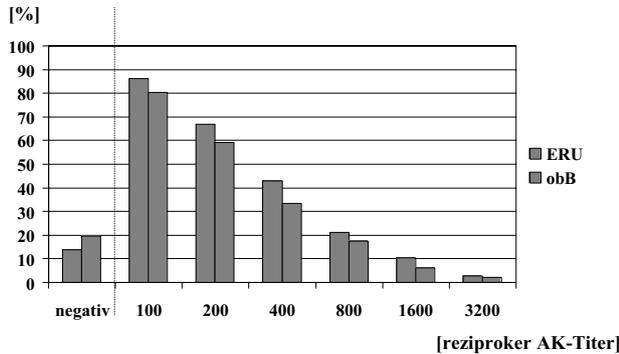
Für die statistische Analyse der Ergebnisse der Laboruntersuchungen wurde das Programm SPSS 11,5 für Windows verwendet. Für die Analyse der erhobenen Daten wurden deskriptive Statistiken sowie Tests für Mittelwertvergleiche (T-Test für unabhängige Stichproben), Korrelations- und Regressionstests verwendet.

## Ergebnisse

### Serumuntersuchungen

Bei an ERU erkrankten Pferden (n = 724) waren tendenziell häufiger Antikörper gegen Leptospiren im Serum nachweisbar, als bei augengesunden Pferden (n = 132), es bestand

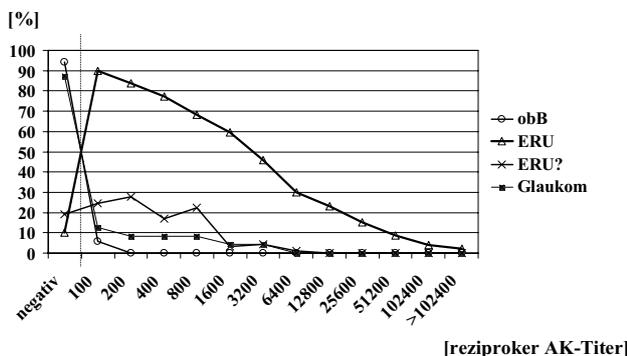
jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Vorkommen und Höhe der mit MAR bestimmten Antikörpertiter gegen Leptospiren im Blut ( $p = 0,07$ ) (Abb. 3 und Tab. 1). Der höchste im Serum gemessene Antikörpertiter gegen Leptospiren betrug 1:25.600 und wurde bei einem an ERU erkrankten Pferd festgestellt. Ein Antikörpertiter von 1:12.800 wurde bei 2 augengesunden und einem an ERU erkrankten Pferd, also insgesamt nur bei 3 Pferden nachgewiesen.



**Abb 3** Vorkommen von Antikörpern gegen Leptospiren im Serum von Pferden mit ( $n = 724$ ) und ohne ( $n = 132$ ) ERU (Diagnose anhand ophthalmoskopischer Untersuchung gestellt). Anteil der Proben, die in den jeweiligen Titerhöhen positiv reagierten in [%].  
Occurrence of antibodies against leptospires in serum samples of horses suffering from ERU ( $n = 724$ ) and sound horses ( $n = 132$ ) (diagnosis based on ophthalmoscopic findings). Percentage of samples [%] with positive MAR results in the different levels of antibody titers.

Untersuchung der Glaskörperproben

Die MAR Resultate zeigten, dass bei Pferden mit ERU viel häufiger Antikörper und auch deutlich höhere Antikörpertiter gegen Leptospiren im Glaskörper vorhanden waren, als bei allen anderen Pferden. Dieser Unterschied war signifikant ( $p < 0,001$ ) (Abb. 4). Der höchste bei einem an ERU erkrankten Pferd gemessene Antikörpertiter gegen Leptospiren im Glaskörper betrug 1:3.267.800.



**Abb 4** Vorkommen von Antikörpern gegen Leptospiren in Glaskörperproben aus ophthalmoskopisch gesunden Augen (obB), klinisch sicher an ERU erkrankten (ERU), klinisch nicht sicher an ERU erkrankten (ERU?) und an Glaukom erkrankten Augen (Glaukom). Anteil der Proben, die in den jeweiligen Titerhöhen positiv reagierten in [%].  
Occurrence of antibodies against leptospires in vitreous samples from ophthalmoscopically sound eyes (obB), from eyes with a convincing clinical diagnosis of ERU (ERU), from eyes with a histo-

ry of ERU (history given by the owner or by the referring veterinarian) but without corresponding clinical findings (ERU?) and from eyes suffering from glaucoma (Glaukom). Percentage of samples [%] with positive MAR results in the different levels of antibody titers.

In 53 % der 358 zur Anzüchtung von Leptospiren verwendeten Glaskörperproben aus an ERU erkrankten Pferdeaugen konnten die Bakterien nachgewiesen werden. Die Kulturversuche mit den 41 Glaskörperproben augengesunder Pferde verliefen alle negativ.

Die angezüchteten Leptospiren wurden 5 Serogruppen zugeordnet, am häufigsten wurden Leptospiren aus der Serogruppe Grippotyphosa kultiviert. Positive Kulturergebnisse korrelierten signifikant mit höheren Antikörpertitern gegen Leptospiren im Glaskörper ( $p < 0,001$ ). In allen Glaskörperproben, in denen Leptospiren kulturell nachgewiesen wurden, befanden sich auch Antikörper gegen Leptospiren. Die in der MAR ermittelten Serovare gehörten zu 96 % zu der Serogruppe des angezüchteten Leptospiren-Isolats (Tab. 2).

**Tab 2** Aus Glaskörperproben angezüchtete und den Serogruppen zugeordnete Leptospiren-Isolate sowie die Anzahl ihrer Nachweise, zu den Gruppen gehörige Serovare und Anzahl der Glaskörperproben, die bei positiver Kultur Antikörper gegen Serovare der angezüchteten Serogruppe aufwiesen.  
From vitreous samples cultured and to different serogroups assigned isolates and their numbers, serovars belonging to these serogroups and numbers of vitreous samples with positive culture results and containing antibodies against serovars out of the cultured serogroup.

Serogruppe	n	Serovare	n
Grippotyphosa	144	grippotyphosa	144
Australis	25	bratislava australis	21
Pomona	5	pomona	4
Javanica	4	javanica	2
Sejroe	9	sejroe saxkoebing hardjo	8

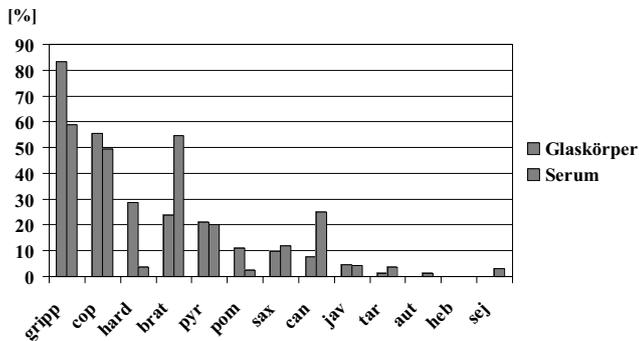
Bei Untersuchung mittels PCR konnte in 71 % der 55 Glaskörperproben aus an ERU erkrankten Augen Leptospiren-DNA nachgewiesen werden (Tab. 1).

Vergleich der Serum- und Glaskörperproben

In 419 Fällen wurden die Antikörpertiter gegen Leptospiren mittels MAR in Serum- und Glaskörperproben eines Pferdes parallel bestimmt. Obwohl der Gesamtproteingehalt im Glaskörper im Mittel ( $x = 6,7$  g/l,  $s = 5,9$ ) fast um den Faktor 10 geringer war, als der Gesamtproteingehalt im Serum ( $x = 64,8$  g/l,  $s = 5$ ), waren die Antikörpertiter gegen Leptospiren bei 318/419 (76 %) der Probenpaare im Glaskörper höher als im Serum. Die Antikörpertiter waren im Glaskörper signifikant höher als im Serum ( $p < 0,001$ ) (Tab. 1).

Über die Berechnung des Goldmann-Witmer-Koeffizienten konnte für  $C > 3$  in 35/36 (97 %) und für  $C > 8$  in 34/36 (94 %) eine intraokulare Antikörperproduktion nachgewiesen werden. Bei der Elektrophorese fiel außerdem auf, dass die Eiweißfraktionen, insbesondere in den Glaskörperproben aus geringer erkrankten Augen, zum größten Teil aus Globulinen (Molekulargewicht 156000 - 890000 Dalton) und zu einem deutlich geringeren Anteil aus Albuminen (Molekulargewicht 69000 Dalton) bestanden.

Bei Vergleich der mit MAR festgestellten Antikörper gegen verschiedene Leptospiren Serovare in Glaskörper- und Serumproben zeigte sich, dass Antikörper gegen die Serovare gripotyphosa und hardjo relativ häufiger im Glaskörper und Antikörper gegen die Serovare bratislava und canicola relativ häufiger im Serum vorhanden waren (Abb. 5).



