

# Histologische Untersuchungen des Glaskörpers bei Pferden mit equiner rezidivierender Uveitis

Therese Roth<sup>1</sup>, Kristin Brandes<sup>2</sup>, Hartmut Gerhards<sup>1</sup>, Ellen Giving<sup>1</sup> und Bettina Wollanke<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chirurgische Abteilung der Klinik für Pferde der Ludwig Maximilians-Universität München

<sup>2</sup> Tierpathologie Augsburg

**Zusammenfassung:** Während eine intraokular persistierende Leptospireninfektion als Ätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU), soweit es sich um die typische klinische Form dieser Erkrankung handelt, bereits als gesichert gilt, sind die Pathomechanismen zwischen und während den Entzündungsschüben noch weitgehend ungeklärt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, sowohl von Pferden, bei denen Glaskörperveränderungen erkennbar waren, als auch von klinisch augengesunden Pferden Glaskörperproben aufzubereiten, um Informationen über Zellgehalt und Zellzusammensetzung zu erhalten. Dazu wurden 100 Glaskörperproben (aus 74 ERU-Augen, 9 Glaukom-Augen, 7 Augen mit Uveitis anderer Ursache und 10 gesunden Augen) untersucht. Das Glaskörpermaterial wurde für die histologische Untersuchung in Formalin fixiert und in Paraffinblöcken eingebettet. Für die zytologische Untersuchung wurde das Probenmaterial zytozentrifugiert. Die Beurteilung erfolgte unter dem Lichtmikroskop. Zelldichte und Zellzusammensetzung wurden in Beziehung gesetzt zum Grad der Glaskörpertrübung, dem Grad der Einlagerungen im Glaskörper und dem Abstand zum Beginn des letzten akuten Entzündungsschubes. Die Zelldichte im Glaskörper lag bei den an ERU erkrankten Augen signifikant höher als bei der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Pferde, die an Glaukom oder „sonstiger Uveitis“ (klinisch andere Uveitisform als ERU) erkrankt waren, zeigten eine deutlich geringere Zelldichte als ERU-Patienten. Mit steigender Glaskörpertrübung und steigenden Einlagerungen im Glaskörper stieg auch der Anteil der Patienten mit mittel- und hochgradiger Zelldichte deutlich an. Das Gesamt-Zellbild der intakten Zellen setzte sich zusammen aus Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen und vereinzelt neutrophilen Granulozyten. Daneben konnten große Mengen an degeneriertem Zellmaterial beobachtet werden. Bei Patienten mit hochgradigen Einlagerungen im Glaskörper dominierten Lymphozyten und Makrophagen das Zellbild. Es gab signifikante Unterschiede in der Verteilung der Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Lymphozyten befanden sich größtenteils in den flüssigen Anteilen des Glaskörpers ( $p < 0,006$ ), während die Plasmazellen und Makrophagen vermehrt in den Einlagerungen zu finden waren ( $p < 0,001$ ). Da in allen an ERU erkrankten Augen Antikörper (MAR und/oder ELISA) gegen Leptospiren oder Leptospiren-Nukleinsäuren (PCR) im Kammerwasser oder im Glaskörper nachgewiesen werden konnten, liegt der Schluss nahe, dass es sich bei der entzündlichen Reaktion im Glaskörper um ein infektionsbegleitendes immunologisches Geschehen handelt. Das Maximum der Zelldichte lag im Zeitraum zwischen Tag 8 und Tag 14 nach Beginn des akuten Schubes. Nach diesem Zeitraum fiel die Zelldichte wieder ab, blieb aber immer höher als die Zelldichte bei den augengesunden Pferden aus der Kontrollgruppe. Daraus folgt, dass die klinische Ruhephase keine immunologische Ruhephase darstellt.

**Schlüsselwörter:** Pferd / Auge / Equine rezidivierende Uveitis / Leukozyten / Glaskörper / Ophthalmologie

## Histological studies on the vitreous body of horses with Equine Recurrent Uveitis

Whereas the etiology of equine recurrent uveitis (ERU), concerning the typical clinical form of the disease, was found to be a persistent intraocular leptospiral infection, the pathomechanisms during and between the recurrent bouts of intraocular inflammation are still unknown. In the present study vitreous samples from eyes with different clinical findings (gathered by vitrectomy or puncture after euthanasia) were analyzed to obtain information about cellular content and distribution of the different cell types and to get some information about the intraocular processes. For this purpose, altogether 100 vitreous samples were taken from 74 eyes (68 horses) with ERU, 9 eyes (9 horses) with glaucoma, 7 eyes (7 horses) with non-ERU-uveitis (uveitis with other findings than typical ERU) and 10 eyes (7 horses) without any ocular disease (controls). For histological examination samples including vitreous floaters were formalin-fixed and paraffin-embedded. Additionally, samples of 13 eyes with ERU were prepared for cytological examination by cyto centrifugation after removing the vitreous flare. All samples were evaluated by light-microscopy. Both, cellular content (graduated in “no cells”, “low-grade cell content”, “moderate cell content” and “high-grade cell content”) and prevalence of different cell types were correlated with degree of diffuse opacity of the vitreous body, degree of vitreous floaters and time after last uveitis attack. Cellular content in the vitreous body was significantly increased in samples from ERU-eyes compared with controls ( $p < 0,001$ ). Samples of eyes with glaucoma and non-ERU-uveitis showed obviously a lower content of cells than samples of eyes with ERU. With increasing degree of opacity of the vitreous body and vitreous floaters an increasing number of horses with moderate and high-grade levels of cellular content in the vitreous body was found. By light microscopy lymphocytes, plasma cells, macrophages and sporadically granulocytes could be detected. Additionally, a large amount of degenerated cells was found. In samples of eyes with high degrees of vitreous floaters, high amounts of lymphocytes and macrophages were contained. Significant differences were seen in distribution of cells: high-grade levels of lymphocytes dominated the liquid part of the vitreous body ( $p < 0,006$ ), whereas high-grade levels of plasma cells and macrophages were seen in vitreous floaters ( $p < 0,001$ ). Because all ERU affected eyes had either a positive result in testing aqueous humor or vitreous body by PCR for leptospira interrogans and / or detectable antibodies in the intraocular samples (MAT and/or ELISA), these findings lead to the presumption of infection-associated immunological processes in the vitreous body. The highest degree of cell content was found between 8th and 14th day after beginning of the last acute inflammation attack. After this period, the cell concentration decreased, but never reached the low level of cell content of the controls. Thus, it can be concluded that the clinical quiescent intervals of ERU are no immunological quiescent intervals.

