

Enrofloxacin-Konzentrationen im Glaskörper und im Serum an equiner rezidivierender Uveitis (ERU) erkrankter Pferde nach wiederholter intravenöser Verabreichung

Michaela Popp, Hartmut Gerhards und Bettina Wollanke

Chirurgische Abteilung der Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians-Universität München

Zusammenfassung

Die equine rezidivierende Uveitis (ERU) ist durch akut auftretende, rezidivierende serofibrinöse, gelegentlich auch durch serohaemorrhagische Entzündungen der Uvea und deren Folgen gekennzeichnet. Die Therapie des akuten Stadiums der Uveitis bestand und besteht in der konservativen Behandlung im Wesentlichen mit Mydriatika und Antiphlogistika. Rezidive konnten durch Entfernung des Glaskörpers und Spülung des Glaskörperaums (Vitrektomie) mit hoher Erfolgsrate verhindert werden. In an typischer ERU erkrankten Augen konnten sehr häufig Leptospiren und/oder deren Antikörper nachgewiesen werden. Eine antibiotische Therapie bei akuter Uveitis, die sich bei vermuteter oder nachgewiesener Leptospirenätiologie anbieten würde, konnte sich bislang nicht etablieren, da damit Rezidive nicht verhindert werden konnten. Nachdem *Divers et al.* (2008) relativ hohe Enrofloxacin-Konzentrationen im Kammerwasser gesunder Pferdeaugen nach intravenösen Enrofloxacininjektionen festgestellt hatten, lag es nahe zu überprüfen, wie sich eine solche Behandlung auf die Anzüchtbarkeit von Leptospiren aus Glaskörperproben von an ERU erkrankten Pferdeaugen auswirkt. Des Weiteren wurden die Enrofloxacin-Konzentrationen in Glaskörper und Serum bestimmt, um daraus auf eine etwaige Therapiemöglichkeit bei ERU mit Enrofloxacin zu schließen. Fünfundzwanzig an ERU erkrankte Pferde erhielten mehrmals Enrofloxacin intravenös in einer Dosierung von 7,5 mg/kg Körpergewicht. Von dieser Gruppe wurden in Serum- und Glaskörperproben mittels ELISA die Enrofloxacin-Konzentrationen ermittelt. Diese wurden in Bezug zur Schädigung der Augen und zum bisherigen Verlauf der Erkrankung gesetzt. Weiter wurden Glaskörperproben mittels MAR und ELISA auf eine intraokulare Leptospireninfektion getestet und bei positivem Ergebnis das Leptospirenwachstum in den Glaskörperproben mittels Kultur untersucht. Proben von 35 an ERU erkrankten Pferden, die kein Enrofloxacin erhalten hatten, dienten als Kontrollgruppe und wurden nach vorangegangenen Nachweis einer Leptospireninfektion mittels MAR und ELISA ebenfalls kulturell untersucht. Leptospirenkulturversuche mit Glaskörperproben von mit Enrofloxacin behandelten Pferden verliefen in 30% der Proben positiv, und mit Glaskörperproben der unbehandelten Kontrollgruppe in 54% positiv. Somit ließ sich eine Tendenz zu einer geringeren Anzüchtbarkeit von Leptospiren aus den Proben der mit Enrofloxacin behandelten Pferdegruppe erkennen. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Der Mittelwert der Enrofloxacin-Konzentration lag in den Glaskörperproben bei 1,06 µg/ml (0,47–2,20 µg/ml). Im Serum wurde ein Mittelwert von 5,48 µg/ml (3,08–8,21 µg/ml) erreicht. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Enrofloxacin-Konzentrationen im Glaskörper bei Tieren mit zwei und weniger und Tieren mit mehr als zwei erlittenen Uveitisschüben festgestellt werden. Tendenziell nahmen die Enrofloxacin-Konzentrationen mit höherem Grad der Einlagerungen im Glaskörper zu. Die erzielten Enrofloxacin-Konzentrationen im Glaskörper und im Serum lagen deutlich über der in vitro bestimmten minimalen Hemmkonzentration (MIC) und der minimalen bakteriziden Konzentration (MBC) von Leptospiren. Der dennoch relativ große Anteil an positiven Leptospirenkulturen aus Proben behandelter Pferde (30%) könnte auf eine größere Unempfindlichkeit der Leptospiren im Auge gegenüber Enrofloxacin im Auge hinweisen oder bedeuten, dass die Leptospiren im Glaskörper nicht ausreichend mit dem Wirkstoff in Kontakt kommen. Die höheren Enrofloxacin-Konzentrationen in Augen mit mehreren Entzündungsschüben und Augen mit stärkeren entzündlichen Einlagerungen könnte durch eine stärkere Schädigung der Blut-Augen-Schranke verursacht sein. Es ist unter den Bedingungen des hier verwendeten Behandlungsschemas nicht davon auszugehen, dass eine systemische Enrofloxacinbehandlung als alleinige Therapie einer leptospirenbedingten ERU ausreicht, eine intraokulare Leptospireninfektion zu eliminieren und zur Rezidivfreiheit zu führen.

Schlüsselwörter: Enrofloxacin / equine rezidivierende Uveitis / Auge / Glaskörper / Vitrektomie / Pferd / Ophthalmologie

Enrofloxacin concentrations in the vitreous of horses with equine recurrent uveitis (ERU) after repeated intravenous administration

Equine recurrent uveitis (ERU) is hallmarked as a recurrent inflammation of the uvea with acute serofibrinous or serohaemorrhagic uveitic attacks and their sequelae. An acute uveitic attack has been and still is treated conservatively, with mydriatics and anti-inflammatories. Vitrectomy, performed in quiescent phases of the disease was successfully used to prevent recurrences of ERU. In vitreous and aqueous humour samples of equine eyes with typical recurrent uveitis, obtained during vitrectomy, leptospira spp. and/or specific antibodies to leptospira can be detected nearly regularly. Although antimicrobial therapy of leptospira-associated uveitis appears as a promising therapeutic option for this ailment (*Divers et al.* 2008), such a therapy has yet not been established. The objective of this study was therefore to examine the effects of repeated intravenous administration of enrofloxacin on positive culture results for leptospira spp. of vitreous samples of horses with typical ERU. Furthermore, enrofloxacin concentrations in vitreous humour and serum samples were analysed. Twenty-five horses diagnosed with typical ERU received repeated administrations of enrofloxacin in a dosage of 7.5 mg/kg body weight intravenously. In this group, serum and vitreous humour concentrations of enrofloxacin were determined by ELISA. Enrofloxacin concentrations in the vitreous were related to the severity of damage of the eyes and to the previous course of the disease. Additionally, the vitreous samples were subjected to MAR and ELISA testing for the presence of intra ocular infection with leptospira and, if positive, were cultured for leptospiral growth. Samples of 35 horses diagnosed with ERU, but not having received enrofloxacin, served as control group. Samples were cultured for leptospira only after positive testing for intraocular infection with leptospira spp. by MAR and ELISA. Cultures for leptospiral growth among horses receiving enrofloxacin were positive in 30% of vitreous humour samples, and in 54% of the untreated control group, the difference not being significant. Mean enrofloxacin concentration in the vitreous humour was 1.06 µg/ml (0.47–2.20 µg/ml). Mean serum enrofloxacin concentration was 5.48 µg/ml (3.08–8.21 µg/ml). There were significant differences in the enrofloxacin concentrations of hor-