**Abb 5** Vorkommen von Antikörpern gegen unterschiedliche Leptospiren-Serovare in 724 Serumproben und 426 Glaskörperproben aus an ERU erkrankten Augen in [%].  
Presence of antibodies against different leptospiral serovars in 724 serum samples and 426 vitreous samples from horses suffering from ERU.

Es bestand weder ein statistischer Zusammenhang zwischen Antikörpertitern im Serum und positiven Kultursergebnissen noch zwischen einer Kultur-Serogruppe und Antikörpern gegen eine korrespondierende Serovar im Serum. Bei 9,5 % der 189 Glaskörperproben mit positiven Kultursergebnissen waren in den korrespondierenden Serumproben mittels MAR keine Antikörpertiter ( $\varnothing$  1:100) gegen Leptospiren (mehr) feststellbar.

*Verlauf der Antikörpertiter gegen Leptospiren nach Vitrektomie*

Nach der Glaskörperspülung zeigte sich, dass die Antikörpertiter kontinuierlich absanken. Unmittelbar nach der Operation kann dafür der operationsbedingte Spüleffekt mit verantwortlich sein. Je größer der Abstand zur Operation war, desto deutlicher war jedoch der Abfall der Antikörpertiter und 1 Jahr nach der Operation konnten in der MAR keine Antikörper gegen Leptospiren mehr festgestellt werden (Tab. 3).

**Tab 3** Reziproke intraokulare Antikörpertiter gegen Leptospiren in der MAR zum Zeitpunkt der Vitrektomie und bei späteren Kontroll-Untersuchungen.  
Reciprocal levels of intraocular antibody titers against leptospire using MAT at the time of vitrectomy and at the time of re-examinations.

Zeitpunkt der Vitrektomie	spätere Kontrolle
1600	400 (nach 1 Woche)
3200	1600 (nach 1 Woche)
51200	3200 (nach 3 Wochen)
1600	400 (nach 6 Monaten)
800	negativ
6400	negativ

*Rezidivfreiheit nach Vitrektomie*

Von den 150 vitrektomierten Pferdeaugen, deren Krankheitsverlauf nach der Operation weiter verfolgt wurde, waren 145 postoperativ rezidivfrei. Es traten lediglich bei 5 Augen "Rezi-

diver" auf. Drei der 5 Augen mit Entzündungen nach der Operation hatten wenige Tage nach der Vitrektomie einen erneuten Schub erlitten, waren nach diesem Schub aber über den Beobachtungszeitraum von jeweils mehreren Jahren rezidivfrei. Ein Pferd hatte laut Angaben des Haustierarztes mit einer wiederkehrenden Keratitis zu tun und das fünfte Pferd hatte nach Fortschreiten einer Katarakt eine Linsenluxation erlitten, die vorübergehend zu einer Reizung des Auges geführt hatte. Eine Uveitis war demnach bei 147/150 (98 %) Augen nach der Operation nicht wieder aufgetreten, eine rezidivierende Uveitis bei keinem der operierten Augen.

**Diskussion**

Mit der vorliegenden Arbeit sollte die Ätiologie der ERU beleuchtet und der Frage nachgegangen werden, ob die ERU eine Autoimmunkrankheit oder eine Infektionskrankheit ist. Um Missverständnissen vorzubeugen, werden zunächst verschiedene Begriffe definiert:

Infektionskrankheiten sind Krankheitsprozesse, bei denen die pathologischen Erscheinungen ursächlich direkt oder indirekt auf die Einwirkungen von Mikroorganismen oder metazoischen Parasiten, deren Lebenssubstanz oder deren Toxine zurückzuführen sind (Mayr 2002).

Monokausale Infektionskrankheiten sind Gesundheitsstörungen, die stets durch den gleichen Erreger verursacht werden und bei jedem empfänglichen Individuum zu den gleichen erregerspezifischen Krankheitsbildern führen. Der Manifestationsindex kann je nach Art der Infektion variieren, die Henle-Koch-Postulate besitzen stets Gültigkeit (Mayr 2002).

Der Manifestationsindex bei monokausalen Infektionskrankheiten sagt aus, wie häufig es nach Infektion mit einem Erreger zur entsprechenden Krankheit kommt (Mayr 2002). Es werden 3 Stufen des Manifestationsindex unterschieden: hoch > 90 %, mittel < 90 % und niedrig < 1 %.

Die Henle-Koch-Postulate sind Kriterien für die Anerkennung eines Mikroorganismus als Erreger einer monokausalen Infektionskrankheit: 1. Der Erreger muss sich regelmäßig mikroskopisch in den Körperflüssigkeiten des betroffenen Organismus nachweisen lassen. 2. Der Erreger muss sich aus dem Organismus isolieren und in Reinkultur züchten lassen. 3. Mit der Reinkultur muss sich das gleiche Krankheitsbild wieder erzeugen lassen (Tierversuch).

Autoimmunreaktionen sind Immunreaktionen, die gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind. Autoimmunreaktionen laufen physiologischerweise in geringem Maße bei jedem Individuum ab, da verschiedene körpereigene Strukturen vom Immunsystem als "fremd" angesehen werden. Insbesondere verschiedene okuläre Autoantigene sind in diesem Zusammenhang gut untersucht. Um Autoimmunreaktionen nicht entgleisen zu lassen, sind immunsuppressive Mechanismen erforderlich, die bei gesunden Individuen ein Gleichgewicht zwischen Autoimmunreaktionen und Immunsuppression aufrechterhalten. Erst wenn die Autoimmunreaktionen nicht mehr ausreichend unterdrückt werden, entsteht eine überschießende Autoimmunreaktion, die als pathologisch anzusehen ist. Die meisten dieser entgleisenden Autoimmunreaktio-

nen stellen jedoch lediglich Epiphänomene ohne pathogenetisch wirksame Effektivität dar (Kalden 1994).

Die Autoimmunkrankheit = Autoimmunerkrankung = Autoaggressionskrankheit stellt eine seltene Folge einer Autoimmunreaktion dar. Autoimmunkrankheiten werden durch die schädigende Wirkung von Autoantikörpern und autoreaktiven Zellen auf den Gesamtorganismus oder einzelne Organsysteme (und nicht durch Infektionserreger) hervorgerufen und können durch Lymphozyten passiv auf gesunde Empfänger übertragen werden (Von Kleist et al. 1981, Roitt 1997, Roche Lexikon Medizin 1999, Tizard 2000, Wiesner und Ribbek 2000, Pschyrembel 2002). Grundvoraussetzung für die Autoimmunogenese einer Krankheit ist, dass eine andere klar definierte (z.B. infektiöse) Ursache ausgeschlossen ist. Autoimmunerkrankungen können unter anderem nach Infektionen, d.h., wenn keine Infektionserreger mehr nachweisbar sind, auftreten (Roitt 1995, Jungi 2000). Auch Krankheiten, in deren Verlauf es zu Gewebeuntergang kommt und der Gewebeuntergang Autoimmunreaktionen induziert, werden nicht als Autoimmunkrankheit bezeichnet. Beispiele hierfür sind Autoimmunreaktionen nach Herzinfarkt und neuerdings auch die bisher als Autoimmunkrankheit geltende Multiple Sklerose (Roitt 1997, Barnett und Prineas 2004).

#### Augen und Immunreaktionen

Physiologischerweise laufen in geringem Maße auch im Auge Autoimmunreaktionen ab und es sind auch bei augengesunden Individuen Antikörper und autoreaktive T-Zellen gegen okuläre Autoantigene im Blut feststellbar (Davis et al. 1992 a, Nölle 1992, Nussenblatt und Gery 1996). Es sind verschiedene immunsuppressive Mechanismen bekannt, die insbesondere im Auge höchst effektiv jede Immunreaktion zurückdrängen können. Diese Mechanismen sind erforderlich, da die im Auge befindlichen Autoantigene ohne Immunsuppression zu einer Entzündung und Zerstörung des Auges führen würden (Mair und Crispin 1989, Zierhut et al. 1991, Nussenblatt und Gery 1996, Gregerson 1998, Ooijman und Van der Lelij 1998, Zierhut et al. 1999, Lee et al. 2000). Verschiedene Situationen (z.B. Traumata, Infektionen, experimentelle Injektion von Netzhautantigenen) können zu einer Störung des Gleichgewichtes zwischen Autoimmunreaktion und Immunsuppression führen. Nach Zusammenbruch der Blut-Augenschranke wandern immunkompetente Zellen in das Auge ein und es entsteht eine Uveitis, bei der unabhängig von ihrer Ätiologie immer Autoimmunreaktionen nachweisbar sind.