**Keywords:** horse / eye / equine recurrent uveitis / leukocytes / vitreous body / ophthalmology

**Citation:** Roth T., Brandes K., Gerhards H., Giving E., Wollanke B. (2014) Histologische Untersuchungen des Glaskörpers bei Pferden mit equiner rezidivierender Uveitis. Pferdeheilkunde 30, 512-520

**Korrespondenz:** Dr. Dr. habil. Bettina Wollanke, Universität München, Klinik für Pferde, Veterinärstraße 13, 80539 München, E-Mail: b.wollanke@lmu.de

## Einleitung

Die Equine rezidivierende Uveitis (ERU) ist eine folgenschwere Entzündung der Uvea beim Pferd. Sie ist die häufigste Augenerkrankung beim Pferd, tritt meist einseitig, bei etwa einem Drittel der betroffenen Pferde auch beidseitig, gleichzeitig oder zeitversetzt auf und führt nicht selten zur Erblindung der Pferde (*Spiess 1997, Kalsow und Dwyer 1998, Bartel 2004, Gerhards und Wollanke 2006, Wollanke und Gerhards 2009, Tóth und Hollerieder 2010, Gilger und Deeg 2011*).

Die typische ERU zeichnet sich aus durch rezidivierende Entzündungsschübe, gefolgt von Ruhephasen, in denen klinisch keine Anzeichen einer akuten inneren Augenentzündung zu sehen sind (*Gerhards und Wollanke 2006*). Im weiteren Verlauf nimmt der Schweregrad der Schübe zu, die Ruhephasen zwischen den Schüben werden immer kürzer und die Strukturen im inneren Auge werden irreversibel geschädigt (*Gerhards und Wollanke 2006, Tóth und Hollerieder 2010*). Mit einer Vitrektomie können zuverlässig weitere schmerzhafte Entzündungsschübe verhindert werden (*Werry und Gerhards 1991 und 1992, Winterberg 1997, Wollanke 2002, Gerhards und Wollanke 2005*). Dennoch ist die ERU nach wie vor die häufigste Ursache für eine Erblindung bei Pferden (*Abrams und Brooks 1990*).

*Wollanke et al. (2004)* gehen von einer intraokular persistierenden Leptospiren-Infektion als Ursache der ERU aus. Aus Glaskörperproben konnten mittels PCR in 71% der Proben Leptospiren-Antigenen sowie mittels MAR in 90% der Proben Antikörper gegen Leptospiren nachgewiesen werden. Ebenso gelang die kulturelle Anzucht von Leptospiren aus 53% der Glaskörperproben von Pferden, die an ERU erkrankt waren (*Wollanke et al. 2004*). Auch elektronenmikroskopisch konnten Leptospiren im Glaskörper erkrankter Pferde nachgewiesen werden (*Niedermaier 2002, Niedermaier et al. 2006, Brandes et al. 2007*). Die genaue Pathogenese und Pathomechanismen der intraokular persistierenden Leptospireninfektion sind jedoch weiterhin unklar, ebenso die Frage nach dem Auslöser der Rezidive (*Wollanke 2002*).

*Kalsow und Dwyer (1998)* sowie *Wollanke et al. (2004)* postulieren ursächlich einen infektiös-assoziierten, immunmedierten Entzündungsprozess. *Deeg et al. (2001)* dagegen gehen primär von einer Autoimmunerkrankung aus. Gestützt wird ihre Annahme durch den Nachweis von Proteinen wie CRALBP (cellular retinaldehyde-binding protein) und IRBP (interphotoreceptor-binding protein), die aus der Retina stammen und als Autoantigene eingestuft werden konnten. Nach Verabreichung der Autoantigene an Pferde, die vorberichtlich bereits schon mindestens einmal an Uveitis erkrankt waren, entwickelten diese Pferde nach der zweiten Injektion der Autoantigene eine einmalige Uveitis (*Deeg et al. 2002*).

