

Evaluation der Antikörperdiagnostik aus der Human-Rheumatologie beim Pferd

Malte Harland¹, Lars-Christian Harland², Anja Schütte³, Cornelia Dähnrich⁴, Uwe Heidbrink³ und Milena Lipkowski⁴

Tierärztliche Klinik für Pferde Dres. Genn, Steinmann und Görgens, Mühlen¹, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Medizinische Klinik II, Lübeck², Tierärztliche Klinik für Pferde Dres. Lutz und Heidbrink, Aschheim³ und EUROIMMUN AG, Lübeck⁴

Zusammenfassung

Rheumatische Erkrankungen beim Pferd sind nahezu nicht beschrieben. Eine systematische Einordnung der Krankheitsbilder ist folglich nicht etabliert. Die vorliegende Studie befasst sich mit den Möglichkeiten in der Diagnostik der rheumatischen entzündlichen und der rheumatischen nicht-entzündlichen, degenerativen Form der Arthritiden. In der Humanmedizin wird in Bezug auf Diagnose, Prognose und Therapiewahl den spezifischen Serum Antikörpern eine wichtige Rolle zugeschrieben. Anti-CCP-Antikörper (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies), der Serum Autoantikörper Anti-Keratin, Antinukleäre Antikörper und Autoantikörper gegen zytoplasmatische Strukturen wurden bei 12 Pferden im Serum und der Synovia verschiedener Gelenke vergleichend untersucht. Die Ergebnisse sprechen dafür, die Forschung auf diesem Gebiet weiter voranzutreiben, um zukünftig bei Lahmheiten und anderen systemischen Erkrankungen mit bisher nicht eindeutiger Diagnose, eine weitere Diagnostik in Hinblick auf die vier pathogenetischen Gruppen der rheumatischen Erkrankungen durchführen zu können.

Schlüsselwörter: Rheuma, Immunvermittelte Arthritis, CCP, Keratin, Orthopädie

Determination of antibodies possibly associated with rheumatoid diseases in the horse

Rheumatoid diseases of the horse are rarely reported. Thus far, a systematic order of the diseases has not been established. This study describes the possible diagnostic methods of rheumatoid arthritis as well as its degenerative form. The literature on human rheumatology recognizes the important role of antibodies against cyclic citrullinated peptides (anti-CCP), of antikeratin-antibodies (AKA), anti-nuclear antibodies (ANA) and antibodies against cytoplasmatic structures in the diagnosis, prognosis and general therapeutic management of rheumatoid diseases. The concentration of these antibodies was determined in the serum as well as in the synovia of different joints in 12 horses. Although further research is necessary, the results of this study might be of value in the examination of horses with obscure lameness or systemic disease, which cannot be diagnosed properly.

Keywords: rheumatoid disease, immune-mediated arthritis, CCP, keratin, horse, orthopedics

Einleitung

Der Begriff Rheuma leitet sich von dem griechischen Wort rheumein (fließen, strömen) ab. In Deutschland befasst sich die Rheumatologie hauptsächlich mit den nicht-traumatischen Erkrankungen der Gelenke und den sie umgebenden Strukturen wie Gelenkkapseln, Bursen, Sehnen und Muskulatur. Hinzu kommen systemische entzündliche Erkrankungen des Bindegewebes (Kollagenosen) und der Gefäße (Vaskulitiden). Die isolierte Erkrankung von Muskeln (Myopathie) und Knochen (Osteopathie) wird in Deutschland nicht den rheumatischen Erkrankungen zugerechnet. Rheumatische Krankheitsbilder in der Humanmedizin umfassen sowohl akute, rasch zur Invalidität führende Erkrankungen, als auch leichte, chronisch verlaufende Erkrankungen mit guter Prognose. Rheumatische Erkrankungen machen etwa 20% aller Diagnosen in den westlichen Industrieländern aus und sind nach Kreislauf- und Atemwegserkrankungen die dritthäufigste Krankheitsgruppe in der Humanmedizin.