Besonders bekannte okuläre Autoantigene sind das retinale S-Antigen und IRBP, die wegen ihrer starken uveitogenen Wirkung auch in vielen experimentellen Untersuchungen zur Auslösung einer Uveitis verwendet wurden (Caspi 1994, Nussenblatt und Gery 1996, Nussenblatt et al. 1996, Dick 1998, Deeg et al. 2002). Wenn die Uveitis durch experimentelle Injektion eines solchen Antigens ausgelöst wurde, spricht man von einer experimentellen Autoimmunuveitis (EAU) (Whitcup 1997, Boyd et al. 2001). Eine auf diese Art induzierte Uveitis muss jedoch von der spontan auftretenden equinen rezidivierenden Uveitis mit anderem Verlauf und klinischem Erscheinungsbild unterschieden werden (Gerhards und Wollanke 2001). Die unweigerlich auch bei der ERU vorübergehend

auftretenden überschießenden Autoimmunreaktionen und das Vorhandensein von Autoantikörpern und autoreaktiven T-Zellen sind der Grund dafür, dass die ERU von manchen Autoren als "Autoimmunkrankheit" bezeichnet wurde.

#### ERU und Leptospireninfektion

In der vorliegenden Untersuchung hat sich bestätigt, dass Serumuntersuchungen beim Pferd im Hinblick auf Leptospirenbefunde im Auge ohne Aussagekraft sind, da sich bei 80 % der augengesunden Pferde und bei 86 % an ERU erkrankter Pferde Antikörpertiter ( $\varnothing$  1:100) gegen Leptospiren im Blut nachweisen ließen, andererseits Serumproben von an ERU erkrankten Pferden, die kultivierbare Leptospiren im Glaskörper beherbergen, nicht in jedem Fall in der MAR mit einem Antikörpertiter  $\varnothing$  1:100 reagierten. In Serumproben von 18/189 (9,5 %) der Pferde, aus deren Glaskörperproben Leptospiren angezüchtet werden konnten, waren in der MAR keine Antikörper gegen Leptospiren nachweisbar. Obwohl sich in Reihenuntersuchungen mehrfach gezeigt hat, dass bei Pferden mit ERU häufiger Antikörper gegen Leptospiren in Serumproben nachweisbar sind, als bei augengesunden Pferden (Hathaway et al. 1981, Halliwell et al. 1985, Sillerud et al. 1987, Dwyer et al. 1995, Alexander und Keller 1990), sind Blutuntersuchungen bei einzelnen an ERU erkrankten Pferden für die Diagnostik demnach unbedeutend.

Im Gegensatz dazu sind Untersuchungen von Glaskörperproben für die Diagnose einer Leptospiren-induzierten ERU sehr aussagekräftig. Es konnten ausschließlich in Glaskörperproben von an ERU erkrankten Pferden sowohl regelmäßig hohe intraokulare Antikörpertiter gegen Leptospiren als auch eindeutig eine intraokulare Antikörperproduktion mit dem Goldmann-Witmer-Koeffizienten nachgewiesen werden. Der Untersuchung von Glaskörpermaterial kommt demnach eine große diagnostische Bedeutung zu. Die im Glaskörper vorhandenen Antikörpertiter gegen Leptospiren betragen oft ein Vielfaches der Antikörpertiter im Serum derselben Pferde. Die intraokulare Antikörperproduktion wird durch die Elektrophorese, die gezeigt hat, dass insbesondere in geringer geschädigten Augen höhere Globulinspiegel als Albuminspiegel vorhanden sind, weiter untermauert. Wäre die geschädigte Blut-Glaskörperschranke Ursache für die intraokular nachweisbaren Antikörper gegen Leptospiren, müssten mehr Albumine (kleineres Molekulargewicht) aus dem Serum in das Auge übertreten.

Die intraokulare Antikörperproduktion wird von manchen Autoren als Beweis für eine intraokulare Infektion angesehen (Remky 1961, Witmer 1962, Desmots 1973, Witmer 1978, Hartmann et al. 1991, Baarsma et al. 1991, De Boer et al. 1994, Abe et al. 1996, Remky 1998, Lightman und Towler 1998), andere fordern den Erregernachweis in den erkrankten Augen (Bryans 1955, Schebitz und Dedié 1955, Thiermann 1984, Kalsow und Dwyer 1997).

Grundsätzlich gilt der Erregernachweis, insbesondere wenn er vom Ort des pathologischen Prozesses erbracht werden konnte, als vorrangiges Mittel für den Nachweis von Infektionskrankheiten (Matter et al. 2001). Wenn z.B. aus einem entzündeten Gelenk ein Erreger angezüchtet wird, der regelmäßig bei Arthritiden aus den erkrankten Gelenken isoliert

werden kann, wird es zweifellos jedem einleuchten, dass dieser Erreger auch Ursache der Arthritis ist. In der Humanmedizin wurde bisher nicht verlangt, dass zur Erfüllung der Henle-Koch-Postulate mit aus Gelenken oder Augen angezüchteten Erregern eine experimentelle Infektion anderer Individuen durchgeführt wird, wie in der Veterinärmedizin von einzelnen Autoren gefordert (Ehrenhofer 2001). Mit der Isolierung von Leptospiren aus menschlichen, an Uveitis erkrankten Augen gelten die Henle-Koch-Postulate in der Humanophthalmologie als erfüllt (Foster und Sonntag 1986).

In der vorliegenden Untersuchung konnte als Ursache der intraokularen Antikörperproduktion sowohl mit der Kultur als auch mit der PCR der intraokulare Erregernachweis erbracht werden.

Laut den Henle-Koch-Postulaten müssen für die Ermittlung eines Erregers als Krankheitsursache 3 Bedingungen erfüllt werden (s.o.). Punkt 1. und 2. sind mit den vorliegenden Ergebnissen erfüllt. Punkt 3 wurde von anderen Untersuchern mittels Tierversuch nachgewiesen (Kemenes und Tamas 1952, Bürki et al. 1963, Bolte 1966, Williams 1971, Williams et al. 1971). Die Henle-Koch-Postulate sind somit für die Leptospireninfektion bei an ERU erkrankten Pferden erfüllt. Die vorliegenden Ergebnisse beweisen folglich, dass es sich bei der ERU um eine persistierende intraokulare Leptospireninfektion handelt.

Die selten ( $3/24 = 6\%$ ) auch bei augengesunden Pferden nachweisbaren Antikörper gegen Leptospiren im Glaskörper weisen dort jeweils auf eine intraokulare Leptospireninfektion hin, auch wenn (noch) keine klinisch erkennbare Uveitis abgelaufen ist. Da die ERU mit einer Prävalenz von etwa 7 - 8 % vorkommt (Szemes 1999), ist es möglich, dass die Augen, in denen (niedrige) Antikörpertiter gegen Leptospiren nachweisbar waren, im Laufe der Zeit eine Uveitis entwickelt hätten. Das Vorkommen von Antikörpertitern gegen Leptospiren in gesunden Augen der vorliegenden Untersuchung (6 %) entspricht ebenso wie positive PCR-Ergebnisse bei 5/60 (8 %) augengesunden Pferden in einer anderen Untersuchung (Gesell 2004) etwa der Prävalenz der ERU.

Die feststellbaren, jedoch niedrigen intraokularen Antikörpertiter gegen Leptospiren bei an Glaukom erkrankten Pferden können sowohl einen Hinweis auf die gestörte Blut-Augenschranke als auch einen Hinweis auf eine intraokulare Leptospireninfektion darstellen. Leptospirennachweise in Glaskörperproben aus diesen Augen sind in keinem Fall gelungen (Tab. 1). Ob das Glaukom beim Pferd, wie die ERU, Folge einer Leptospireninfektion ist oder eine andere Ätiologie hat, kann zurzeit noch nicht sicher beurteilt werden.

Die klinisch nicht sicher an ERU erkrankten Augen (ERU?) hatten zum Teil Antikörper im Auge und in einigen Fällen gelang auch der Erregernachweis im Glaskörper. Bei den Augen, in denen Hinweise auf eine Leptospireninfektion feststellbar waren, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass sie tatsächlich an ERU erkrankt waren. Die Augen, in denen keine Antikörper vorhanden und kein Erregernachweis möglich war, litten mit hoher Wahrscheinlichkeit an einer anderen Krankheit als der ERU (z.B. Keratitis, phakogene Uveitis oder traumatische Uveitis).

### Rezidivfreiheit nach Vitrektomie

Die in vorhergegangenen Untersuchungen beschriebene Rezidivfreiheit nach Vitrektomie (Werry und Gerhards 1991, Werry und Gerhards 1992, Winterberg 1997, Winterberg und Gerhards 1997, Frühauf et al. 1998, Gerhards et al. 1999) konnte bestätigt werden. Es konnte weiter gezeigt werden, dass die Antikörper gegen Leptospiren, die als Nachweis einer intraokularen Infektion angesehen werden können, nach der Vitrektomie sinken und ein Jahr nach der Operation nicht mehr nachweisbar sind. Dies bedeutet, dass die intraokulare Leptospireninfektion durch die Operation beseitigt wird. Mit der Glaskörperspülung und Eliminierung der Leptospireninfektion erklärt sich auch der Therapieerfolg der Vitrektomie.