In verschiedenen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass es im Rahmen eines akuten Entzündungsschubs zur Infiltration sowohl der Uvea als auch des Glaskörpers mit Entzündungszellen kommt. Die entzündlichen Infiltrate bestehen aus Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen, wobei die Lymphozyten, besonders CD4-positive Lymphozyten, das Zellbild dominieren (*Romeike et al. 1998, Kalsow und Dwyer 1998, Gilger et al. 1999, Deeg et al. 2001*).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Zelldichte und Zellbild von an ERU erkrankten Pferden zum einen zu den Befunden der klinischen Augenuntersuchung und zum anderen zum Krankheitsstadium in Beziehung zu setzen.

## Material und Methode

Für die vorliegende Arbeit wurden im Zeitraum von August 2011 bis März 2012 100 Augen von 91 Pferden untersucht. Anhand der klinischen Untersuchung wurden die Pferdeaugen jeweils in eine von folgenden 4 Gruppen eingeordnet:

- „ERU“: Augen, bei denen klinisch die typischen Veränderungen im Sinne der equinen rezidivierenden Uveitis feststellbar waren (74 Augen von 68 Pferden).
- „sonstige Uveitis“: Augen, bei denen die klinische Untersuchung Zweifel am Vorliegen einer typischen „ERU“ aufkommen ließ (z.B. V. a. phakogene Uveitis, traumatische Uveitis und andere) (7 Augen von 7 Pferden).
- „Glaukom“: Augen mit einem erhöhten intraokularen Druck ( $\geq 35$  mmHg) und weiteren Veränderungen wie Hornhauttrübungen, Linsenluxationen und Hydrophthalmus (9 Augen von 9 Pferden).
- „Kontrollgruppe“: Augen, die bei der klinischen Untersuchung keinen pathologischen Befund erkennen ließen. Aus diesen „gesunden“ Augen von Pferden, die aus anderen Gründen als einer Augenerkrankung euthanasiert werden mussten, wurden nach der Euthanasie intraokulare Proben entnommen (10 Augen von 7 Pferden).

Im Rahmen der Anamneseerhebung wurde festgestellt, wann den Besitzern aufgefallen war, dass die Pferde an einer Augenerkrankung litten und wie groß der Abstand zum letzten Entzündungsschub war. Die klinische Augenuntersuchung beinhaltete neben der Adspektion der Augenumgebung und der Augenlider die Untersuchung mit einer fokalen Lichtquelle, gegebenenfalls mit einer Kopfbandlupe, sowie die Untersuchung mit dem Ophthalmoskop und in Einzelfällen eine ultrasonographische Untersuchung. Bei Verdacht auf einen von der Norm abweichenden Augeninnendruck wurde mit einem Applanationstonometer der Augeninnendruck bestimmt. Bei allen Augen wurde der Grad der diffusen Glaskörpertrübung und der Grad der fädigen bis wolkigen Einlagerungen im Glaskörper bestimmt. Es wurde jeweils unterschieden zwischen keinen, geringgradigen, mittelgradigen und hochgradigen Veränderungen.

Die Diagnose „equine rezidivierende Uveitis“ wurde gestellt, wenn auf Grund des Vorberichts sicher von mindestens einem vorangegangenen entzündlichen Schub im Sinne einer „ERU“ ausgegangen werden konnte und neben Blepharospasmus, Epiphora, geröteten Konjunktiven und diffuser Hornhauttrübung ein oder mehrere der folgenden Symptome einer akuten oder chronischen Uveitis festgestellt werden konnten: Entzündungsprodukte in der vorderen Augenkammer ohne Hinweise auf ein Trauma, Miosis, hintere Synechien, sekundäre fokale oder vollständige Linsentrübung, vakuoläre Katarakt im Bereich der hinteren Linsenkapsel, Präzipitate auf der Linsenrückfläche, Entzündungsprodukte im Glaskörper (Einlagerungen im Glaskörper), Glaskörpertrübung, Netzhautfalten oder -ablösung, chorioretinale Narben oder Bulbusatrophie in Folge einer Uveitis.

Bei diesen Augen wurde zu therapeutischen Zwecken eine Pars plana-Vitrektomie durchgeführt (Werry und Gerhards, 1992, Gerhards und Wollanke 2005). Die Operation erfolgte nach Abklingen des akuten Entzündungsgeschehens. Die Vorbehandlung der Patienten erfolgte über einen Zeitraum von drei Tagen unmittelbar vor der OP. Es wurden zweimal täglich systemisch nicht-steroidale Antiphlogistika per os und lokal ein Mydriatikum sowie Kortikosteroide verabreicht. Im Rahmen der therapeutischen Pars plana-Vitrektomie wurde dann unverdünntes Glaskörpermaterial entnommen. Bei den augengesunden Pferden wurden unmittelbar nach der Euthanasie die Augen enukleiert und unter sterilen Kautelen die Proben entnommen.