ses that had suffered from ≤ 2 recurrent episodes of uveitis and horses that had suffered from >2 episodes of uveitis. There was a trend for higher enrofloxacin concentrations in eyes with numerous inflammatory products (vitreous floaters). The concentrations of enrofloxacin in serum and in vitreous humour were high above the minimal inhibitory concentration (MIC) and the minimal bactericidal concentration (MBC) for leptospira as determined by in-vitro studies. The relatively high proportion of positive leptospira cultures from horses treated with enrofloxacin may indicate that leptospira spp. in vitreous humour have an increased insensibility to intra ocular enrofloxacin, or that the bacteria do not sufficiently come into contact with the antibiotic. Increasing enrofloxacin concentrations in eyes that had experienced several inflammatory episodes, and in eyes with many inflammatory floaters in the vitreous chamber may be the result of a disruption of the blood-ocular barrier. With the therapeutic regimen used in this study systemic enrofloxacin administration is not suitable as a sole treatment for leptospira-associated ERU and may not prevent recurrences of inflammatory bouts.

Keywords: Enrofloxacin / equine recurrent uveitis / eye / vitreous / vitrectomy / horse / ophthalmology

Einleitung

Die weltweit häufigste, oft zur Erblindung führende und somit folgenschwerste Augenkrankheit der Pferde ist die equine rezidivierende Uveitis (ERU). *Braun* (1995) berichtet von Aufzeichnungen, in denen Symptome einer inneren Augenentzündung bei Pferden beschrieben werden, die aus dem Beginn unserer Zeitrechnung stammten. Die ERU tritt im Westen Deutschlands bei etwa 8% der Pferde auf (*Szemes* und *Gerhards* 2000). Glaskörperproben von an ERU erkrankten Pferden wiesen in der Mikroagglutinationsreaktion (MAR) in bis zu 90% Antikörper gegen Leptospiren auf, während mittels PCR in ca. 70% der Glaskörperproben von an ERU erkrankten Pferden Leptospiren-DNS nachgewiesen werden konnte (*Wollanke* 2002). Aus über 50% der Glaskörperproben von an ERU erkrankten Pferden konnten Leptospiren angezüchtet werden (*Wollanke* et al. 2001, *Wollanke* 2002, *Gerhards* und *Wollanke* 2005). Diese und ähnliche Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen Leptospirennachweisen und ERU sind kürzlich erneut publiziert worden (von *Borstel* et al. 2010, *Wiehen* 2012, *Kulbrock* et al. 2013), während im Glaskörper gesunder Augen regelmäßig kein Nachweis von Leptospiren und/oder deren Antikörper gelingt (*Gesell* 2004). *Verma* et al. (2012) fanden in Augenflüssigkeiten und im Serum uveitischer Pferde signifikant höhere Konzentrationen des Leptospirenproteins LurC als bei gesunden Pferden und schließen daraus auf eine pathogenetische Rolle des Proteins bei leptospirenbedingter Uveitis. Daher wird, obwohl einige Autoren von einer primär immunmedierten Erkrankung ausgingen (*Gilger* et al. 1999, *Deeg* et al. 2001) und entsprechende Autoantigene nachgewiesen wurden (*Deeg* et al. 2006), die typische ERU als Folge einer persistierenden intraokularen Leptospireninfektion mit nachfolgenden Immunreaktionen angesehen. Dabei dient die Infektion als Auslöser und zur Aufrechterhaltung der Entzündung (*Brem* et al. 1999, *Wollanke* 2002, *Wollanke* et al. 2004, *Gerhards* und *Wollanke* 2005, *Brandes* et al. 2007, *Loibl* 2009, *Verma* und *Stevenson* 2012, *Verma* et al. 2012).

Die Symptome und der Verlauf der ERU wurden von verschiedenen Autoren beschrieben und werden im Folgenden zusammenfassend dargelegt (*Zaharija* et al. 1960, *Rebhun* 1979, *Spiess* 1997, *Gerhards* und *Wollanke* 2001, *Wollanke* 2002, *Dwyer* und *Gilger* 2005). Symptome einer akuten Uveitis sind Schmerzhaftigkeit, ödematöse Lidschwellung mit vermehrter Wärme des Auges, Blepharospasmus, Epiphora, Photophobie, Rötung der Bindehäute, Rubeosis iridis, Hornhauttrübung und -vaskularisation, endotheliale Präzipitate, Ergüsse in die vordere Augenkammer (meist Fibrin, selten Blut oder Hypopyon), Miosis, Glaskörpertrübung und -einlagerungen, selten Rötung und Ödeme im Bereich der Disci ner-

vi optici. Die akute Phase dauert unbehandelt etwa 2–3 Wochen und geht in ein subakut-chronisches Stadium über, bei dem es immer wieder, oft aber in unregelmäßigen Abständen zu rezidivierenden Schüben kommen kann. Folgen dieser chronisch rezidivierenden Verläufe sind Bulbusatrophie bis hin zur Phthisis bulbi, chronische Keratitiden, hintere und vordere Synechien zwischen Iris und Linse, Irisresiduen auf der Linsenvorderfläche, Präzipitate auf der Linsenrückfläche, Linsentrübung bis hin zur Cataracta complicata, Linsenluxation oder -subluxation, Glaskörpertrübungen und -einlagerungen, Glaskörperverflüssigung, Netzhautablösung, chorioretinitische Narben (meist in Sehnervenscheibenumgebung) und in seltenen Fällen Sekundärglaukom.

Die konservative Therapie besteht in der Behandlung der akuten Entzündung, wobei die zwei Hauptziele die Schmerzreduktion und die Entzündungshemmung durch lokale und systemische antiinflammatorische Therapie sind. Mittel der Wahl sind Mydriatika (Atropin-Augensalbe oder -Augentropfen) und Antiphlogistika (Dexamethason-Augensalben, systemisch nicht-steroidale Antiphlogistika) (*Rebhun* 1979, *Gerhards* und *Wollanke* 2001, *Gilger* und *Michau* 2004). Eine solche Behandlung kann das Fortschreiten der Erkrankung und die häufig damit einhergehende Erblindung meist jedoch nicht aufhalten und dauerhaft verhindern (*Gerhards* und *Wollanke* 2001). Gute Erfolge wurden hingegen durch die operative Entfernung des Glaskörpers (Vitrektomie) und Spülung des Glaskörperaumes erzielt (*Werry* und *Gerhards* 1991, *Frühauf* et al. 1998, *Gerhards* et al. 2000, *Gerhards* und *Wollanke* 2005). Dadurch konnte auch das Auftreten weiterer Schübe gestoppt werden (*Winterberg* und *Gerhards* 1997, *Frühauf* et al. 1998, *Gerhards* und *Wollanke* 2001, *Wollanke* et al. 2004, *von Borstel* et al. 2005, *Gerhards* und *Wollanke* 2005).