Für die erfolgreiche Eliminierung der intraokularen Infektion sind vermutlich zwei Punkte von Bedeutung. Erstens wird der Glaskörper mechanisch gespült und mit der Spülung werden das zähe Glaskörpermaterial und die Entzündungsprodukte entfernt. Eine gute Parallele dazu ist die arthroskopische Gelenklavage bei Arthritis, die für eine erfolgreiche Therapie häufig unerlässlich ist. Nach der Glaskörperspülung befindet sich zunächst die verwendete Spülflüssigkeit und später Kammerwasser im Glaskörper. Das zähe Glaskörpermaterial entsteht nicht erneut, so dass die Flüssigkeitszirkulation im Glaskörperraum nach der Vitrektomie erheblich verbessert ist. Entzündungsprodukte und Glaskörpermaterial können nicht mehr als "Versteck" für die Leptospiren dienen und das Auge kann einzelne verbliebene Bakterien wahrscheinlich selbst eliminieren. Zweitens befindet sich in der Spüllösung (Balanced Salt Solution = BSS<sup>□</sup>) eine geringe Menge Gentamicin (20 mg/250 ml BSS<sup>□</sup>). Dieser Antibiotikum-Zusatz kann zur Leptospiren-Eliminierung ebenfalls beitragen.

### Pathomechanismen bei ERU und Erregerpersistenz

In mehrfacher Hinsicht drängt sich der Vergleich zwischen chronischen Gelenkinfektionen und der intraokularen Leptospireninfektion auf. Insbesondere die rheumatoide Polyarthrit wird von manchen Autoren mit persistierenden Infektionserregern in Verbindung gebracht (z.B. Rotlauf-Polyarthrit, Mykoplasmen-Infektionen, Borreliose) (Drommer et al. 1989 ab, Hermanns und Schulz 1989, Kirchhoff et al. 1989, Schulz 1989, Trautwein et al. 1989, Berg 1991). Auge und Gelenk sind vergleichbare "immunologische Nischen", in die Erreger eindringen und sich auf diese Weise dem Immunsystem entziehen können. Synovialis und Uvea sind jeweils gut vaskularisierte Strukturen, die ein "Grenzflächengewebe" darstellen. Diese Grenzflächengewebe mit ihrem kapillären Randschlingennetz ermöglichen Erregern, hämatogen in die immunologisch schwer zugänglichen Räume zu gelangen und dort lange zu persistieren (Schulz und Hermanns 1989, Wollanke 2002). Die aktiv beweglichen Leptospiren können nicht nur durch Schleimhäute schnell in den Blutkreislauf gelangen, sondern es muss unterstellt werden, dass sie unproblematisch die Kapillarwände im Ziliarkörperbereich passieren und in den Glaskörperraum eindringen können (Barkay und Garzozzi 1990, Farr 1995).

Es ist bekannt, dass sowohl nach natürlicher als auch nach experimenteller intravenöser Infektion mit Leptospiren eine jahrelange Latenzzeit bestehen kann, bis sich klinisch eine Uveitis bemerkbar macht. Zwischen Rezidiven der Uveitis können Intervalle von Monaten und Jahren liegen (Dimock et al. 1948, Roberts et al. 1952, Bryans 1955, Popovic und Bordjowski 1957, Sova 1962, Sova 1963, Bolte 1966, Williams 1971, Williams et al. 1971). In der vorliegenden Untersuchung konnten sowohl bei Pferden, die erst einen Entzündungsschub erlitten hatten und deren Augen noch gut erhalten waren, als auch bei Pferden, die über Monate bis Jahre zahlreiche Uveitisschübe durchgemacht hatten und deren Augen erheblich geschädigt waren, regelmäßig Leptospiren mit Glaskörpermaterial angezüchtet werden. Bei einem Pferd wurden sogar nach vorherichtlich 7-jähriger Erkrankung an ERU noch kulturell Leptospiren in dem entnommenen Glaskörpermaterial nachgewiesen. Beachtlich ist, dass die Leptospiren im Glaskörper trotz der gleichzeitig vorhandenen hohen Antikörpertiter offensichtlich jahrelang überleben können.

Leptospiren sind bei lokaler intraokularer Infektion nicht sehr aggressiv, so dass sie sich lange im Glaskörper aufhalten können, bevor eine Uveitis entsteht. Als Erklärung für die (jahre-) lange Leptospirenpersistenz im Auge sowie für das Vorkommen von Erregern und Antikörpern nebeneinander sind verschiedene Mechanismen in Betracht zu ziehen. Das Auge ist ein immunologisch privilegierter Ort, der für eine Immunerkennung schlechter zugänglich ist, als ein gut vaskularisiertes Gewebe. Das Auge kann überschießende Immunreaktionen sehr effektiv zurückdrängen. Die immunsuppressiven intraokularen Mechanismen erhalten bei Säugetieren und dem Menschen das immunologische Gleichgewicht im gesunden Auge mit großer Zuverlässigkeit aufrecht und drängen entgleisende Immunreaktion zurück (Mair und Crispin 1989, Zierhut et al. 1991, Nussenblatt und Gery 1996, Gregerson 1998, Ooijman und Van der Lelij 1998, Zierhut et al. 1999, Lee et al. 2000). Diese Immunsuppression kann dazu beitragen, dass die Erreger im Auge nicht (ausreichend) vom Immunsystem angegriffen und eliminiert werden.

Von anderen persistierenden Infektionen sind weitere Gegebenheiten bekannt, die eine Erregerpersistenz begünstigen können. Hierzu gehört zum Beispiel die "Molecular mimicry", bei der Antigene des mikrobiellen Erregers körpereigenen Proteinen ähnlich sind (Wagner 1989, Leibold 1989, Schlesier et al. 1989, Berg 1991, Kotb 1995, Opremcak 1995, Baum und Staines 1997, Benoist und Mathis 2001). Folge ist, dass die Erreger nicht (ausreichend) als fremd erkannt und somit nicht (vollständig) aus dem Körper eliminiert werden. Von Leptospiren ist außerdem bekannt, dass sie sich mit wirtseigenen Proteinen maskieren und so dem Immunsystem entziehen können (Faine 1994). Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Glaskörperproben aus an ERU erkrankten Augen waren die Leptospiren von einer homogenen feinkörnigen Masse umhüllt, die einen Hinweis auf eine Schutzschicht mit wirtseigenen Proteinen darstellen kann (Niedermaier 2002).

Erreger können außerdem in körpereigene Zellen gelangen und dort für eine gewisse Zeit überleben. Von Leptospiren weiß man, dass sie in den Tubulus-Epithelzellen der Niere zu finden sein können (Gsell 1952, Miller und Wilson 1962,

Zwierzchowski 1967). Entsprechend könnten sie in Epithelzellen des Ziliarkörpers oder auch in Hyalozyten, die dem Makrophagensystem zugeordnet werden (Sebag 1989), vermutet werden. Der Nachweis von intrazellulär befindlichen Leptospiren ist im Auge bisher jedoch noch nicht gelungen. Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Glaskörperpräparaten an ERU erkrankter Pferde ließen erkennen, dass sich die Strukturen der Leptospiren insbesondere inmitten von Entzündungsprodukten befanden (Niedermaier 2002).

Diese verschiedenen Mechanismen und Gegebenheiten können zur langen Latenzzeit bis zum Auftreten der ERU, zu langen Intervallen zwischen den Uveitisschüben und zur Erregerpersistenz im Auge beitragen. Der genaue Pathomechanismus, der zur Entstehung der rezidivierenden Uveitisschübe führt, ist noch unbekannt. Es können nur theoretische Überlegungen zur Pathogenese der ERU angestellt werden (Abb. 6).

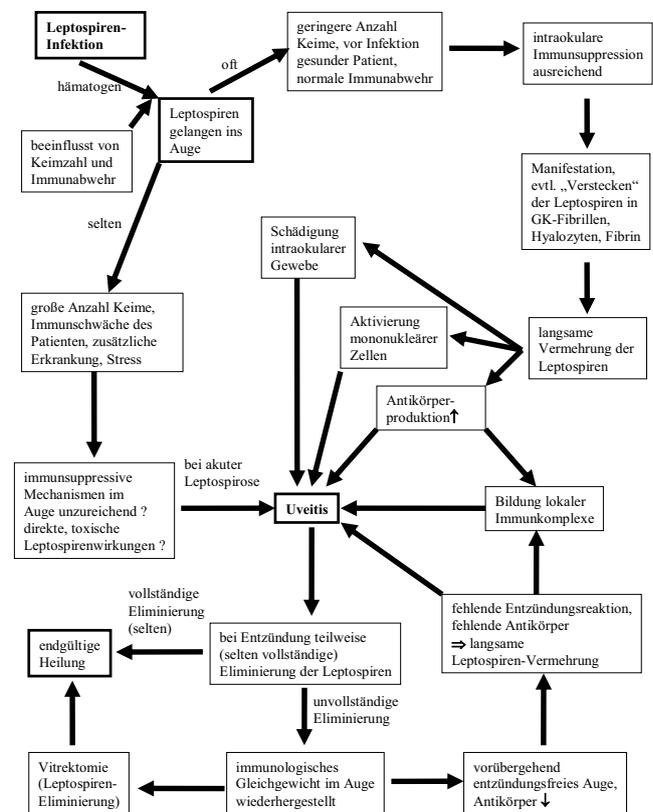


Abb 6 Mögliche Pathomechanismen für den rezidivierenden Verlauf der durch intraokulare Leptospireninfektion ausgelösten Uveitis beim Pferd.