Unmittelbar nach der Entnahme der Proben wurden diese sowohl für die Leptospirendiagnostik (MAR, ELISA und PCR) als auch für die histologische Untersuchung abgefüllt. Die für die Histologie bestimmten Proben wurden sofort in Formalin fixiert. Im Labor wurden sie dann nach Filtration und Entwässerung in Paraffinblöcken eingebettet. Daraus wurden dann 4 µm dicke Schnitte angefertigt, die mit einer Haematoxylin-Eosin-Färbung versehen und unter dem Lichtmikroskop beurteilt wurden. Bei 13 Proben wurde zusätzlich eine zytologische Untersuchung durchgeführt. Hierfür wurde das Probenmaterial jeweils unmittelbar nach der Entnahme aus dem Pferdeauge mit einer Zytocentrifuge direkt auf einen Objektträger zentrifugiert. Es folgte eine modifizierte Wright's Stain-Färbung und ebenfalls eine Beurteilung unter dem Lichtmikroskop.

Die Präparate wurden qualitativ und semiquantitativ ausgewertet. Es wurde unterschieden zwischen Präparaten, bei denen keine Zellen zu finden waren sowie Präparaten mit geringgradiger, mittelgradiger und hochgradiger Zelldichte. Bei der Beurteilung des Zellbildes wurden nur intakte Zellen, bei denen es sich um Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen oder neutrophile Granulozyten handelte, in die Auswertung miteinbezogen. Nicht mehr intakte Zellen, degenerierte oder aufgequollen erscheinende Zellen werden im Weiteren als „Detritus“ bezeichnet und gehen nicht in die Bewertung des Zellbildes mit ein.

Neben der deskriptiven Statistik wurden für den Vergleich der Zelldichte in unterschiedlichen Gruppen der U-Test nach Ratz, für den Vergleich der Zelldichte im zeitlichen Verlauf nach einem akuten Uveitisschub der exakte Test nach Fischer und für den Vergleich zwischen Histologie und Zytocentrifugat der T-Test für verbundene Stichproben verwendet.

## Ergebnisse

Alle intraokularen Proben aus den Augen der „ERU“-Gruppe wiesen Antikörper gegen Leptospiren und / oder ein positives PCR-Ergebnis auf. Bei den histologischen Präparaten konnte in fast allen Fällen das Kollagenfasengerüst des Glaskörpers erkannt werden. Zwischen und am Rand dieser faserartigen Strukturen waren die Zellen lokalisiert. In einigen Fällen waren sehr viele Zellen auf kleinstem Raum zu sehen, sodass die Differenzierung in diesen Bereichen nicht immer zweifelsfrei möglich war. Ein recht großer Teil des Zellmaterials bestand aus degenerierten Zellen („Detritus“). Bei diesem Material war es kaum möglich, den ehemaligen Zelltyp zu bestimmen. Soweit erkennbar handelte es sich um degene-

rierte Makrophagen, neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen. Unter den intakten Zellen konnten Lymphozyten, Plasmazellen, aktivierte, zum Teil binukleäre Makrophagen und in Ausnahmefällen einzelne gerade noch intakte neutrophile Granulozyten nachgewiesen werden.

Bei den zytologischen Präparaten konnten nur dann die faserartigen Strukturen des Kollagenfasengerüsts beobachtet werden, wenn wesentlich gallertiges Glaskörpermaterial auf dem Objektträger ausgestrichen worden war. Dabei lagen die Zellen dann so dicht beieinander, dass sie kaum differenziert werden konnten. Die Zelldichte war mittel- bis hochgradig. Es konnten vor allem Makrophagen, Lymphozyten und Detritus erkannt werden. Nach der Zytocentrifugation der Glaskörperproben lagen die Zellen nicht mehr so nah nebeneinander und konnten gut differenziert werden. Diese Ergebnisse liegen den weiteren Ausführungen und Überlegungen zur zytologischen Untersuchung zu Grunde.

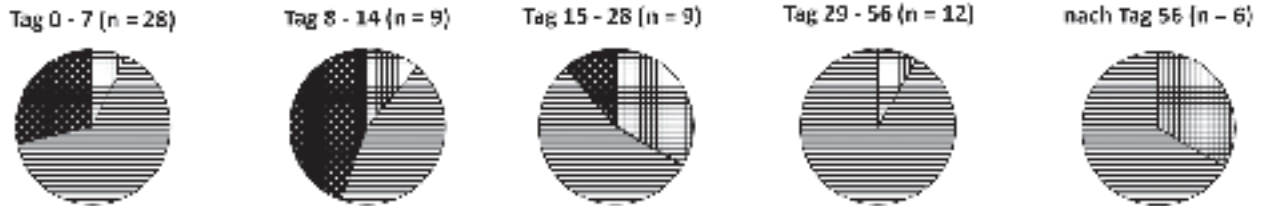
Die Zelldichte war bei Proben aus an ERU erkrankten Augen signifikant höher als bei den Proben der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Proben aus Augen, die an einem Glaukom oder einer „sonstigen Uveitis“ litten, zeigten eine deutlich geringere Zelldichte als die Proben aus ERU-Augen. In der histologischen Untersuchung stieg der Anteil an Proben mit hochgradiger Zelldichte mit steigendem Grad der diffusen Glaskörpertrübung. So wiesen 50% aller Proben aus Augen, bei denen anhand der klinischen Augenuntersuchung keine diffuse Glaskörpertrübung festgestellt werden konnte, keine Zellen im Glaskörper auf. Bei den restlichen 50% konnte eine gering- oder mittelgradige Zelldichte festgestellt werden. Eine hochgradige Zelldichte wies keine dieser Proben auf. Somit können sich also bereits Entzündungszellen im Glaskörper befinden, wenn dieser in der klinischen Augenuntersuchung klar erscheint. Glaskörperproben aus Augen mit hochgradiger diffuser Glaskörpertrübung wiesen in 62,5% auch eine hochgradige Zelldichte auf. Bei Proben aus allen Augen mit hochgradig diffuser Glaskörpertrübung konnten auch Zellen im Präparat nachgewiesen werden. Zwischen Proben aus Augen mit geringgradig und mittelgradig diffuser Glaskörpertrübung konnten nur geringfügige Unterschiede in der Zelldichte festgestellt werden. Mit steigendem Grad der Einlagerungen im Glaskörper steigt ebenso der Anteil der Zelldichte. So konnten bei 66% der Proben aus Augen, die bei der klinischen Augenuntersuchung keine Einlagerungen im Glaskörper aufwiesen, auch keine Zellen im Präparat festgestellt werden. Unter den Proben aus Augen mit hochgradigen Einlagerungen im Glaskörper wiesen 45% eine hochgradige Zelldichte auf. Diese Ergebnisse konnten in der zytologischen Untersuchung bestätigt werden.