Die Rheumatologie in der Veterinärmedizin ist ein noch relativ unerforschtes Fachgebiet. In der Kleintiermedizin werden die immunvermittelten Arthropathien in zwei Kategorien eingeteilt: die erosiven und die nicht erosiven; abhängig davon, ob die pathologischen Veränderungen bis auf den Knochen reichen. Zu den erosiven immunvermittelten Arthropathien

zählen die Rheumatoide Arthritis und die Periostale Proliferative Polyarthritiden. Zur Gruppe der nichterosiven immunvermittelten Arthritiden gehört der Systemische Lupus erythematodes (SLE) (Bennett 2005). In der Humanmedizin setzt sich die Einteilung der rheumatischen Erkrankung in vier pathogenetische Gruppen durch (Braun 2000), wenn auch eine einheitliche Klassifikation bis heute nicht gelungen ist:

- Entzündlich-rheumatische Formen:
 - Entzündliche Arthritiden: rheumatoide Arthritis (RA, Synonym: chron. Polyarthritiden), Spondylarthritiden
 - Kollagenosen: Lupus erythematodes, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, Polymyositis
 - Primäre Vaskulitiden: Panarteriitis nodosa, Wegenersche Granulomatose, Polymyalgia rheumatica
- Nicht-entzündliche, degenerative Formen: Arthrosen
- Weichteil-rheumatische Formen: z.B. das Fibromyalgie-Syndrom
- Kristallarthropathien: z.B. Arthritis Urica (Gicht)

Bei der RA des Menschen wird bei genetisch disponierten Personen durch unbekannte Faktoren eine Autoimmunerkrankung mit entzündlicher Infiltration der Synovialis mit autoreaktiven T-Helferlymphozyten, B-Lymphozyten, Plasmazellen und dendritischen Zellen induziert (Harten 2005). Im Zentrum der immunologischen Reaktion steht die Interaktion von Lymphozyten

und Monozyten mit Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-6, TNF- α u.a.), Immunglobulinen und Autoantikörpern gegen das Fc-Fragment des IgG = Rheumafaktoren (RF). Als Rhagozyten bezeichnet man Granulozyten der Synovia, die Immunkomplexe aus IgG und Rheumafaktoren phagozytiert haben. Bei der Diagnostik helfen neben dem Nachweis von Knorpel- und Gelenkveränderungen vor allem die wenig invasiven Labordiagnostika: 1.) unspezifische Entzündungszeichen wie ein erhöhter CRP-Wert (C-reaktives Protein) und 2.) immunologische Befunde (Turesson et al. 2007) wie erhöhte Werte für a) RF, b) Antinukleäre Antikörper (ANA), sowie c) Keratin (Serre et al. 1996) und d) Anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies) (Schellekens et al. 1998) mit vergleichbarer Sensitivität wie RF, aber hoher Spezifität (> 95%). Anti-CCP als Biomarker bietet zusätzlich die Möglichkeit zwischen erosiver und nichterosiver RA zu unterscheiden und ist damit ein potentieller prognostischer Marker (Vasishtha 2002). Antinukleäre Antikörper sind eine heterogene Gruppe von Auto-Antikörpern gegen Zellkernstrukturen wie z.B. Kernmembran, Nucleoli, Histone, DNS und Zentromere.