Possible pathomechanisms for the recurrent course of uveitis in horses caused by intraocular leptospiral infection.

#### Manifestation der intraokularen Leptospirose

Warum manche Pferde die Leptospiren eliminieren, ohne dass sie in die Augen gelangen, bei anderen wiederum nur ein Auge oder auch beide Augen erkranken, kann verschiedene Gründe haben. Zum einen sind die Virulenz und die Erregerzahl von Bedeutung für die Eliminierung der Leptospiren. Bakterien mit einer hohen Virulenz sowie eine größere Keimzahl werden langsamer und ineffizienter aus dem Blut eliminiert und zeigen eine höhere Wachstumsrate im Wirt im Vergleich mit gering virulenten Bakterien sowie einer geringen

Keimzahl. Das Risiko dafür, dass die Bakterien in das Auge gelangen, ist folglich bei einer höheren Virulenz und einer höheren Infektionsdosis größer als bei einer geringen Virulenz und geringen Infektionsdosis. Zum anderen sind manche der Pferde möglicherweise während der (in der Regel inapparent verlaufenden) systemischen Leptospireninfektion aus anderen Gründen geschwächt (Parasitenbefall, gleichzeitige Infektion mit anderen Bakterien oder Viren) oder haben eine Augenkrankheit mit lokaler Hyperämie (okulares Trauma, Keratitis, Konjunktivitis). Bei immunsupprimierten oder an einer Augenkrankheit leidenden Pferden wird den Bakterien weniger Widerstand geboten, die Leptospirämie dauert länger und das Risiko, dass Leptospiren in das Auge gelangen, ist erhöht. Der Infektionsweg kann außerdem direkt über die Conjunctiva bulbi laufen (Alexander et al. 1952). Denkbar ist schließlich, dass einige Pferde die Bakterien aus einem oder beiden Augen eliminieren, ohne dass eine Uveitis entsteht.

Die in einigen Linien gehäuft auftretenden Uveitiden deuten zusätzlich auf eine genetische Disposition für die Entwicklung einer ERU bzw. die Empfänglichkeit für eine Leptospireninfektion hin. Diese Disposition könnte z.B. auf einen bestimmten Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC = major histocompatibility complex) -Haplotyp zurückzuführen sein (Wollanke 2002, Deeg et al. 2004). Möglicherweise besitzen manche der betroffenen Pferde bestimmte, mit den Leptospiren übereinstimmende Proteine, so dass die Erreger bei diesen Tieren nicht (ausreichend) als fremd erkannt und folglich nicht (vollständig) eliminiert werden.

#### *Intraokulare Infektionen, Autoimmunreaktionen und Autoimmunkrankheit*

Infektionen mit unterschiedlichen Erregern werden mit der Entstehung von Immunkrankheiten in Zusammenhang gebracht (Leibold 1989, Schlesier et al. 1989, Wagner 1989, Berg 1991, Bialasiewicz 1991, Zierhut et al. 1991, Davis et al. 1992 a, Kotb 1995, Opremcak 1995, Baum und Staines 1997, Prasad und Gregerson 1997, Okada und Forrester 2000, Benoist und Mathis 2001, Wildner und Die-drichs-Mohring 2003). Verschiedene Infektionserreger können insbesondere im Auge nicht nur eine infektionsassoziierte Immunantwort hervorrufen, sondern auch Autoimmunreaktionen induzieren. Zu diesen für die Humanmedizin beschriebenen okularen Infektionen gehören verschiedene Virusinfektionen, Borreliose, Toxoplasmose, Onchozerkose und Leptospirose (Berg 1991, Meilof et al. 1993, Nussenblatt und Gery 1996, Verjans et al. 1998, Faine et al. 2000). Eine Erregerpersistenz spielt für infektionsassoziierte Autoimmunreaktionen eine bedeutende Rolle (Berg 1991, Bialasiewicz 1991).

Es werden in der Literatur verschiedene Mechanismen beschrieben, die in Verbindung mit Infektionen autoaggressive Reaktionen induzieren können (Wollanke 2002). Hierzu gehört unter anderem wiederum die "Molecular mimicry" (s.o. bei Erregerpersistenz): die Ähnlichkeiten der Erreger mit wirtseigenen Proteinen können neben unbefriedigender Erregerelimination auch zu Autoimmunreaktionen führen, die dadurch entstehen, dass körpereigene Strukturen durch die ursprünglich gegen Leptospiren gerichteten Immunreaktio-

nen angegriffen werden (Wagner 1989, Leibold 1989, Schlesier et al. 1989, Berg 1991, Kotb 1995, Opremcak 1995, Baum und Staines 1997, Parma et al. 1997, Benoist und Mathis 2001).

Abgesehen von speziellen Mechanismen, die insbesondere im Rahmen einer längeren Erregerpersistenz zu Autoimmunreaktionen führen, kann jede Schädigung der Blut-Augenschranke (auch Traumata oder Permeabilitätsstörungen z.B. bei Septikämien) zu einer vermehrten Exposition vor allem der retinalen Antigene und somit zu überschießenden Autoimmunreaktionen führen. Wie effektiv und endgültig diese Autoimmunreaktionen zurückgedrängt werden können, hängt im Wesentlichen von der Konfiguration der Immunreaktionen der betroffenen Individuen und dem ggf. anhaltenden bzw. wiederholten Einwirken der Noxe ab.

Autoimmunkrankheiten können (zeitlich) nach Infektionskrankheiten auftreten und durch eine Infektionskrankheit initiiert worden sein. Autoimmunreaktionen, die nur vorübergehend während einer Infektionskrankheit auftreten und nach Eliminierung der Infektion nicht mehr auftreten, sind nicht als Autoimmunkrankheit zu bezeichnen (Tizard 2000). Wäre die ERU eine Autoimmunkrankheit könnte nicht erklärt werden, warum sie nach Vitrektomie und Eliminierung der intraokularen Leptospireninfektion sistiert. Die Uveitisschübe müssten bei Vorliegen einer Autoimmunkrankheit weiter rezidivieren, da die intraokularen Autoantigene von Netzhaut und Linse im Auge belassen werden. Den Arbeiten, die die ERU als Autoimmunkrankheit ansehen, haftet der Mangel an, dass neben der Erforschung der Immunphänomene nicht nach einer infektiösen Ursache gesucht bzw. eine intraokulare Leptospireninfektion ausgeschlossen wurde.

Anhand der vorliegenden Untersuchung kann gesagt werden, dass die ERU eine monokausale Infektionskrankheit mit mittlerem Manifestationsindex ist, in deren Verlauf Autoimmunphänomene beobachtet werden. Die ERU ist demnach keine "Autoimmunerkrankung", sondern eine intraokulare Leptospirose, in deren Krankheitsverlauf unvermeidbar auch Autoimmunreaktionen ablaufen, die mit Beseitigung der Leptospireninfektion wieder sistieren. Tatsächlich sind die auslösende Leptospireninfektion und die bei der ERU feststellbaren Autoimmunphänomene keine kontroversen, sondern sich gut ergänzende Befunde, die für die Pathomechanismen der Erkrankung große Bedeutung haben.

#### **Fazit**

Die ERU wird durch eine intraokular persistierende Leptospireninfektion hervorgerufen. Die Uveitisschübe laufen so lange ab, wie Hinweise auf eine intraokulare Leptospireninfektion feststellbar sind. Uveitis-Rezidive sind durch Vitrektomie und gleichzeitige Eliminierung der intraokularen Leptospirose effektiv zu verhindern. Wenn die ERU eine Autoimmunkrankheit wäre, würden die Uveitisschübe nach Vitrektomie nicht sistieren, da die Autoantigene (retinales S-Antigen, IRBP und andere) im Auge verbleiben. Die im Rahmen der ERU ablaufenden Autoimmunreaktionen sind demnach Epiphänomene der intraokularen Leptospirose. Die ERU ist eine Infektionskrankheit, in deren Verlauf vorübergehend überschießende Autoimmunreaktionen auftreten.