Weiterhin wurde die Zelldichte im zeitlichen Verlauf ausgewertet (Abb. 1). Es konnte festgestellt werden, dass die Zelldichte besonders in den Proben stark erhöht war, die im Zeitraum zwischen Tag 8 bis 14 nach Beginn des akuten Schubes gewonnen wurden. Es war signifikant, dass in diesem Zeitraum der Anteil der Proben mit hochgradiger Zelldichte am größten ist ( $p < 0,046$ ). Somit kann man erkennen, dass die Zelldichte nach Beginn des akuten Entzündungsschubes ansteigt, im Zeitraum zwischen Tag 8 bis 14 das Maximum erreicht und danach wieder abfällt. Die Zelldichte im Glaskörper ist also dann am höchsten, wenn die akuten Symptome der ERU (unter Behandlung) bereits abklingen. Selbst im Zeitraum nach

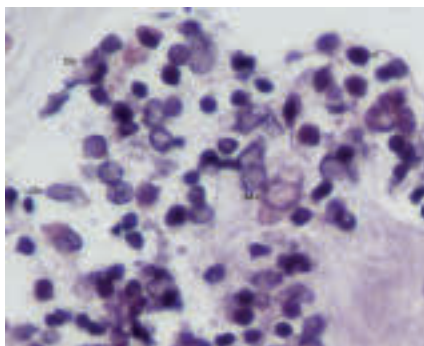
Tag 56 nach Beginn des akuten Schubes ist der Anteil an Proben, die eine gering- oder mittelgradige Zelldichte aufweisen etwa doppelt so groß wie bei den augengesunden Pferden. Man muss also davon ausgehen, dass es sich entweder um irreversible Veränderungen handelt oder dass weiterhin immunologische Prozesse im Glaskörper ablaufen.

Das Zellbild setzt sich zusammen aus Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen und ganz vereinzelt neutrophilen Granulozyten. Daneben konnte immer ein recht großer Anteil an Detritus beobachtet werden (Abb. 2–5). Dazu zählten Zellen, die keine intakte Zellwand aufwiesen oder aufgequollen

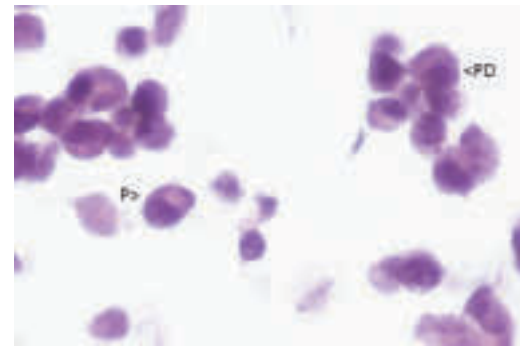
erschieden sowie Zelltrümmer oder einzelne Zellteile und einzelne Zellkerne und Zellteile ohne Zellkern. Neutrophile Granulozyten konnten nur in Einzelfällen beobachtet werden und waren selten intakt. Dies war zu erwarten, da sie im Rahmen der Entzündungsreaktion der Uvea als erstes rekrutiert und dann schnell durch große Mengen an Lymphozyten ersetzt werden (Gilger und Deeg 2001). Das Zellbild wurde dominiert von Lymphozyten. Bei hochgradig diffuser Glaskörpertrübung sowie bei hochgradigen Einlagerungen im Glaskörper dominierten Lymphozyten und Makrophagen, die teilweise aktiviert sowie binukleär vorlagen. Zum Teil beinhalteten sie phagozytiertes Material.