Die Ätiologie der entzündlichen Systemerkrankungen des rheumatoiden Formenkreises ist selbst beim Menschen nicht vollständig geklärt. In der veterinärmedizinischen Fachliteratur finden sich auf dem Gebiet der Pferdemedizin nur vereinzelte Angaben hierzu. So ist die Bedeutung von Immunkomplexen und Kollagen typus-spezifischen Antikörpern im Serum und der Synovia bei Arthropathien des Pferdes und Fohlens beschrieben (Madison et al. 1988, Osborne et al. 1995). Hinzu kommt ein Bericht über einzelne Fälle von vermutlich autoimmun vermittelter Poly- beziehungsweise Oligosynovialitis im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild des Pemphigus foliaceus (McIlwraith 2006). Eine kürzlich veröffentlichte Studie untersucht Marker wie Substanz P und PGE2 der Synovialflüssigkeit jedoch nur im Zusammenhang mit Gelenkschmerzen (de Grauw et al. 2006). In der vorliegenden Studie wurde versucht, einige in der Humanmedizin neuerlich erfolgreich eingesetzte Labordiagnostika am lahmen Pferd zu evaluieren, um zukünftig entzündliche und nicht-entzündliche rheumatische Arthritiden von anderen Arthritiden zu unterscheiden und um weitere Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises diagnostizieren und erfolgreicher therapieren zu können.

Material und Methoden

Ausgewählt wurden 12 Warmblutpferde im Alter zwischen 5 und 17 Jahren, die zu einer Lahmheitsuntersuchung vorgestellt wurden. Den Pferden wurde jeweils eine Serumprobe, sowie Synoviaprobe aus bis zu drei Gelenken entnommen. Bei allen Pferden wurde das Gelenk, welches für die Synovientnahme selektiert wurde, in mindestens zwei Ebenen röntgenologisch dargestellt, adspektorisch sowie palpatorisch untersucht und sowohl eine Provokations-/ Beugeprobe (BP), als auch eine kurze Belastungsprobe auf hartem wie auf weichem Boden durchgeführt. Zur Verifizierung bei Lahmheiten wurden intraartikuläre Anästhesien mit Mepivacain (Mecain[®], DeltaSelect, Dreieich) nach erfolgter Synoviaprobeentnahme durchgeführt. Von den 12 Pferden (Tabelle 1) zeigten die Pferde 1 und 2 klinisch wie auch röntgenologisch ausschließlich Befunde im Bereich der Brustwirbelsäule (BWS, Kissing spines). Diese Pferde dienten als Kontrollgruppe mit Synoviaprobe aus dem Mediocarpal- beziehungsweise Tarsometatarsalgelenk (TMT). Pferd 3 zeigte eine vom Fesselgelenk ausgehende Grad 1/5 Lahmheit bei positiver diagnostischer Anästhesie desselben Gelenkes. Die Synoviaprobe wurde auf Grund eines röntgenologisch diagnostizierten Entthesiophyten im Mediocarpalgelenk derselben Gliedmaße entnommen. Die Pferde 4-7 zeigten eine Grad 3/5 bzw. 1/5 Lahmheit der untersuchten Hintergliedmaße. Bei Pferd 4 mit einseitigem und Pferd 5 mit beidseitigem osteolytischem, sowie Pferd 6 mit einseitigem und Pferd 7 mit beidseitigem proliferativem Spät wurden Synoviaprobe des jeweiligen TMT genommen. Die Pferde 8 und 9, Grad 1/5 lahm mit positiver Beugeprobe des Tarsus bei chronischer Tarsitis und deutlichem Erguss des Talocruralgelenkes ohne röntgenologische Befunde, waren ebenso in die Studie eingeschlossen wie die Pferde 10, Grad 2/5 lahm, mit OCD Läsion dorsal im geringgradig vermehrt gefüllten Fesselgelenk und 11, multiple OCD Läsionen mit vermehrter Füllung der Fesselgelenke vorne beidseits. Pferd 12, Grad 1/5 lahm, hatte eine OCD Läsion am mittleren Rollkamm der Tibia bei geringgradigem Gelenkerguss.

Das in einem Serumröhrchen entnommene Blut wurde zentrifugiert und das Serum und die Synovia hinsichtlich der Anti-CCP- und Anti-Keratinantikörper, sowie auf das Vorkommen weiterer Autoantikörper (ANA und Autoantikörper gegen zytoplasmatische Strukturen) untersucht. In der Synovia wurde zusätzlich die Anzahl der Leukozyten/ μ l bestimmt.