## Literatur

- Abe T., K. Tsuchida und M. Tamai (1996): A comparative study of the polymerase chain reaction and local antibody production in acute retinal necrosis syndrome and cytomegalovirus retinitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 234, 419-424
- Alexander A., A. Baer, J. R. Fair, W. S. Gochenour, J. H. King und R. H. Jager (1952): Leptospirosis. *AMA Arch. Ophthalmol.* 48, 292-297
- Alexander C. S. und H. Keller (1990): Ätiologie und Vorkommen der periodischen Augenentzündung des Pferdes im Raum Berlin. *Tierärztl. Prax.* 18, 623-627
- Baarsma G. S., L. Luyendijk, A. Kijlstra, J. De Vries, E. Peperkamp, D. A. E. Mertens und J. C. Van Meurs (1991): Analysis of local antibody production in the vitreous humor of patients with severe uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 112, 147-150
- Barkay S. und H. Garzozzi (1990): Leptospirosis. In: D. H. Gold und T. A. Weingeist (Hrsg.): *The eye in systemic disease.* J. B. Lippincott, Philadelphia, Grand Rapids, S. 226-228
- Barnett M. H. und J. W. Prineas (2004): Relapsing and remitting multiple sclerosis: Pathology of the newly forming lesion. *Ann. Neurol.* 55, 458-468
- Baum H. und N. A. Staines (1997): MHC-derived peptides and the CD4+ T-cell repertoire: implications for autoimmune disease. *Cytokines Cell. Mol. Ther.* 3, 115-125
- Benoist C. und D. Mathis (2001): Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T-cell epitope mimicry? *Nature Immunol.* 2, 797-801
- Berg P. A. (1991): Immunopathologie. In: O.-E. Lund und T. N. Waubke: *Auge und Immunologie.* Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, S. 25-40
- Bialasiewicz A. A. (1991): Immunologie okulärer Infektionen. In: O.-E. Lund und T. N. Waubke: *Auge und Immunologie.* Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, S. 10-18
- De Boer J. H., L. Luyendijk, A. Rothova, G. S. Baarsma, P. T. De Jong, J. G. Bollemeijer, A. J. Rademakers, A. Van der Lelij, M. J. Zaal und A. Kijlstra (1994): Detection of intraocular antibody production to herpesvirus in acute retinal necrosis syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 117, 201-210
- Bolte H. F. (1966): Uveitis, a sequela to experimentally induced Leptospira Pomona infection in the Shetland pony. *Faculty of Purdue University, Thesis.*
- Bovey E. H. und C. P. Herbort (2000): Vitrectomy in the management of uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 8, 285-291
- Boyd S. R., S. Young und S. Lightman (2001): Immunopathology of the noninfectious posterior and intermediate uveitides. *Surv. Ophthalmol.* 46, 209-233
- Brem S., H. Kopp, P. Meyer und P. Hollmann (1988): Erste Isolation von Leptospira Serovar hardjo in der Bundesrepublik Deutschland. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 101, 419-421
- Brem S., H. Gerhards, B. Wollanke, P. Meyer und H. Kopp (1998): Intraokularer Leptospirennachweis bei 4 Pferden mit rezidivierender Uveitis (ERU). *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 111, 415-417
- Brem S., H. Gerhards, B. Wollanke, P. Meyer und H. Kopp (1999): 35 Leptospirenisolierungen aus Glaskörpern von 32 Pferden mit rezidivierender Uveitis (ERU). *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 112, 390-393
- Bryans J. T. (1955): Studies on equine leptospirosis. *Cornell Vet.* 45, 16-50
- Bürki F., P. Egli und E. Wiesmann (1963): Experimentelle Infektion von Pferden mit Leptospira pomona. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 76, 265-269
- Caspi R. R. (1994): Experimental autoimmune uveoretinitis - rat and mouse. In: I. Cohen und A. Müller (Hrsg.): *Autoimmune disease models: a guidebook.* Academic Press, S. 57-81
- Chu K. M., R. Rathinam, P. Namperumalsamy und D. Dean (1998): Identification of Leptospira species in the pathogenesis of uveitis and determination of clinical ocular characteristics in south India. *J. Infect. Dis.* 177, 1314-1321
- Davis J. L., C.-C. Chan und R. B. Nussenblatt (1992 a): Immunology of intermediate uveitis. In: W. R. F. Böke, K. F. Manthey und R. B. Nussenblatt (Hrsg.): *Intermediate uveitis.* Dev. Ophthalmology 23. Karger, Basel, München, S. 71-85
- Davis J. L., C.-C. Chan und R. B. Nussenblatt (1992 b): Diagnostic vitrectomy in intermediate uveitis. In: W. R. F. Böke, K. F. Manthey und R. B. Nussenblatt (Hrsg.): *Intermediate uveitis.* Dev. Ophthalmology 23. Karger, Basel, München, S. 120-132
- Deeg C. A., B. Kaspers, H. Gerhards, S. R. Thurau, B. Wollanke und G. Wildner (2001): Immune responses to retinal autoantigens and peptides in equine recurrent uveitis. *Invest. Ophthalmol.* 42, 393-398
- Deeg C. A., S. R. Thurau, H. Gerhards, M. Ehrenhofer, G. Wildner und B. Kaspers (2002): Uveitis in horses induced by interphotoreceptor retinoid-binding protein is similar to the spontaneous disease. *Eur. J. Immunol.* 32, 2598-2606
- Deeg C. A., E. Marti, C. Gaillard und B. Kaspers (2004): Equine recurrent Uveitis is strongly associated with the MHC class I haplotype ELA-A9. *Equine Vet. J.* 36, 73-75
- Desmots G. (1973): Toxoplasmose oculaire. Étude épidémiologique. *Arch. Ophth. (Paris)* 33, 87-102
- Dick A. D. (1998): Understanding uveitis through the eyes of a horse: relevance of models of ocular inflammation to human disease. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 6, 211-214
- Dimock W. W., D. W. Bruner und P. R. Edwards (1948): Periodic ophthalmia of horses and mules. *Kentucky Agric. Exper. Sta. Bull.* 512, 3-35
- Drommer W., H.-J. Refior, G. Trautwein und F.-J. Kaup (1989 a): Zur Pathogenese entzündlicher Knorpelalterationen. Teil II: Die Auswirkung des Synovektomie bei chronischer Rotlauf-Polyarthrit des Schweines auf Synovialis und Knorpel. In: H. Deicher (Hrsg.): *Pathomechanismen entzündlicher rheumatischer Erkrankungen bei Mensch und Tier.* DFG, Sonderforschungsbereiche. VCH, Weinheim, S. 143-152
- Drommer W., T. Wüstenberg, O. Grütter, F.-J. Kaup und R. Zlotowski (1989 b): Zur Pathogenese entzündlicher Knorpelalterationen. Teil I: Rotlauf-Polyarthrit des Schweines - pathogenetischer Ablauf der Knorpelveränderungen einen Tag bis 3 Jahre nach experimenteller Infektion. 7. Erregerpersistenz. In: H. Deicher (Hrsg.): *Pathomechanismen entzündlicher rheumatischer Erkrankungen bei Mensch und Tier.* DFG, Sonderforschungsbereiche. VCH, Weinheim, S. 137-138
- Dwyer A. E., R. S. Crockett und C. M. Kalsow (1995): Association of leptospiral seroreactivity and breed with uveitis and blindness in horses: 372 cases (1986-1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 207, 1327-1331
- Ehrenhofer M. C. A. (2001): Histologische Untersuchung der physiologischen Retina des Pferdes und retinaler Veränderungen bei equiner rezidivierender Uveitis (ERU). *Vet. Med. Diss. Universität München*
- Faber N. A., M. Crawford, R. B. Lefebvre, N. C. Buyukmihci, J. E. Madigan und N. H. Willits (2000): Detection of Leptospira spp. in the aqueous humor of horses with naturally acquired recurrent uveitis. *J. Clin. Microbiol.* 38, 2731-2733
- Faine S. (1994): *Leptospira and Leptospirosis.* CRC Press, Boca Raton
- Faine S., B. Adler, C. Bolin und P. Perolat (2000): *Leptospira and Leptospirosis.* 2. Aufl., MediSci, Melbourne
- Farr R. W. (1995): Leptospirosis. *Clin. Infect. Dis.* 21, 1-6
- Foster C. S. und H. G. Sonntag (1986): Essentials of microbiology in uveitis. In: E. KRAUS-Mackiw und G. R. O'Connor (Hrsg.): *Uveitis. Pathophysiologie und Therapie.* (2. Aufl.) Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, S. 29-46
- Frühauß B., B. Ohnesorge, E. Deegen und M. Boevé (1998): Surgical management of equine recurrent uveitis with single port pars plana vitrectomy. *Vet. Ophthalmol.* 1, 137-151
- Gerhards H., B. Wollanke, A. Winterberg und H. Werry (1998): Technique for and results with surgical treatment of equine recurrent uveitis (ERU). *Proc. 29th Annu. Meet. Am. Coll. Vet. Ophthalmol., Seattle,* S. 30