Andere Autoren empfehlen eine Behandlung mit Immunsuppressiva wie Ciclosporin A (CsA) (*Gilger* et al. 1999, *Dwyer* und *Gilger* 2005), wobei durch suprachoroidale oder sklerale Implantation eines CsA-Arzneimittelträgers vor allem immunvermittelte Uveitiden bekämpft werden sollen (*Gilger* et al. 2000, 2006, 2010). Obwohl im Hinblick auf eine intraokulare Leptospireninfektion, die durch CsA nicht beeinflussbar ist, eine antibiotische Behandlung nahe liegen würde, gibt es nur wenige Studien über intraokulare Antibiotikakonzentrationen im Hinblick auf eine mögliche Therapie gegen Leptospiren. *Witmer* et al. (1953) fanden Ergebnisse einer Therapie mit Aureomycin in Form von subkonjunktivalen Injektionen und Injektionen in die vordere Augenkammer kombiniert mit lokaler Anwendung „ermutigend“. Allerdings traten starke Reaktionen auf die Injektionen in die vordere Augenkammer auf. *Dixon* und *Coppack* (2002) beobachteten eine

klinische Besserung bei an ERU erkrankten Pferden nach intravitrealen und subkonjunktivalen Injektionen von Ceftazidime. Gilger und Michau (2004) sahen eine Möglichkeit, den Uveitisschub bei Fällen einer vermuteten Leptospireninfektion mit einer vierwöchigen systemischen Behandlung mit Tetracyclin oder Doxzyklin zu mildern oder zu beseitigen. Gilmour et al. (2005) konnten nach oraler Gabe von Doxzyklin keine nennenswerten Wirkstoffkonzentrationen im Kammerwasser und Glaskörper von gesunden Augen nachweisen. Dies führten sie einerseits auf die geringe Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes und andererseits auf die Blut-Kammerwasser-Schranke zurück. Dwyer und Gilger (2005) warnen vor einer intravitrealen Injektion von Antibiotika (Gentamicin), solange Vor- und Nachteile einer solchen Therapie nicht durch Studien geklärt sind.

Enrofloxacin ist ein fettlösliches Fluorochinolon, das in der Tiermedizin häufig zum Einsatz kommt. Es verteilt sich nach systemischer Verabreichung rasch in alle Gewebe (Kaartinen et al. 1997, Frey und Löscher 2010, Papich et al. 2002). Enrofloxacin wird in der Leber durch Dealkylierung zu Ciprofloxacin, einem wirksamen Metaboliten umgewandelt (Frey und Löscher 2010). Sowohl die minimale Hemmkonzentration (minimal inhibitory concentration, MIC) als auch die minimale bakterientötende Konzentration (minimal bactericidal concentration, MBC) von Enrofloxacin gegen Leptospiren wird mit 0,05–0,39 µg/ml angegeben (Kim et al. 2006).

In den 1940er Jahren kamen erstmals Studien über die Blut-Augen-Schranke auf (Aamsler 1946). Cunha-Vaz (1979, 1997) beschrieb den Aufbau der Blut-Augen-Schranke folgendermaßen: Man kann zwei Teile der Blut-Augen-Schranke unterscheiden, die Blut-Kammerwasser-Schranke und die Blut-Retina-Schranke. Die Blut-Kammerwasser-Schranke besteht aus tight junction im Endothel iridaler Gefäße (endothelialer Teil) und dem pigmentierten Ziliarepithel (epithelialer Teil). Die Blut-Kammerwasser-Schranke reguliert vor allem den Austausch zwischen Blut und intraokularen Flüssigkeiten und befindet sich überwiegend im Ziliarkörper. In diesem Teil sind nach innen gerichtete Strömungen vom Blut in das Auge vorherrschend. Bei der zweiten Schranke, der Blut-Retina-Schranke, finden überwiegend nach außen gerichtete Strömungen von der Retina ins Blut statt. Die Blut-Retina-Schranke besteht aus tight junction der retinalen Gefäße und dem retinalen Pigmentepithel. Aufgabe dieser Schranke ist es, das Umfeld und die Homöostase der Retina und der Sehzellen aufrecht zu erhalten. Im Allgemeinen kommen Substanzen, die zuvor intravenös verabreicht wurden, im Glaskörper nur in minimalen Mengen an und treten eher durch die hintere Augenkammer oder die ziliare Zirkulation ein, als über die Blut-Retina-Schranke (Davson et al. 1949, Bleeker und Maas 1958). Bleeker und Maas (1958) untersuchten die Konzentrationen von verschiedenen Antibiotika im Auge und fanden heraus, dass die erreichten Konzentrationen in direktem Zusammenhang zu ihrem Öl-Wasser-Verteilungskoeffizienten stehen. Im Falle eines Traumas oder einer Entzündung können die Blut-Augen-Schranken unterbrochen werden und den Übertritt von Blutprodukten und Zellen in das Auge ermöglichen (Dwyer und Gilger 2005). Schleier, Trübungen und Zelleinlagerungen im Glaskörper und im Kammerwasser können als klinisch feststellbare Anzeichen einer Störung der Blut-Augen-Schranken während einer Erkrankung an ERU angesehen werden.

Material und Methoden

Das Untersuchungsgut umfasste Glaskörper- und Serumproben von an ERU erkrankten Pferden, die zur Vitrektomie im entzündungsfreien Intervall eingestellt wurden. Anlässlich der ophthalmologischen Eingangsuntersuchung wurden die Glaskörper hinsichtlich vorhandener Trübungen (diffus) und Einlagerungen nach einem einfachen subjektiven Bewertungsschema (keine = 0, geringgradig = 1, mittelgradig = 2, hochgradig = 3, höchstgradig = 4) eingeteilt. 25 an ERU erkrankte Pferde erhielten Enrofloxacin (Baytril® 10%, Firma Bayer) in einer Dosierung von 7,5 mg/kg einmal täglich intravenös. Die Pferde wurden mit einer drei- bis viermaligen Gabe von Enrofloxacin behandelt. Zwei Pferde wurden aufgrund besonders schwerer akuter Schübe sechsmalig mit Enrofloxacin behandelt. Die Verabreichung erfolgte mit einer Venenverweilkanüle in eine Vena jugularis externa. Das Medikament wurde aufgrund seiner venenreizenden Eigenschaften zur besseren Verträglichkeit zu gleichen Teilen mit Aqua ad injectabilia (Firma Braun) verdünnt und als intravenöse Kurzzeitinfusion über 2–3 min verabreicht. Intraoperativ wurden Glaskörperproben und Serumproben entnommen. Am Tag der Operation variierte die Zeit zwischen der Verabreichung des Wirkstoffes und der Probenahme aufgrund des nicht immer vorhersehbaren Ablaufes in einer Klinik. Proben von 35 an ERU erkrankten Pferden dienten als Kontrollgruppe. Die unverdünnten Glaskörperproben (3–5 ml) wurden zu Beginn der Operation entnommen. Ein Teil der jeweiligen Probe wurde zur anschließenden Kultivierung auf ein Transportmedium verimpft und zur Untersuchung an das Leptospirenlabor des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) verschickt. Ein anderer Teil der Glaskörperprobe sowie die Serumproben wurden zur späteren Bestimmung der Enrofloxacin-Konzentration abgefüllt und eingefroren. Durch Mikroagglutinationsreaktion (MAR) und Enzym linked immunosorbent assay (ELISA) wurden die Glaskörperproben auf eine intraokulare Leptospireninfektion getestet (LGL) und bei positivem Ergebnis das Leptospirenwachstum in den Glaskörperproben mittels Kultur untersucht. Auf eine zusätzliche Untersuchung der Proben mittels PCR auf Leptospiren-DNS wurde verzichtet, weil sich die Methode im Vergleich mit MAR und ELISA als weniger sensitiv erwiesen hat (Wollanke 2002, Loibl 2009). In den Serum- und Glaskörperproben der 25 Pferde, die Enrofloxacin erhalten haben, wurde mittels ELISA die Enrofloxacin-Konzentration ermittelt. Dazu wurde ein direkter kompetitiver ELISA, wie von Gärtner (2006) beschrieben, angewandt. Die Enrofloxacin-Konzentration wurde in Bezug auf die Schädigung der Augen, den bisherigen Verlauf der Erkrankung und das kulturelle Leptospirenwachstum gesetzt. Die Auswertung der Proben erfolgte mit Microsoft Excell und SPSS (Version 18). Die Daten wurden visuell auf Normalverteilung und mit nichtparametrischen Tests auf Unterschiede untersucht (Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test). Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ festgesetzt. Weitere Einzelheiten bei Popp (2011).