Die Anti-CCP-Antikörper wurden mittels ELISA (EUROIMMUN AG, Lübeck) detektiert. Es wurde kein Titer, sondern die absolute Antikörper-Konzentration ermittelt. Die Bestimmung des Serum Autoantikörpers Anti-Keratin (AKA) gegen die oberflächlichen Schichten des Stratum corneum, genauer das Protein Filaggrin, wurde mittels indirekter Immunfluoreszenz durchgeführt. Die Patientenproben wurden in den Verdünnungen 1:10, 1:100 und 1:320 (Serum) bzw. 1:10 und 1:32 (Synovialflüssigkeit) auf den Objektträgern mit Rattenösophagus-Gefrierschnitten getestet. Anhand der Fluoreszenzintensität wurde der Titer der Anti-Keratin-Ak ermittelt. ANA-Titer wurden mittels Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen als Substrat bestimmt (getestete Probenverdünnungen wie bei der Bestimmung von Anti-Keratin-Antikörpern).

Die Keratin-Titer ergaben in der kleinen Patientengruppe ein uneinheitliches Bild mit zum Teil deutlichen Titerunterschieden zwischen Serum und Synovia desselben Pferdes, sowie bei den Synoviae verschiedener Gelenke desselben Pferdes (Tabelle 1). Mittels des angewandten CCP-ELISA war es verfahrenstechnisch nicht validiert möglich, normale von möglichen pathologischen equinen Serum-/ Synoviaprobe zu differenzieren. Daher sind in Tabelle 1 hierzu keine Daten hinterlegt. Weitere Antikörper gegen Zellkernbestandteile und zytoplasmatische Strukturen wurden erfasst und sind ebenfalls in Tabelle 1 dargestellt.

Ergebnisse

Die Keratin-Titer ergaben in der kleinen Patientengruppe ein uneinheitliches Bild mit zum Teil deutlichen Titerunterschieden zwischen Serum und Synovia desselben Pferdes, sowie bei den Synoviae verschiedener Gelenke desselben Pferdes (Tabelle 1). Mittels des angewandten CCP-ELISA war es verfahrenstechnisch nicht validiert möglich, normale von möglichen pathologischen equinen Serum-/ Synoviaprobe zu differenzieren. Daher sind in Tabelle 1 hierzu keine Daten hinterlegt. Weitere Antikörper gegen Zellkernbestandteile und zytoplasmatische Strukturen wurden erfasst und sind ebenfalls in Tabelle 1 dargestellt.

Diskussion

Die Frage nach den Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises und deren systematischer Einordnung beim Pferd lässt sich nach wie vor nur vage beantworten, da zu wenig

Tab 1 Rheumatologisch relevante Laborparameter der untersuchten Patientengruppen.
Results of relevant rheumatologic laboratory parameters of the tested groups of horses.