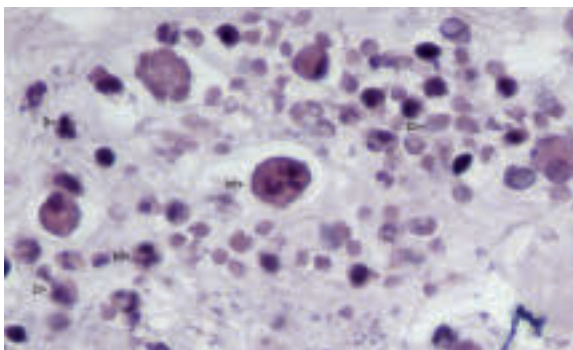
**Abb. 1** Zelldichte in insgesamt 64 in Paraffin eingebetteten Glaskörperproben aus an ERU erkrankten Augen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem letzten akuten Entzündungsschub entnommen worden waren (angegeben in Tagen nach Auftreten der Entzündung). (Kariert = keine Zellen, gestreift = geringgradige bis mittelgradige Zelldichte, gepunktet = hochgradige Zelldichte)  
*Cell content in altogether 64 paraffin-embedded vitreous samples from ERU eyes. Samples have been collected at different times after the last uveitis attack (days after beginning of acute inflammation). (squared = no cells, striped = low-grade to moderate cell content, spotted = high-grade cell content)*



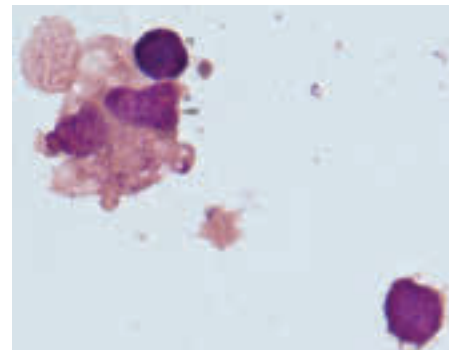
**Abb. 2** Makrophagen (M), Lymphozyten (L) und Detritus (D) im Glaskörper. (Histologie; HE-Färbung; 40fach vergrößert)  
*Macrophages (M), lymphocytes (L) and cell detritus (D) in the vitreous. (Histology after paraffin-embedding, HE-staining, 40× magnified)*



**Abb. 4** Plasmazellen (P), zum Teil in Degeneration (PD) im Glaskörper. (Histologie; HE-Färbung; 40fach vergrößert)  
*Plasma cells (P), some in degeneration (PD) in the vitreous. (Histology after paraffin-embedding, HE-staining, 40× magnified)*



**Abb. 3** Makrophagen mit Phagozytose (M; im Zentrum) und Detritus (D) im Glaskörper. (Histologie; He-Färbung; 40fach vergrößert)  
*Macrophages with phagocytosis (M; in the center) and detritus (D) in the vitreous. (Histology after paraffin-embedding, HE-staining, 40× magnified)*



**Abb. 5** Makrophage (M; binukleär, in Degeneration) und Lymphozyten (L) im Glaskörper. (Zytozentrifugation, modifizierte Wright Färbung; 100fach vergrößert) / *Macrophage (M; binuclear, in degeneration) and lymphocytes (L) in the vitreous. (cytozentrifugation, modified Wright's staining, 100× magnified)*



Weiterhin wurde festgestellt, dass der Anteil an Lymphozyten in der zytologischen Untersuchung signifikant höher war als in der histologischen Untersuchung ( $p < 0,006$ ). Der Anteil der Makrophagen und Plasmazellen war dagegen in der histologischen Untersuchung signifikant höher als in der zytologischen Untersuchung ( $p < 0,001$ ). Da für die Histologie gezielt die Einlagerungen aus den Glaskörperproben eingebettet wurden und in der Zytologie der flüssigere Anteil zur Untersuchung zentrifugiert wurde, kann man daraus folgern, dass sich in den Einlagerungen mehr Makrophagen und Plasmazellen befinden als in den flüssigeren Anteilen des Glaskörpers, in denen eher Lymphozyten zu finden sind.

## Diskussion

### *Klinisch gesunde Augen*

Im Glaskörpermaterial von Pferden, bei denen die klinische Augenuntersuchung keinen besonderen Befund ergab, konnte maximal eine geringgradige Zelldichte nachgewiesen werden. Bei dem in geringen Mengen vorhandenen Zellmaterial handelte es sich um vereinzelte Lymphozyten und einen etwas größeren Anteil an degenerierten Zellen (Detritus). Es konnten keine Makrophagen oder Hyalozyten beobachtet werden. Dies hängt mit der Probenentnahme zusammen: Es wurde wie zu Beginn der therapeutischen Vitrektomie bei an ERU erkrankten Augen die für die Untersuchung verwendete unverdünnte Probe entnommen. Die Hyalozyten befinden sich laut Literatur jedoch in der Peripherie des Glaskörpers, einer Schicht, die nur etwa 20 bis  $50\mu\text{m}$  von den umliegenden Strukturen entfernt ist.

Die vereinzelt vorhandenen Lymphozyten könnten die Theorie der Glaskörper-assoziierten abweichenden Immunantwort (vitreous chamber associated immunodeviation; Jiang und Streilein 1991 und 1994) unterstützen. In ca. 75% der Fälle konnten gar keine Zellen nachgewiesen werden. Diese Beobachtungen stimmen mit der Literatur überein: Niedermaier (2002) untersuchte elektronenmikroskopisch den Glaskörper von Pferden und konnte bei augengesunden Pferden nur Detritus finden. Sie schlussfolgert, dass der Zelluntergang ein physiologischer Prozess im Glaskörperraum ist. Deeg et al. (2001) fanden in Glaskörperproben von gesunden Pferden ebenfalls keine Entzündungszellen. Allerdings handelte es sich um verdünnte Glaskörperproben, die vor der Untersuchung filtriert wurden. Es wurde auch nicht das vom Filter zurückgehaltene Material untersucht, sondern nur der Teil der Probe, der den Filter passieren konnte.