Ergebnisse

Die erkrankten Augen der Versuchs- und Kontrollgruppe wiesen bezüglich ihrer pathologischen Veränderungen keine signifikanten Unterschiede auf. Bei den Kulturversuchen mit intraokularen Proben aus den Augen der unbehandelten Kontroll-

gruppe konnte bei 15 von 33 Proben kein Wachstum festgestellt werden. Das entspricht 45,5 % der Proben (95% Konfidenzintervall: 29,8–61,0%). Von den behandelten Tieren stellte sich in der Kultur bei 16 von 23 intraokularen Proben innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 6 Wochen kein Wachstum von Leptospiren ein. Dies entspricht 69,6% der Proben (95% Konfidenzintervall: 49,1–84,4%). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p > 0,05$). Es ist jedoch eine Tendenz zu erkennen, dass die Leptospiren-Anzüchtungsversuche mit Proben der behandelten Tiere schlechter gelingen. Der Mittelwert der Enrofloxacin-Konzentration im Glaskörper der 23 untersuchten Proben der behandelten Tiere lag bei $1,06 \mu\text{g/ml}$ ($0,47\text{--}2,20 \mu\text{g/ml}$). Im Serum erreichte die Enrofloxacin-Konzentration einen Mittelwert von $5,48 \mu\text{g/ml}$ ($3,08\text{--}8,209 \mu\text{g/ml}$). Der Glaskörper-Serum-Quotient betrug $0,1938 \mu\text{g/ml}$ ($0,0761\text{--}0,5456 \mu\text{g/ml}$). 19,4% der Enrofloxacin-Serumkonzentration waren somit durchschnittlich im Glaskörper zu finden. Die häufigste prozentuale Verteilung der Enrofloxacin-Konzentration im Glaskörper lag bei 10–30 % der dazugehörigen Enrofloxacin-Konzentration im Serum. Die Enrofloxacin-Konzentration in den Glaskörperproben nahm mit größerem zeitlichem Abstand zur Gabe zu (Abb. 1). Die prozentuale

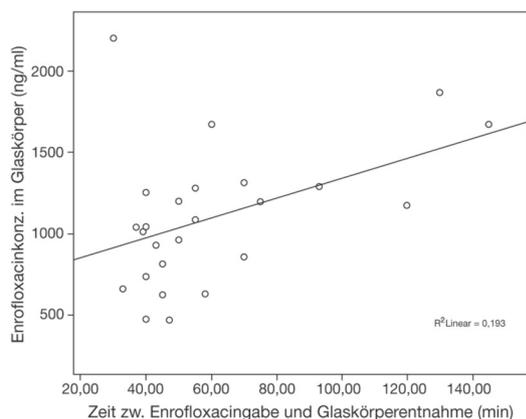


Abb. 1 Enrofloxacin-Konzentrationen (ng/ml) in Glaskörperflüssigkeiten in Bezug zum zeitlichen Abstand zur intravenösen Applikation von 7,5 mg Enrofloxacin/kg Körpergewicht
Enrofloxacin concentrations (ng/ml) in vitreous samples in relationship to the timely distance of intravenous application of 7.5 mg enrofloxacin/kg of body weight

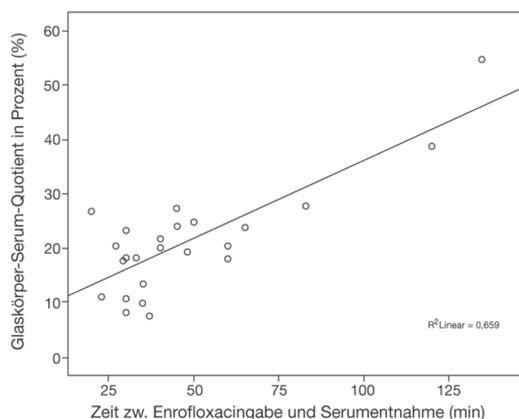


Abb. 2 Glaskörper-Serum-Quotient der Enrofloxacin-Konzentrationen in Prozent in Bezug zum zeitlichen Abstand zur intravenösen Applikation von 7,5 mg Enrofloxacin/kg Körpergewicht
Vitreous-serum ratio of enrofloxacin concentrations (%) in relationship to the timely distance of intravenous application of 7.5 mg enrofloxacin/kg of body weight

Glaskörperenrofloxacin-Konzentration stieg linear mit dem zeitlichen Abstand zwischen Gabe und Probennahme an (Abb. 2). Es konnte durch den Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied ($p = 0,048$) in der Enrofloxacin-Konzentration im Glaskörper bei Tieren mit zwei und weniger und Tieren mit mehr als zwei erlittenen Schüben festgestellt werden (Abb. 3). Der Mittelwert der Enrofloxacin-Konzentration im Glaskörper der Tiere mit zwei und weniger als zwei Schüben lag bei $0,81 \mu\text{g/ml}$. Bei den Tieren, die mehr als zwei Entzündungsschübe hatten, lag der Mittelwert bei $1,14 \mu\text{g/ml}$. Nach dem Mann-Whitney-Test konnte hingegen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,684$) in der Serumkonzentration zwischen Tieren mit mehr oder weniger als zwei ERU-Schüben festgestellt werden (Abb. 4). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Enrofloxacin-Konzentration im Glaskörper und dem Grad der entzündlichen Einlagerungen festgestellt werden, jedoch war eine Tendenz zu erkennen, bei der mit höherem Grad der Einlagerungen die Konzentration von Enrofloxacin im Glaskörper steigt ($p = 0,171$) (Abb. 5). Es konnte weder ein signifikanter Unterschied in der Enrofloxacin-Konzentration bei schwachen oder stärkeren Glaskörpertrübungen festgestellt werden, noch ließ sich eine Tendenz erkennen ($p = 0,083$).