| Pferd | Probe | Gelenk | Keratin-Titer | andere Ak-Titer | Leukozyten/ μ l | Lahmheit | BP | and. Befunde |
|-------|---------|------------------------|----------------|---------------------------------|---------------------|----------|-----|----------------|
| 1 | Serum | | negativ | keine | | | | |
| | Synovia | Mediocarpal | negativ | keine | 22 | 0/5 | - | BWS |
| 2 | Serum | | negativ | Kernmembran: 320 | | | | |
| | Synovia | Tarsometatarsal | negativ | keine | 158 | 0/5 | - | BWS |
| 3 | Serum | | 320 | zytoplasmatische AAK: > 1000 | | | | |
| | Synovia | Mediocarpal | 10 | zytoplasmatische AAK: 10 | 256 | (1/5) | (+) | anderes Gelenk |
| 4 | Serum | | 320 | keine | | | | |
| | Synovia | Tarsometatarsal | 32 | keine | 467 | 3/5 | + | osteolyt. Spat |
| 5 | Serum | | negativ | keine | | | | |
| | Synovia | Tarsometatarsal rechts | negativ | keine | 311 | 3/5 | + | osteolyt. Spat |
| | | Tarsometatarsal links | negativ | keine | 280 | 1/5 | + | osteolyt. Spat |
| 6 | Serum | | negativ | keine | | | | |
| | Synovia | Tarsometatarsal | negativ | keine | 323 | 3/5 | + | proliv. Spat |
| 7 | Serum | | 100 | ANA feingranulär: 320 | 488 | | | |
| | Synovia | Tarsometatarsal rechts | Grenzwertig 10 | ANA feingranulär: 32 | 411 | 3/5 | + | proliv. Spat |
| | | Tarsometatarsal links | Grenzwertig 10 | ANA feingranulär: 32 | 259 | 1/5 | + | proliv. Spat |
| 8 | Serum | | 100 | keine | | | | |
| | Synovia | Talocrural | 10 | keine | 99 | 1/5 | + | Tarsitis |
| 9 | Serum | | negativ | keine | | | | |
| | Synovia | Talocrural | negativ | keine | 163 | 1/5 | + | Tarsitis |
| 10 | Serum | | 320 | keine | | | | |
| | Synovia | Fessel vo. links | 10 | keine | 137 | 2/5 | + | OCD dors. |
| 11 | Serum | Fessel vo. links | 320 | keine | 351 | 1/5 | + | OCD dors. |
| | | Fessel vo. rechts | grenzwertig 10 | keine | 426 | 2/5 | + | OCD dors. |
| | Synovia | Fessel hi. rechts | negativ | keine | 402 | 0/5 | - | OCD plant. |
| 12 | Serum | | 320 | keine | | | | |
| | Synovia | Talocrural | 10 | keine | 481 | 1/5 | + | OCD |

wissenschaftlich gestützte Erkenntnisse vorliegen. Es gibt jedoch klinisch gestützte Vermutungen über das Vorkommen immunvermittelter arthritischer Erkrankungen beim Pferd durch Pemphigus foliaceus und SLE (McIlwraith 2002, McIlwraith 2006). Um die Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises zukünftig besser erforschen zu können, sollte das diagnostische Vorgehen schrittweise aus den Basisuntersuchungen, den bildgebenden Verfahren und der invasiven Diagnostik bestehen. Zu den Basisuntersuchungen zählen die Anamnese, die körperliche Untersuchung bestehend aus dem Status der Gelenke und der Muskulatur sowie dem Ganzkörperstatus und die technischen Untersuchungen wie die Bestimmung der Entzündungsaktivität und der Auto-Antikörper. Bei den bildgebenden Verfahren finden die Radiographie, die Knochenszintigraphie, die Gelenksonographie, CT, MRT und in Ausnahmefällen die Angiographie Anwendung. Dem Bereich der invasiven Diagnostik sind Biopsien und

Gelenkpunktionen zuzurechnen. Eine aktuelle Studie zur makrophagenspezifischen MRT-Bildgebung zeigt neue diagnostische Möglichkeiten auf (Simon et al. 2007). Im Rahmen der Basisuntersuchungen ist somit die Etablierung einer spezifischen technischen Diagnostik bei bestehender klinischer Verdachtsdiagnose von großer Bedeutung. Der in der Humanmedizin genutzte CCP-ELISA gibt Anlaß zur Hoffnung, bei weiterer Modifikation auch beim Pferd genutzt werden zu können. Hiermit würde ein bei der Entstehung des Krankheitsbildes der RA sehr früh positiver Indikator mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Verfügung stehen, wenn auch in der Humanmedizin die genetischen Risikofaktoren von Anti-CCP-positiven und Anti-CCP-negativen Patienten mit RA nicht vollständig geklärt sind (Verpoort et al. 2005).