- Gerhards H., B. Wollanke und S. Brem (1999): Vitrectomy as a diagnostic and therapeutic approach for equine recurrent uveitis (ERU). *Proceedings 45th Ann. Conv. AAEP (2000)*, Albuquerque, S. 89-93
- Gerhards H. und B. Wollanke (1996): Vitrektomie bei rezidivierender Uveitis des Pferdes. *Veterinärspiegel*, 222-228
- Gerhards H. und B. Wollanke (2001): Uveitis bei Pferden - Diagnose und Therapie. *Pferdeheilkunde* 17, 319-329
- Gesell S. (2004): Gibt es eine asymptomatische intraokulare Leptospireninfektion beim Pferd? *Vet. Med. Diss. Universität München*
- Goldmann H. und R. Witmer (1954): Antikörper im Kammerwasser. *Ophthalmologica* 127, 323-330
- Gregerson D. S. (1998): Immune privilege in the retina. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 6, 257-267
- Gsell O., K. Rehsteiner und F. Verrey (1946): Iridocyclitis als Spätfolge von Leptospirosis Pomona (Schweinehüterkrankheit). *Ophthalmologica* 112, 320-334
- Gsell O. (1952): Leptospirosis und Auge. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 120, 449-469
- Halliwell R. E., T. A. Brim, M. T. Hines, D. Wolf und F. H. White (1985): Studies on equine recurrent uveitis. II: The role of infection with *Leptospira interrogans* serovar pomona. *Curr. Eye Res.* 4, 1033-1040
- Hartmann C., M. Severin, D. Ritter und H. J. Schädlich (1991): Der diagnostische Wert von immunologischen Kammerwasser- und Glaskörperuntersuchungen bei entzündlichen Netzhaut-/Aderhauterkrankungen. *Sitzungsbericht der 153. Versammlung des Vereins der Rheinisch-Westfälischen Augenärzte*, 187-195
- Hartwigk H. und E. Stoebbe (1952): Kultureller Nachweis von Leptospiren bei Hund und Pferd. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 65, 188-190 und 212-214
- Hathaway S. C., T. W. A. Little, S. M. Finch und A. E. Stevens (1981): Leptospirosis infection in horses in England: a serological study. *Vet. Rec.* 108, 396-398
- Hermanns W. und L.-C. Schulz (1989): Persistenz des arthritogenen Erregers und entzündliche Reaktion bei der chronischen Rotlauf-Arthritis der Ratte. In: H. Deicher (Hrsg.): *Pathomechanismen entzündlicher rheumatischer Erkrankungen bei Mensch und Tier*. DFG, Sonderforschungsbereiche. VCH, Weinheim, S. 177-187
- Jungi T. W. (2000): Autoimmunität. In T. W. Jungi (Hrsg.): *Klinische Veterinärimmunologie*. Enke im Hippokrates Verlag, Stuttgart, S. 52-56
- Kalden J. R. (1994): Immunologische Grundlagen innerer Erkrankungen. In R. Gross, P. Schölmerich und W. Gerok (Hrsg.): *Die innere Medizin*. Schattauer, Stuttgart, New York, 8. Aufl., S. 31-50.
- Kalsow C. M. und A. E. Dwyer (1997): Role of leptospiral infection in equine recurrent uveitis. *USAHA Proceedings*, <http://www.usaha.org/speeches/leperu97.html>
- Kathe J. (1955): Die Leptospirosen und ihre Verbreitung in der Deutschen Demokratischen Republik. *Z. Hyg.* 1, 39-62
- Kemenes F. und L. Tamas (1952): Ist die fibrinöse Iridozyklitis der Pferde eine Leptospirose? *Acta Veterinaria* 2, 327-336. (Ref. als: Kemenes F. und L. Tamas (1954): Ist die fibrinöse Iridozyklitis der Pferde eine Leptospirose? *Monatsh. Vet. Med.* 9, 357-358)
- Kirchhoff H., J. W. Heitmann, M. Krüger und A. Binder (1989): Zur besonderen Stellung der Mykoplasmen als arthritogene Erreger. In: H. Deicher (Hrsg.): *Pathomechanismen entzündlicher rheumatischer Erkrankungen bei Mensch und Tier*. DFG, Sonderforschungsbereiche. VCH, Weinheim, S. 93-106
- Von Kleist S., W. Sandritter und U. N. Riede (1981): Spezifische Abwehrmechanismen und Immunpathologie. In W. Sandritter (Hrsg.): *Allgemeine Pathologie*. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2. Aufl., S. 411-453
- Kotb M. (1995): Infection and autoimmunity: a story of the host, the pathogen and the copathogen. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 74, 10-22
- Lee J., H. Chung und H. G. Yu (2000): Apoptotic cell death of CD4+ T cells and Fas ligand expression in the eye of experimental autoimmune anterior uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41, 374
- Leibold W. (1989): Einfluß von Bakterien auf Lymphozyten: pathogenetische Bedeutung für chronische Gelenkentzündungen. In: H. Deicher (Hrsg.): *Pathomechanismen entzündlicher rheumatischer Erkrankungen bei Mensch und Tier*. DFG, Sonderforschungsbereiche. VCH, Weinheim, S. 233-250
- Lightman S. und H. Towler (1998): *Fundamentals of ophthalmology: Uveitis*. BMJ Books, London
- Mair T. S. und S. M. Crispin (1989): Immunological mechanisms in uveitis. *Equine Vet. J.* 21, 391-393
- Matter L., P. Friedrich und C. Schaefer (2001): Labordiagnostik von Infektionskrankheiten. *Schweizer Med. Forum* 47, 1167-1171
- Mayr A. (2002): Grundlagen der allgemeinen medizinischen Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. In: A. Mayr (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre*. Enke Verlag, Stuttgart, S. 1-62
- Meilof J. F., A. Van der Lelij, L. A. Rokeach, S. O. Hoch und R. J. Smeenk (1993): Autoimmunity and filariasis. Autoantibodies against cytoplasmic cellular proteins in sera of patients with onchocerciasis. *J. Immunol.* 151, 5800-5809
- Miller N. G. und R. B. Wilson (1962): In vivo and in vitro observations of *Leptospira pomona* by electron microscopy. *J. Bacteriol.* 84, 569-576
- Morter R. C., R. D. Williams, H. Bolte und M. J. Freeman (1969): Equine leptospirosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 155, 436-442
- Niedermaier G. (2002): Elektronenmikroskopische Untersuchung des Glaskörpers des Pferdes mit equiner rezidivierender Uveitis. *Vet. Med. Diss. Universität München*
- Nölle B. (1992): Antiretinal autoantibodies in intermediate uveitis. In: W. R. F. Böke, K. F. Manthey und R. B. Nussenblatt (Hrsg.): *Intermediate uveitis*. *Dev. Ophthalmology* 23. Karger, Basel, München, S. 94-98
- Nussenblatt R. B. und I. Gery (1996): Experimental autoimmune uveitis and its relationship to clinical ocular inflammatory disease. *J. Autoimmunity* 9, 575-585
- Nussenblatt R. B., S. M. Whitcup und A. G. Palestine (1996): *Uveitis. Fundamentals and clinical practice*. 2. Aufl., Mosby, St. Louis, Baltimore
- Okada A. A. und J. V. Forrester (2000): Ocular inflammatory disease in the new millennium. *Arch. Ophthalmol.* 118, 116-119
- Ooijman F. M. und A. Van der Lelij (1998): Immunology in clinical practice. XIII. Immune diseases of the eye. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 142, 443-448
- Opremac E. M. (1995): *Uveitis. A clinical manual for ocular inflammation*. Springer-Verlag, New York, Berlin
- Parma A. E., M. E. Sanz, P. M. Lucchesi, J. Mazzonelli und M. A. Petrucci (1997): Detection of an antigenic protein of *Leptospira interrogans* which shares epitopes with the equine cornea and lens. *Vet. J.* 153, 75-79
- Popovicz B. und M. Bordjowski (1957): Les leptospiroses des chevaux dans la vallée de la Morava. *Bull. Off. int. Epiz.* 1-2, 95-105
- Poppensiek G. C. (1969): Report of the panel for the symposium on immunity to selected equine infectious diseases. *Summary. J. Am. Vet. Med. Assoc.* 155, 474-477
- Prasad S. A. und D. S. Gregerson (1997): Antigen presentation in uveitis. *Eye* 11, 176-182
- Psyhyrembel *Klinisches Wörterbuch* (2002): Walter De Gruyter, Berlin, New York, 259. Aufl.
- Remky H. (1961): Zur Epidemiologie und Diagnostik von Leptospirosen. *Münch. Med. Wschr.* 103 (II), 2013-2016
- Remky H. (1998): Leserbrief zur Arbeit von C.-D. Quentin und H. Reiber (1997): Kammerwasseranalytik bei intraokularer Toxoplasmose. [*Ophthalmologie* 95, 728-731]. *Ophthalmologie* 95, 120-121
- Roberts C. S., C. J. York und J. W. Robinson (1952): An outbreak of leptospirosis in horses on a small farm. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 121, 237-242
- Roche *Lexikon der Medizin* (1999), Urban und Schwarzenberg, München, Wien, 4. Aufl.
- Roitt I. (1995): Autoimmunität und Autoimmunerkrankungen. In I. Roitt, J. Brostoff und D. K. Male (Hrsg.): *Kurzes Lehrbuch der Immunologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 3. Aufl., S. 334-345