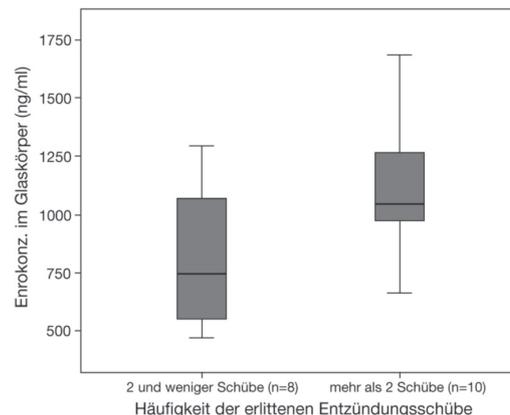


Abb. 3 Enrofloxacin-Konzentration (ng/ml) im Glaskörper bei Tieren mit 2 und weniger und mit mehr als 2 ERU-Entzündungsschüben
Enrofloxacin concentrations (ng/ml) in vitreous samples of equids which had suffered from 2 or less uveitic attacks and from equids which had suffered from more than 2 uveitic attacks

Diskussion

Die ermittelten Serum- und Glaskörperkonzentrationen entsprechen in etwa Ergebnissen früherer Studien. *Giguère* und *Bélangier* (1997) konnten eine Stunde nach oraler Enrofloxacin-Gabe bei zwei Pferden $5,5 \mu\text{g/ml}$ Enrofloxacin im Serum und $0,5$ und $1,7 \mu\text{g/ml}$ im Glaskörper messen. Sie gaben für Konzentrationen von Enrofloxacin in Gehirn, Linse, Glaskörper und Kammerwasser einen Wert von 10–20% der Serumkonzentration an. *Divers et al.* (2008) erreichten bei Untersuchungen an gesunden Pferden im Kammerwasser Enrofloxacin-Konzentrationen mit einem Mittelwert von $0,319 \mu\text{g/ml}$ nach drei Enrofloxacingaben. Nach einer weiteren Gabe und vorangegangener Parazentese konnten die Autoren $0,548 \mu\text{g/ml}$ Enrofloxacin im Kammerwasser nachweisen. Die Enrofloxacin-Konzentrationen entsprachen 6–11% der Serumkonzentration. In der vorliegenden Studie lag die häufigste prozentuale Verteilung der Enrofloxacin-Konzentration im Glaskörper bei 10–30% der Serumkonzentration, was

zum einen auf den divergierenden Abstand zwischen Medikamentengabe und Probenentnahme und zum anderen auf der unterschiedlichen Schädigung der Augen beruhen könnte. Bei Betrachtung des zeitlichen Abstandes zwischen Enrofloxacin-Gabe und Probenentnahme konnte bei größerem zeitlichem Abstand eine Zunahme des prozentualen Anteils der Enrofloxacinserumkonzentration im Glaskörper beobachtet werden. Es kann also davon ausgegangen werden, dass bei einem Großteil der schon relativ kurz nach Wirkstoffgabe gewonnenen Glaskörperproben die maximale Wirkstoffkonzentration noch nicht erreicht war. Es konnte ein signifikanter Unterschied ($p = 0,048$) in der Enrofloxacin-Konzentration im Glaskörper von Tieren mit zwei und weniger und von Tieren mit mehr als zwei abgelaufenen Entzündungsschüben festgestellt werden. Bei dem Vergleich des Grades der entzündlichen Einlagerungen ließ sich eine Tendenz beobachten, dass in Augen mit stärker ausgeprägten Einlagerungen höhere Enrofloxacin-Konzentrationen erreicht wurden. Es wäre denkbar, dass dies auf eine weiter fortgeschrittene Schädigung der Blut-Augen-Schranke zurückzuführen ist. Bereits *Halliwell* und *Hines* (1985) hatten bei an ERU erkrankten Pferden höhere Albuminwerte im Auge nachgewiesen, was sie mit einer Schä-

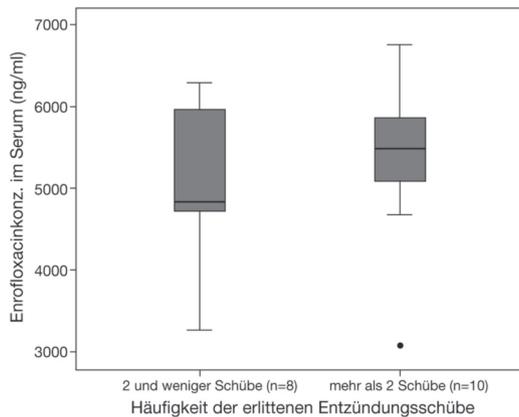


Abb. 4 Enrofloxacin-Konzentration (ng/ml) im Serum von Tieren mit 2 und weniger und mit mehr als 2 ERU-Entzündungsschüben
Enrofloxacin concentrations (ng/ml) in serum samples of equids which had suffered from 2 or less uveitic attacks and from equids which had suffered from more than 2 uveitic attacks

digung der Blut-Augen-Schranke durch Entzündungen begründeten. *Dernouchamps* und *Michiels* (1977) nahmen nach Untersuchungen bei Menschen mit unterschiedlichen Graden von Uveitis an, dass die Durchlässigkeit der Blut-Augen-Schranke proportional zum Schweregrad der Uveitis steigt. *Divers* et al. (2008) konnten nach einer Parazentese bei Pferdeaugen höhere intraokulare Wirkstoffkonzentrationen erreichen, was die Autoren ebenfalls mit einer Schädigung der Blut-Augen-Schranke durch die Punktion begründeten. *Alfaro* et al. (1996) wiesen in traumatisierten Augen von Kaninchen und Schweinen höhere Konzentrationen an Antibiotika, wie zum Beispiel Ciprofloxacin und Cefazolin, nach als in ungeschädigten Augen. *Öztürk* et al. (1999) konnten in traumatisierten Augen von Kaninchen höhere und länger anhaltende Konzentrationen von Ofloxacin (ein anderes Fluorochinolon), als in gesunden Augen nachweisen. Diese Beobachtung spricht dafür, dass die hier erreichten hohen Enrofloxacin-Konzentrationen in durch Entzündungen veränderten Augen auf eine Schädigung der Blut-Augen-Schranke zurückzuführen sind.

Auf andere Antibiotika, wie z.B. Gentamicin, scheinen Entzündungen einen entgegengesetzten Effekt zu haben. Bei Kaninchen wurden niedrigere Gentamicinkonzentrationen in entzündeten als in gesunden Augen festgestellt. Vermutlich ist dies auf unterschiedliche Ausscheidungs- und Transportwege zurückzuführen (*Kane* et al. 1981, *Barza* et al. 1993). Eine zunehmende Glaskörpertrübung konnte nicht mit erhöhten Wirkstoffkonzentrationen in Zusammenhang gebracht werden. Sie scheint hier nicht mit einer eventuellen Schädigung der Blut-Augen-Schranke in Verbindung zu stehen.