### *Klinisch an ERU erkrankte Augen*

Die Proben der Patienten unterschieden sich zum großen Teil schon makroskopisch von den Proben der augengesunden Pferde: Neben einer geringeren Anzahl an Proben, die wie die der Kontrollgruppe makroskopisch klar und unauffällig waren, wiesen sie eine gering- bis hochgradige diffuse Trübung, bzw. Gelb-Färbung auf mit gering- bis hochgradigen fädigen bis wolkigen Einlagerungen darin.

Bei der histologischen Untersuchung dieser Einlagerungen konnte festgestellt werden, dass es sich hierbei um Konglome-

rate aus dicht aneinander liegenden Kollagenfibrillen, Entzündungszellen und amorphem Material handelte. Dieses amorphe Material besteht aus Amyloid (Giving, Dissertation in Vorbereitung). Im Vergleich mit augengesunden Kontrollen lagen die Kollagenfibrillen deutlich dichter sowohl in Bündeln als auch in netzartiger Anordnung vor. Die Entzündungszellen befanden sich zwischen den einzelnen Fibrillen und am Rand der Konglomerate. In seltenen Fällen kamen sie auch weit außerhalb der Konglomerate vor. Dies ist eine Folge der Probenbehandlung vor dem Einbetten, bei der das Material filtriert wurde, um das flüssige Fixans zu entfernen. Bei den Zellen handelte es sich um Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen, wobei die Lymphozyten die dominierende Zellpopulation darstellten. Neben dieser entzündlichen Infiltration des Glaskörpers konnte immer auch ein mehr oder weniger großer Teil an nekrotischem Zellmaterial, Detritus, beobachtet werden. Niedermaier (2002) fand im Glaskörper von an ERU erkrankten Pferden ebenfalls verschiedene mononukleäre Entzündungszellen und verdichtete Glaskörperfibrillen vor.

Auch Deeg et al. (2001) untersuchten Glaskörpermaterial von an ERU erkrankten Pferden. Die Proben wurden ebenso in der Chirurgischen Abteilung der Klinik für Pferde der LMU München im Rahmen einer therapeutischen Vitrektomie gewonnen. Alle Patienten waren identisch lokal und systemisch antiphlogistisch vorbehandelt worden. Die stark verdünnten Glaskörperproben wurden filtriert, zentrifugiert und mittels Durchflusszytometrie analysiert. Das vom Filter zurückgehaltene Material wurde verworfen. Somit ist ein Vergleich der Ergebnisse von Deeg et al. (2001) mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nur bedingt möglich: es können nur die Ergebnisse aus der Zytozentrifugation (flüssige Anteile des Glaskörpers) dazu herangezogen werden. Es besteht insofern eine Übereinstimmung, als dass Lymphozyten das Zellbild dominierten.

Deeg et al. (2001) unterschieden drei Gruppen mit unterschiedlicher Zusammensetzung von Lymphozyten und Granulozyten. Des Weiteren differenzierten sie die Lymphozyten in  $\text{CD4}^+$ -Lymphozyten,  $\text{CD8}^+$ -Lymphozyten und B-Zellen und ermittelten eine durchschnittliche Gesamt-Zellzahl von  $6,4 \times 10^6$  pro Probe mit einer starken Schwankung von  $\pm 2,4 \times 10^6$ . Die Einteilung der Gruppen wurde ausschließlich auf Grund des untersuchten Zellbildes getroffen, ohne das klinische Bild zu berücksichtigen. Des Weiteren ist die Zellzahl kritisch zu beurteilen, da es sich einerseits um 10-fach verdünnte Proben handelte und andererseits ein Teil des Glaskörpers bei Operationsbeginn zur Leptospiendiagnostik mittels MAR, ELISA und PCR als unverdünnte Glaskörperprobe vorher abgenommen worden war.

In der vorliegenden Arbeit lag der Fokus darauf, die Befunde, die bei der klinischen Augenuntersuchung erhoben worden waren, mit der Zelldichte und dem Zellbild zu korrelieren. Zudem sollte das Krankheitsstadium berücksichtigt werden. Es konnte festgestellt werden, dass zwischen Augen mit gering- und mittelgradigen Veränderungen des Glaskörpers kaum Unterschiede in der Zelldichte bestehen. Bei 25% der Augen, bei denen klinisch keine diffuse Glaskörpertrübung zu erkennen war, wurde eine mittelgradige Zelldichte im Glaskörper festgestellt. Bei Glaskörperproben aus Augen ohne Einlagerungen im Glaskörper war dies nur in 7% der Fälle. In

Folge dessen findet man im Rahmen einer ERU auch dann in geringer Menge Entzündungszellen diffus im Glaskörper verteilt, wenn dieser in der klinischen Augenuntersuchung noch klar und unauffällig erscheint.