Die Keratin-Titer von noch ungeklärter Sensitivität und möglicher Weise Spezifität unterscheiden sich mitunter von Gelenk

zu Gelenk desselben Pferdes. Der Keratin-Titer ist bei allen untersuchten Proben im Serum größer oder gleich dem der Synovia, aber niemals kleiner. Die relativ großen Unterschiede der Ak-Titer zwischen Serum und Gelenkflüssigkeit sind normal, weil unter normalen Bedingungen die Antikörper in Körperflüssigkeiten (Synovia, Liquor cerebrospinalis) anders als im Serum nicht vorliegen sollten. Serumproteine können jedoch zu einem gewissen Grad in andere Körperflüssigkeiten diffundieren bis sich ein Gleichgewicht gebildet hat. Unter bestimmten Umständen können Ak auch intrasynovial produziert werden. Um zwischen Diffusion und lokaler Ak-Produktion differenzieren zu können, müssen Serum-Synovialflüssigkeit-Paare untersucht werden. Es ist ausschlaggebend, wie sich dabei die Anteile von spezifischen Ak im Verhältnis zum Gesamt-IgG im Serum oder in der Synovia verhalten. Diese Diagnostik wird meistens mittels ELISA durchgeführt. Mit Immunfluoreszenz ist die Auswertung daher nur semiquantitativ und teilweise subjektiv. Man kann nicht eindeutig zwischen Diffusion und lokaler Ak-Produktion unterscheiden. Weil die Keratin-Titer in den untersuchten Synovialflüssigkeit-Proben in relativ konstantem Verhältnis zu den Serum-Titern stehen, ist zu vermuten, dass sie diffusionsbedingt sind. Es bedarf jedoch weiterer Studien, um die Bedeutung dieser Titer und deren diagnostische Relevanz beim Pferd zu klären. So lässt sich nicht beantworten, wie sich der Keratin-Titer eines Pferdes in einem vermeintlich gesunden Gelenk bei erhöhtem Serum-Titer und erhöhtem Titer im pathologisch veränderten Gelenk verhält. Der erhöhte Serum-Keratin-Titer bei den Pferden mit OCD lässt sich noch nicht erklären.

Die zusätzlich untersuchten Antikörper scheinen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Die Antinukleären Antikörper haben bei der RA des Menschen eine Häufigkeit von nur 40%, beim SLE hingegen 95%. Somit könnten die ANA bei der Diagnose vom Discoiden oder Systemischen Lupus erythematodes von Nutzen sein. Bei Titern von größer 1:160 ist von einer immunvermittelten Erkrankung auszugehen (Pascoe et al. 1999). Immunfluoreszenz mit HEp-2-Zellen als Substrat erlaubt in vielen Fällen jedoch keine genaue Bestimmung des Zielantigens, weil Autoantikörper gegen verschiedene Zellkernstrukturen dasselbe Fluoreszenzmuster ergeben (z.B. ANA homogen oder feingranulär), aber keine Kernstruktur beschreiben. Um die Zielantigene genauer zu bestimmen, müssten monospezifische ELISA oder Blot-Tests angewendet werden.

Dem durch eine Streptokokken-Pharyngitis bedingten rheumatischen Fieber des Menschen ist möglicher Weise die immunvermittelte Polyarthrit/Polytenosynovitis des Fohlens durch eine Infektion des Atmungsapparates durch Streptokokken und Rhodokokken ähnlich (Madison et al. 1988). Eine immunologische Ursache einer vorliegenden Arthritis bei chronischer Grunderkrankung als Folge von Immunkomplexen durch einen infektiösen Prozess ist nicht auszuschließen. Daher sollten die vier pathogenetischen Gruppen der rheumatischen Erkrankungen, die alle spezifischer Behandlung bedürfen und unterschiedliche Prognosen aufweisen, auch beim Pferd differentialdiagnostisch nicht völlig außer Acht gelassen werden. Eine Diagnostik in Speziallaboren ist möglich, was weitere Untersuchungen der Autoren zur Untergruppe der primären Vaskulitiden zeigen. Die durchgeführten Tests, für welche bei Abrechnung nach GOÄ je nach Test mit Laborkosten von etwa 30 Euro zu rechnen ist, sind jedoch auf Grund der divergierenden Resultate in der Routi-

nediagnostik noch nicht nutzbar. Die Erforschung rheumatischer Erkrankungen beim Pferd bedarf weiterer umfangreicher Studien.