Bei dem Versuch, Leptospiren aus den intraokularen Proben anzuzüchten, ließ sich in dieser Studie eine Tendenz zu einer geringeren Anzuchtbarkeit bei mit Enrofloxacin behandelten als bei unbehandelten Pferden erkennen. Bei Proben aus behandelten Augen konnte bei 69,9% der Proben kein Leptospirenwachstum festgestellt werden, während bei den Kulturen aus der unbehandelten Kontrollgruppe ein geringerer Prozentsatz von 45,5% kein Leptospirenwachstum zeigte. Der Unterschied erreichte kein Signifikanzniveau. Die Enrofloxacin-Konzentrationen, die mit dem Behandlungsregime dieser Untersuchung im Glaskörper erreicht wurden, lagen mit einem Mittelwert von

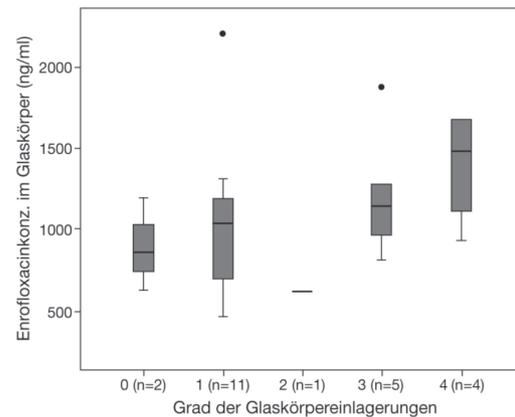


Abb. 5 Enrofloxacin-Konzentration (ng/ml) im Glaskörper bei Tieren mit unterschiedlichen Graden von entzündlichen Glaskörpereinlagerungen
Enrofloxacin concentrations (ng/ml) in vitreous samples of equids with different degrees of vitreous turbidity and floaters

1,06 µg/ml (0,47–2,20 µg/ml) deutlich über den angegebenen Werten der von *Kim* et al. (2006) angegebenen minimalen Hemmkonzentration und der minimalen bakteriziden Konzentration von Enrofloxacin gegen Leptospiren. Die in dieser Studie erreichten Enrofloxacin-Konzentrationen im Glaskörper sprechen für eine Schädigung der Blut-Augen-Schranke. Auch lässt sich daraus schließen, dass Enrofloxacin, wie auch vermutlich Ofloxacin, über den retinalen oder auch posterioren Weg aus dem Auge ausgeschieden wird (*Öztürk* et al. 1999). In durch Entzündungen geschädigten Augen wurden bei Antibiotika, die über den posterioren Weg eliminiert werden, längere Halbwertszeiten erreicht. Entzündungen haben hier einen doppelten Effekt und erhöhen zum einen die Durchlässigkeit der Blut-Augen-Schranke und verzögern zum anderen den Abtransport des Wirkstoffs aus dem Glaskörper. Dies führt zu höheren und länger anhaltenden Wirkstoffkonzentrationen in geschädigten Augen (*Ficker* et al. 1990, *Barza* et al. 1993, *Öztürk* et al. 1999). *Haines* et al. (2000) zweifelten an der Wirksamkeit einer ein- oder zweimaligen oralen Gabe von Enrofloxacin, um Bakterien mit einer MIC größer 0,25 µg/ml zu bekämpfen.

Kaartinen et al. (1997) hielten eine dreimalige Behandlung für ausreichend, um einen Steady-State der Wirkstoffkonzentration zu erreichen. In der vorliegenden Studie erhielt der Großteil der Tiere drei intravenöse Gaben Enrofloxacin. Die Proben mit positiven Kulturergebnissen stammten von Tieren, die vier intravenöse Gaben und einem Tier, das sechs intravenöse Gaben Enrofloxacin erhalten hatten. Bei diesen Proben lagen die Konzentrationen alle über der angegebenen MIC. Der Konzentrationsverlauf konnte in der vorliegenden Arbeit nicht weiter verfolgt werden. Jedoch könnten auch die niedrigeren Konzentrationen eine ausreichende Wirksamkeit besitzen, da Fluorochinolone in vitro einen langen postantibiotischen Effekt besitzen sollen. Es könnte daher eine effektive Wirkung vorhanden sein, ohne eine dauerhafte Aufrechterhaltung der MIC zu gewährleisten (Athamna et al. 2004). Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob sich die MIC in vivo gegebenenfalls von der in In vitro-Studien heraus gefundenen Konzentration unterscheidet, und ob Leptospiren im Auge über einen zusätzlichen Schutzmechanismus verfügen könnten.

Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurden Enrofloxacinkonzentrationen in Glaskörperproben von durch ERU geschädigten Augen nach mehrmaliger intravenöser Gabe von 7,5 mg/kg Körpergewicht Enrofloxacin nachgewiesen, die deutlich über der in vitro bestimmten MIC und der MBC von Leptospiren lagen. Im Glaskörper konnten Enrofloxacinkonzentrationen mit einem Mittelwert von 1,06 µg/ml erreicht werden. Ähnliche Werte konnten Giguère und Bélanger (1997) in einer Studie über Enrofloxacinanreicherung im Gewebe von Pferden im Glaskörper messen. Auch Divers et al. (2008) stellten in ihrer Studie über Enrofloxacin im gesunden Pferdeauge hohe Enrofloxacinkonzentrationen im Kammerwasser fest. Der noch relativ große Anteil an positiven Kulturergebnissen (30,1 %) der Proben aus Augen von behandelten Pferden wirft die Frage nach einer höheren Unempfindlichkeit gegenüber Enrofloxacin von Leptospiren im Auge als in In vitro-Studien auf. Bei einer höheren Anzahl von abgelaufenen Entzündungsschüben und Veränderungen im Augeninneren, wie entzündliche Einlagerungen, konnten höhere Enrofloxacinkonzentrationen im Glaskörper nachgewiesen werden, was vermutlich auf eine Schädigung der Blut-Augen-Schranke zurück zu führen ist. Dieses Ergebnis könnte auch bei der Behandlung von anderen infektiösen Endophthalmitiden von Vorteil sein. Fraglich ist weiterhin, ob eine Enrofloxacintherapie die Immunkomponente der ERU beeinflussen kann. Deeg et al. (2001) halten eine Immunreaktion auf okuläre Antigene für den Schlüssel der Aufrechterhaltung der Augenentzündungen. Auch andere Autoren sprechen einer abnormalen Immunantwort eine Rolle in der ERU zu (Parma et al. 1985, Romeike et al. 1998). Bei einer operativen Therapie mittels Vitrektomie wird zusätzlich zu den Leptospiren auch das strukturelle Gitterwerk des Glaskörpers entfernt, das von manchen Autoren als „Immunspeicher“ oder auch „immunologisches Gedächtnis der chronischen Uveitis“ bezeichnet wird (Klötli 1981, Werry und Honegger 1987). Dieser Effekt, der für die guten Therapieerfolge der Vitrektomie mit ausschlaggebend sein könnte, kann durch eine medikamentöse Therapie nicht erreicht werden.