- Roitt I. (1997): Autoimmune diseases. In I. Roitt (Hrsg.): Roitt's essential immunology. Blackwell Science, Oxford, London, 9. Aufl., S. 399-423
- Rossi P. und B. Kolochine-Erber (1954): Iridocyclites des équidés et leptospiroses. *Revue Pathol. Générale Comparée* 54, 432-477
- Schebitz H. und K. Dedié (1955): Zur Bewertung von Leptospirentitern im Pferdeserum. *Zbl. Vet. Med.* 2, 522-543
- Schlesier M., C. Ramb-Lindhauer, M. Gärtner und H. H. Peter (1989): Autoreaktive T-Zellen bei rheumatischen Erkrankungen: Anzüchtung, Spezifität und Frequenzanalyse. In: H. Deicher (Hrsg.): Pathomechanismen entzündlicher rheumatischer Erkrankungen bei Mensch und Tier. DFG, Sonderforschungsbereiche. VCH, Weinheim, S. 251-263
- Schulz L.-C. (1989): Zur vergleichenden Bedeutung von Tiermodellen in der Rheumaforschung. Zum Phasenverlauf der chronischen Polyarthritiden am Beispiel der drei wichtigsten reproduzierbaren spontanen Polyarthritiden bei Tieren. In: H. Deicher (Hrsg.): Pathomechanismen entzündlicher rheumatischer Erkrankungen bei Mensch und Tier. DFG, Sonderforschungsbereiche. VCH, Weinheim, S. 61-72
- Schulz L.-C. und W. Hermanns (1989): Zur Bedeutung der Grenzflächengewebe bei der rheumatoiden Entzündung. In: H. Deicher (Hrsg.): Pathomechanismen entzündlicher rheumatischer Erkrankungen bei Mensch und Tier. DFG, Sonderforschungsbereiche. VCH, Weinheim, S. 327-341
- Sebag J. (1989): The vitreous. Structure, function and pathobiology. Springer-Verlag, New York, Berlin
- Sillerud C. L., R. F. Bey, M. Ball und S. I. Bistner (1987): Serologic correlation of suspected *Leptospira interrogans* serovar Pomona-induced Uveitis in a group of horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 191, 1576-1578
- Sova Z. (1962): Beitrag zur Forschung der Weilschen Krankheit bei Pferden. *Veterinárni Medicína* 7 (XXXV), 859-866 (deutsche Zusammenfassung)
- Sova Z. (1963): Febris grippotyphosa in horses. *Ceskoslovenská parasitologie* X, 147-161
- Szemes A. P. (1999): Untersuchungen zur Prävalenz der equinen rezidierenden Uveitis im Großraum Köln-Bonn. *Vet. Med. Diss. Universität München*
- Thiermann A. B. (1984): Isolation of leptospirens in diagnosis of leptospirosis. *Mod. Vet. Pract.* 65, 758-759
- Tizard I. R. (2000): Autoimmunity: general principles. In I. R. Tizard (Hrsg.): *Veterinary immunology. An introduction.* W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, 6. Aufl., S. 362-365
- Trautwein G., R. Denecke, M. Hewicker, W. Drommer und K. H. Böhm (1989): Immunpathogenese der chronisch-persistierenden Rotlauf-Polyarthritiden. In: H. Deicher (Hrsg.): Pathomechanismen entzündlicher rheumatischer Erkrankungen bei Mensch und Tier. DFG, Sonderforschungsbereiche. VCH, Weinheim, S. 265-276
- Uy H. S. und C. S. Foster (1999): Diagnostic vitrectomy and uveitis. *Int. Ophthalmol. Clin.* 39, 223-235
- Verjans G. M., E. J. Feron, M. E. Dings, J. G. Cornelissen, A. Van der Lelij, G. S. Baarsma und A. D. Osterhaus (1998): T cells specific for the triggering virus infiltrate the eye in patients with herpes simplex virus-mediated acute retinal necrosis. *J. Infect. Dis.* 178, 27-34
- Wagner P. (1989): Genetik und Erregerspektrum reaktiver Arthritiden. 7. Antigene Gemeinsamkeiten zwischen HLA-Strukturen und Bakterien (Antigen-Mimikri). In: H. Deicher (Hrsg.): Pathomechanismen entzündlicher rheumatischer Erkrankungen bei Mensch und Tier. DFG, Sonderforschungsbereiche. VCH, Weinheim, S. 51-52
- Werry H. und H. Gerhards (1991): Möglichkeiten der und Indikationen zur chirurgischen Behandlung der equinen rezidierenden Uveitis (ERU). *Pferdeheilkunde* 7, 321-331
- Werry H. und H. Gerhards (1992): Zur operativen Therapie der equinen rezidierenden Uveitis. *Tierärztl. Prax.* 20, 178-186
- Whitcup S. M. (1997): The initiating stimuli for uveitis. *Eye* 11, 167-170
- Wiesner E. und R. Ribbeck (2000): Lexikon der Veterinärmedizin. Enke im Hippokrates Verlag, Stuttgart, 4. Aufl.
- Wildner G. und M. Diedrichs-Mohring (2003): Autoimmune Uveitis induced by molecular mimicry of peptid from rotavirus, bovine casein and retinal S-antigen. *Eur. J. Immunol.* 33, 2577-2587
- Williams R. D. (1971): Equine uveitis: A model system for the study of immunologically-mediated tissue injury. PhD Thesis, Purdue University, Lafayette, Ind.
- Williams R. D., R. L. Morte, M. J. Freeman und A. M. Lavignette (1971): Experimental chronic uveitis. Ophthalmic signs following equine leptospirosis. *Invest. Ophthalmol.* 10, 948-954
- Winterberg A. (1997): Langzeitergebnisse der Pars-plana-Vitrektomie bei equiner rezidierender Uveitis. *Vet. Med. Diss. Universität München*
- Winterberg A. und H. Gerhards (1997): Langzeitergebnisse der Pars-plana-Vitrektomie bei equiner rezidierender Uveitis. *Pferdeheilkunde* 13, 377-383
- Witmer R., J. Loehrer und E. Wiesmann (1953): Zur Ätiologie, Diagnose und Therapie der periodischen Augenentzündung (p. A.) des Pferdes. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 95, 419-439
- Witmer H. (1954): Periodic ophthalmia in horses. *Am. J. Ophthalmol.* 37, 243-253
- Witmer R. (1962): Serologie der Uveitis. *Ophthalmologica* 143, 357-362
- Witmer R. (1978): Clinical implications of aqueous humor studies in uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 86, 39-44
- Wollanke B. (2002): Die equine rezidierende Uveitis (ERU) als intraokulare Leptospirose. *Vet. Med. Habil. Universität München*
- Wollanke B., H. Gerhards, S. Brem, H. Kopp und P. Meyer (1998 a): Intraokulare und Serumantikörpertiter gegen Leptospiren bei 150 wegen equiner rezidierender Uveitis (ERU) vitrektomierten Pferden. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 111, 134-139
- Wollanke B., H. Gerhards, S. Brem, R. Gothe, E. Wolf, S. Herzog, H. Kopp und P. Meyer (1998 b): Studies on vitreous and serum samples from horses with equine recurrent uveitis (ERU): The role of *Leptospira*, *Borrelia burgdorferi*, Borna disease virus and *Toxoplasma* in the etiology of ERU. *Proc. 29th Annu. Meet. Am. Coll. Vet. Ophthalmol.*, Seattle, S. 31
- Wollanke B., B. Rohrbach und H. Gerhards (2001): Serum and vitreous humor antibodies to *Leptospira interrogans* from horses with recurrent uveitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 219, 795-800
- Zierhut M., R. Klein, P. Berg und H.-J. Thiel (1991): Zur Bedeutung der Autoimmunität bei verschiedenen Uveitisformen. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 198, 165-173
- Zierhut M., U. Wild, R. Roser, B. Wiggert, H.-J. Thiel und R. Stiemer (1999): Experimentelle Autoimmun-Uveitis. Charakterisierung der die Retina infiltrierenden Zellen. *Ophthalmologie* 96, 252-256
- Zwierzchowski J. (1967): Klinik und Therapie der Leptospiren der Haus- und Nutztiere. In: J. Kathe und H. Mochmann (Hrsg.): *Leptospiren und Leptospiren.* Teil I. Gustav Fischer Verlag, Jena, S. 79-137

PD Dr. B. Wollanke  
Pferdeabteilung der LMU München  
Veterinärstr. 13  
D-80539 München  
bwollanke@hotmail.com