Danksagung

Die Autoren danken allen beteiligten Mitarbeitern der Firma EUROIMMUN AG, Lübeck, sowie der Firma Synlab, Augsburg, für die wissenschaftliche Unterstützung und die Finanzierung des Projekts.

Literatur

- Bennett D. (2005): Immune-Mediated and Infective Arthritis. In: *Ettlinger S. J. und E. C. Feldmann* (eds). Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat. 6th edition. St. Louis: Saunders Elsevier, 1958-1965
- Braun M. (2000): Rheumatologie. In: *Renz-Polster H. und J. Braun* (eds). Basislehrbuch Innere-Medizin. 1. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag, 965-1017
- de Grauw J. C., C. H. van de Lest, R. van Weeren, H. Brommer und P. A. Brama (2006): Arthrogenic lameness of the fetlock: synovial fluid markers of inflammation and cartilage turnover in relation to clinical joint pain. *Equine Vet. J.* 38, 305-311
- Harten P. (2005): Rheumatologie. In: *Herold G.* (ed). Innere Medizin. Köln: 557-584
- Madison J. B. und W. K. Scarratt (1988): Immune-mediated polysynovitis in four foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 192, 1581-1584
- McIlwraith C. W. (2002): Immune-Mediated Joint Disease. In: *Stashak T. S.* (ed). Adam's Lameness in Horses. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 589-591
- McIlwraith C. W. (2006): Persönliche Mitteilung
- Osborne A. C., S. D. Carter, S. A. May und D. Bennett (1995): Anticollagen antibodies and immune complexes in equine joint diseases. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 45, 19-30
- Pascoe R. R. und D. C. Knottenbelt (1999): Diagnostic/ Investigative Tests. In: *Pascoe R. R. und D. C. Knottenbelt* (eds). Manual of Equine Dermatology. 1st edition. London: W. B. Saunders, 162-163
- Schellekens G., B. de Jong, F. van den Hoogen, L. van de Putte und W. van Venrooij (1998): Citrulline is an Essential Constituent of Antigenic Determinants Recognized by Rheumatoid Arthritis-specific Autoantibodies. *J. Clin. Invest.* 101, 273-281
- Serre G. und C. Vincent (1996): Filaggrin (Keratin) Autoantibodies. In: *Peter J. B. und Y. Shoenfeld* (eds). Autoantibodies. 1st edition. Amsterdam: Elsevier Science, 271-276
- Simon G. H., H. E. Daldrup-Link und E. J. Rummeny (2007): Makrophagenspezifische MRT-Bildgebung bei antigen-induzierten Arthritiden. *Radiologe* 47, 43-51
- Turesson C., L. T. Jacobsson, G. Sturfelt, E. L. Matteson, L. Mathsson und J. Ronnelid (2007): Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 66, 59-64
- Vasitha A. (2002): Diagnosing early-onset rheumatoid arthritis: The role of anti-CCP antibodies. *Am. Clin. Lab.* 21, 34-36
- Verpoort K. N., F. A. van Gaalen, A. H. van der Helm-van Mil, T. W. Huizinga, R. R. de Vries und R. E. Toes (2005): Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 52, 3058-3062

Dr. Malte Harland
Tierärztliche Klinik für Pferde Dres. Genn, Steinmann und Görgens
Münsterlandstraße 42
49439 Steinfeld – Mühlen
m.harland@gmx.de