Es wird vor einem Verlass auf eine alleinige Enrofloxacintherapie bei leptospirenbedingter ERU gewarnt, solange ein The-

rapieerfolg durch Langzeitstudien nicht belegt ist. Die Enrofloxacininfusionen wurden in dieser Studie gut vertragen. Es sollte bei einer Enrofloxacintherapie dennoch über eine mögliche orale Gabe nachgedacht werden. Haines et al. (2000) berichten von einer möglichen Bioverfügbarkeit von 80% nach einer oralen Enrofloxacingabe. Dabei wäre außerdem der instrumentelle Aufwand geringer und es könnte das Risiko einer möglichen Venenreizung umgangen werden.

Literatur

- Amsler M. (1946) L'épreuve clinique de la perméabilité de la barrière hémato-oculaire à la fluoresceine. Bull. Soc. Ophthalmol. Fr. 59, 304-310
- Alfaro D. V., Hudson S. J., Rafanan M. M., Moss S. T. und Levy S. D. (1996) The effect of trauma on the ocular penetration of intravenous ciprofloxacin. Am. J. Ophthalmol. 122, 678-683
- Athamna A., Athamna M., Medlej B., Bast D. J. und Rubinstein E. (2004) In vitro postantibiotic effect of fluoroquinolones, macrolides, betalactams, tetracyclines, vancomycin, clindamycin, linezolid, chloramphenicol, quinupristin/dalfopristin and rifampicin on *Bacillus anthracis*. J. Antimicrob. Chemother. 53, 609-615
- Barza M., Lynch E. und Baum J. L. (1993) Pharmacokinetics of newer cephalosporins after subconjunctival and vitreal injection in rabbits. Arch. Ophthalmol. 111, 121-125
- Bleeker G. M. und Maas E. H. (1958) Penetration of penicillin ester, into the tissues of the eye. Arch. Ophthalmol. 60, 1013-1020
- Brandes K., Wollanke B., Niedermaier G., Brem S. und Gerhards H. (2007) Recurrent Uveitis in Horses: Vitreal examinations with ultrastructural detection of leptospirosis. J. Vet. Med. 54, 270-275
- Braun D. (1995) Die Geschichte der Erforschung und Behandlung der „periodischen Augenentzündung“ des Pferdes im deutschsprachigen Raum von 1750-1950. Pferdeheilkunde 11, 43-49
- Brem S., Gerhards H., Wollanke B., Meyer P. und Kopp H. (1999) 35 Leptospirenisolationen aus Glaskörpern von 32 Pferden mit rezidivierender Uveitis (ERU). Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 112, 390-393
- Cunha-Vaz J. G. (1979) The blood-ocular barriers. Surv. Ophthalmol. 73, 279-296
- Cunha-Vaz J. G. (1997) The blood-ocular barriers: past, present, and future. Doc. Ophthalmol. 93, 147-157
- Davson H., Duke-Elder W. S., Maurice D. M., Ross E. J. und Woodin A. M. (1949) The penetration of some electrolytes and non-electrolytes into the aqueous humour and vitreous body of the cat. J. Physiol. 108, 203-217
- Deeg C. A. (2008) Ocular immunology in equine recurrent uveitis. Vet. Ophthalmol. 11, Supplement 1, 61-65
- Deeg C. A., Kaspers B., Gerhards H., Thurnau S. R., Wollanke B. und Wildner G. (2001) Immune response to retinal autoantigens and peptides in equine recurrent uveitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42, 393-398
- Dernouchamps J. P. und Michiels J. (1977) Molecular sieve properties of the blood-aqueous barrier in uveitis. Exp. Eye Res. 25, 25-31
- Divers T. J., Irby N. L., Mohammed H. O. und Schwark W. S. (2008) Ocular penetration of intravenously administered enrofloxacin in the horse. Equine Vet. J. 40, 167-170
- Dixon P. und Coppack R. (2002) Equine recurrent uveitis. Vet. Rec. 27, 556
- Dwyer A. und Gilger B. C. (2005) Equine recurrent uveitis. In: Gilger B.C.: Equine Ophthalmology. Elsevier Saunders, St. Louis, USA, S. 285-322
- Ficker L., Meredith T. A., Gardner S. und Wilson L. (1990) Cefazolin levels after intravitreal injection. Effects of inflammation and surgery. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 31, 3, 502-505
- Frey H. H. und Löscher W. (2010) Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. H.-H. Frey und W. Löscher (Hrsg.). Enke Verlag, Stuttgart. 3. Auflage, S. 456-460
- Frühauf B., Ohnesorge B., Deegen E. und Boevé M. (1998) Surgical management of equine recurrent uveitis with single port pars plana vitrectomy. Vet. Ophthalmol. 1, 137-151

- Gärtner A. (2006) Entwicklung und Charakterisierung von Enzymimmuntests für den Nachweis von Fluorochinolonen. Diss. Med. Vet. München
- Gerhards H., Wollanke B. und Brem S. (2000) Vitrectomy as a diagnostic and therapeutic approach for equine recurrent uveitis (ERU). Proc. Annual AAEP Convention, Albuquerque 1999, 45, 89-93
- Gerhards H. und Wollanke B. (2001) Uveitis bei Pferden – Diagnose und Therapie. *Pferdeheilkunde* 17, 319-329
- Gerhards H. und Wollanke B. (2005) Surgical treatment of equine recurrent uveitis: Trans-Pars-plana-vitrectomy in horses. in: Gilger, B.C.: *Equine Ophthalmology*. Elsevier Saunders, St. Louis, USA, S. 314-319
- Gesell S. (2004): Gibt es seine asymptomatische intraokulare Leptospireninfektion beim Pferd? Diss. Vet. Med. München
- Giguère S. und Bélanger M. (1997) Concentration of enrofloxacin in equine tissue after long term oral administration. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 20, 402-404
- Gilmour M. A., Clarke C. R., MacAllister C., Dedeo J. M., Caudell D. L., Morton R. J. und Pugh M. (2005) Ocular penetration of oral doxycycline in the horse. *Vet. Ophthalmol.* 8, 331-335
- Gilger B. C., Malok E., Cutter K. V., Stewart T., Horohov D. W. und Allen J. B. (1999) Characterization of T-lymphocytes in the anterior uvea of eyes with chronic equine recurrent uveitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 71, 17-28
- Gilger B. C., Malok E., Stewart T., Horohov D. W., Ashton P., Smith T., Jaffe G. J. und Allen J. B. (2000) Effect of an intravitreal cyclosporine implant on experimental uveitis in horses. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 76, 239-255
- Gilger B. C. und Michau T. M. (2004) Equine recurrent uveitis: new methods of management. *Vet. Clin. Equine Pract.* 20, 417-427
- Gilger B. C., Salmon J. H., Wilkie D. A., Cruysberg L. P. J., Kim J. Hayat M., Kim H., Kim S., Yuan P., Lee S. S., Harrington S. M., Murray P. R., Edelhauser H. F., Csaky K. G. und Robinson M. R. (2006) A novel bioerodible deep scleral lamellar cyclosporine implant for uveitis. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 47, 2596-2605
- Gilger B. C., Wilkie D. A., Clode A. B., McMullen R. J. Jr, Utter M. E., Komaromy A. M., Brooks D. E. und Salmon J. H. (2010) Long-term outcome after implantation of a suprachoroidal cyclosporine drug delivery device in horses with recurrent uveitis. *Vet. Ophthalmol.* 13, 294-300
- Haines G. R., Brown M. P., Gronwall R. R. und Merrit K. A. (2000) Serum concentrations and pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous and intragastric administration to mares. *Can. J. Vet. Res.* 64, 171-177
- Halliwel R. E. und Hines M. T. (1985) Studies on equine recurrent uveitis. I: Levels of immunoglobulin and albumin in the aqueous humour of horses with and without intraocular disease. *Curr. Eye Res.* 4, 1023-1031
- Kaartinen L., Panus S. und Pyörlälä S. (1997) Pharmacokinetics of enrofloxacin in horses after single intravenous and intramuscular administration. *Equine Vet. J.* 29, 378-381
- Kane A., Barza M. und Baum J. (1981) Intravitreal injections of gentamicin in rabbits. Effect of inflammation and pigmentation on half-life and ocular distribution. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 20, 593-597
- Kim D., Kordick D., Divers T. und Chang Y. F. (2006) In vitro susceptibilities of *Leptospira* spp. and *Borrelia burgdorferi* isolates to amoxicillin, ticimicosin and enrofloxacin. *J. Vet. Sci.* 7, 355-359
- Klöti R. (1981) Vitrektomie bei chronischer Uveitis und anderen entzündlichen Eintrübungen des Glaskörpers. *Ber. Zusammenkunft Dtsch. Ophthalm. Ges.* 78, 233-241
- Kulbrock M., von Borstel M., Rohn K., Distl O. und Ohnesorge B. (2013) Studie zu Häufigkeit und Schweregrad der Equinen Rezidivierenden Uveitis bei Warmblütern. *Pferdeheilkunde* 29, 27-36
- Loibl J. K. (2009) Immunologische und mikrobiologische Untersuchungen zur intraokular persistierenden Leptospireninfektion bei Pferden mit rezidivierender Uveitis. LMU München, Vetmed. Diss.
- Öztürk F., Kortunay S., Kurt E., Übeyt I., Ilker S. S., Basci N. E., Bozkurt A. und Kayaalp S. O. (1999) Ofloxacin levels after intravitreal injection. Effects of trauma und inflammation. *Ophthalmol. Res.* 31, 446-451
- Papich M. G., Camp S. D. V., Cole J. A. und Whitacre M. D. (2002) Pharmacokinetics and endometrial tissue concentrations of enrofloxacin and the metabolite ciprofloxacin after i.v. administration of enrofloxacin to mares. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 5, 343-350
- Parma A. E., Santisteban C. G., Villalba J. S. und Bowden R. A. (1985) Experimental demonstration of an antigenic relationship between *Leptospira* and equine cornea. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 10, 215-224
- Popp M. K. (2011) Enrofloxacin im Glaskörper an Equiner rezidivierender Uveitis erkrankter Pferde. Diss. Med. Vet. München
- Rebhun W. C. (1979) Diagnosis and treatment of equine uveitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 175, 803-808
- Romeike A., Brüggemann M. und Drommer W. (1998) Experimental Disease: Immunochemical studies in equine recurrent uveitis (ERU). *Vet. Pathol.* 35, 515-526
- Spiess B. M. (1997) Zur equinen rezidivierenden Uveitis (ERU). *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 139, 126-133
- Szemes P. A. und Gerhards H. (2000) Untersuchungen zur Prävalenz der equinen rezidivierenden Uveitis im Großraum Köln-Bonn. *Prakt Tierarzt* 81, 408-420
- Verma A. und Stevenson B. (2012) Leptospiral uveitis – There is more to it than meets the eye! *Zoonoses and Public Health, Special Issue: Proceedings of the International Conference on Emerging Zoonoses, 24–27 February 2011, Cancun, Mexico, Vol 59, 132–141, September 2012*
- Verma A., Matsunaga J., Artiushin, S., Pinne M., Houwers D. J., Haake, D. A., Stevenson B. und Timoney J. F. (2012) Antibodies to a novel leptospiral protein, LruC, in the eye fluids and sera of horses with Leptospira-associated uveitis. *Clin. Vaccine Immunol.* 19, 452-456
- von Borstel M., von Oppen T., Glitz F., Frühauf B., Deegen E., Boevé M. H. und Ohnesorge B. (2005) Langzeitergebnisse der Pars plana Vitrektomie (double port) bei Equiner Rezidivierender Uveitis. *Pferdeheilkunde* 21, 13-18
- von Borstel M., Oey L., Stutzberg-Minder K, Boevé und Ohnesorge B. (2010) Direkter und indirekter Nachweis von Leptospiren aus Glaskörperproben von Pferden mit ERU. *Pferdeheilkunde* 26, 219-225
- Werry H. und Honegger H. (1987) Pars-plana Vitrektomie bei chronischer Uveitis. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 191, 9-12
- Werry H. und Gerhards H. (1991) Möglichkeiten der und Indikationen zur chirurgischen Behandlung der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU). *Pferdeheilkunde* 7, 321-331
- Wiehen L. E. (2012) Retrospektive Untersuchung Vorkommen der Equinen rezidivierenden Uveitis – unter Berücksichtigung der Leptospireninfektion – an der LMU München von 1/2005 bis 7/2010. Diss. Med. Vet. München
- Winterberg A. und Gerhards H. (1997) Langzeitergebnisse der Pars-plana-Vitrektomie bei equiner rezidivierender Uveitis. *Pferdeheilkunde* 13, 377-383
- Witmer R., Löhner J. und Wiesmann E. (1953) Zur Ätiologie, Diagnose und Therapie der periodischen Augenentzündung (p.A.) des Pferdes. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 95, 419-439
- Wollanke B., Rohrbach B. W. und Gerhards H. (2001) Serum and vitreous humor antibody titers in and isolation of *Leptospira* interogens from horses with recurrent uveitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 219, 795-800
- Wollanke B. (2002) Die equine rezidivierende Uveitis. *Habil. Med. Vet. München*
- Wollanke B., Gerhards H., Brem S., Meyer P. und Kopp H. (2004) Ätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU): Autoimmunkrankheit oder intraokulare Leptospireninfektion? *Pferdeheilkunde* 4, 327-340
- Zaharija I., Marlot J., Cermak K., Andrasic N. und Sankovi F. (1960) Leptospirose und periodische Augenentzündung beim Pferd. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 102, 400-408

Prof. Dr. Hartmut Gerhards
 Universität München, Klinik für Pferde
 Veterinärstraße 13
 80539 München
 gerhards@lmu.de