#### *Zelldichte im Glaskörper bei verschiedenen klinischen Befunden*

In 63% der Glaskörperproben aus Augen mit klinisch hochgradig diffuser Glaskörpertrübung war eine hochgradige Zelldichte vorhanden. Unter den Proben aus Augen mit hochgradigen Einlagerungen im Glaskörper war dies bei 45% der Fälle. Demnach verteilen sich mehr Entzündungszellen diffus im Glaskörperraum, als sich in den Einlagerungen befinden. In der zytologischen Untersuchung bestätigten sich diese Befunde: Bei den Proben aus Augen ohne Einlagerungen im Glaskörper konnten keine Zellen nachgewiesen werden. Bei den Proben aus Augen ohne diffuse Glaskörpertrübung konnte in 60% der Fälle eine geringgradige Zelldichte festgestellt werden. In allen Fällen handelte es sich ausschließlich um Lymphozyten. Auch in der histologischen Untersuchung stellten die Lymphozyten in den meisten Fällen durchschnittlich die größte Zellpopulation dar. In Glaskörperproben aus Augen mit mittelgradigen Glaskörpereinlagerungen waren etwas weniger Lymphozyten und Plasmazellen vorhanden als in Proben aus Augen mit hochgradigen Einlagerungen im Glaskörper. Hingegen enthielten die Glaskörperproben aus Augen mit hochgradigen Einlagerungen deutlich mehr Makrophagen und zwar ähnlich viele wie Lymphozyten. In Glaskörperproben aus Augen mit hochgradigen Glaskörpereinlagerungen dominieren somit Lymphozyten und Makrophagen das Zellbild als Ausdruck eines chronischen Entzündungsgeschehens.

#### *Detritus*

Neben den intakten und eindeutig klassifizierbaren Zellen (Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen) konnten große Mengen an degenerierten Zellen (Detritus) gefunden werden. Da das Probenmaterial nach der Entnahme zügig (innerhalb von 15 Minuten) bearbeitet wurde, ist davon auszugehen, dass die Degeneration der Zellen bereits in vivo stattgefunden hat. Bei der Zuordnung der Herkunft ließen sich neben den oben genannten Zelltypen vereinzelt stark degenerierte neutrophile Granulozyten finden. Im Rahmen des Entzündungsgeschehens, das sich in der Uvea abspielt und zu einer veränderten Gefäßpermeabilität führt, wandern die Entzündungszellen in den Glaskörper ein (Brandes et al. 2007). Neutrophile Granulozyten werden zuerst rekrutiert und dann schnell von Lymphozyten ersetzt (Gilger und Deeg 2011). Da die neutrophilen Granulozyten eine Lebenszeit von nur 1 bis 4 Tagen im Gewebe aufweisen (Ackermann 2009) und die Proben frühestens am fünften Tag nach Beginn des akuten Schubs entnommen wurden, ist die Abwesenheit von intakten neutrophilen Granulozyten und das Vorliegen in geringen Mengen in degenerierter Form ein zu erwartender Befund. Neutrophile Granulozyten sind primär darauf ausgerichtet, Fremdmaterial sowie Mikroorganismen wie Bakterien, Pilze oder Viren, zu eliminieren (Ackermann 2009). Ihre ehemalige Anwesenheit spricht somit für eine infektiöse Ursache der ERU. Um eine sichere Aussage über

Menge und die Dynamik der verschiedenen Zelltypen sowie eine genauere Differenzierung des Detritus im Glaskörper von an ERU erkrankten Pferden treffen zu können, wäre an eine weiterführende immunhistochemische Untersuchung zu denken.

#### *Veränderungen der Zelldichte nach einer Uveitis*

Bei Betrachtung der Zelldichte im zeitlichen Verlauf nach Beginn des akuten Schubes konnte festgestellt werden, dass das Maximum der Zelldichte im Zeitraum zwischen Tag 8 und Tag 14 erreicht wurde. Dies lässt vermuten, dass die Veränderungen im Glaskörper zeitversetzt nach dem hochakuten, schmerzhaften Entzündungsgeschehen im Bereich der Uvea einsetzen. Nach diesem Zeitraum nimmt die Zelldichte stetig ab, erreicht aber nicht den Wert der augengesunden Pferde. Selbst acht Wochen nach Beginn des akuten Schubes konnte noch bei 67% der Pferde eine gering- bis mittelgradige Zelldichte festgestellt werden. Bei den augengesunden Pferden in der Kontrollgruppe konnte nur bei 30% eine geringgradige Zelldichte beobachtet werden, bei den restlichen 70% waren keine Zellen zu finden. Diese Befunde können dahingehend interpretiert werden, dass die ERU dauerhaft ein subakutes Entzündungsgeschehen unterhält. Es wäre denkbar, dass das Geschehen nun von T-Suppressor-Zellen kontrolliert wird, was klinisch als Ruhephase interpretiert wird, obwohl immer noch Immunreaktionen ablaufen. Der Anteil an Detritus bleibt bis Tag 56 recht konstant und sinkt dann auf etwa die Hälfte, was als Übergang vom subakuten Entzündungsgeschehen zu dauerhaften, nicht reversiblen Veränderungen angesehen werden kann.

#### *Zellarten und Immunreaktionen*

Gilger et al. (1999) untersuchten histopathologisch Augen von Pferden, die an einer chronischen ERU erkrankt waren. Auf Grund der entzündlichen Infiltration von Iris und Ziliarkörper sowie den vorhandenen Zytokinen gingen die Autoren von einer Th1-Antwort (T-Helfer-1-Zellen) aus. Diese Th1-Zellen wirken pro-inflammatorisch, steigern die Effizienz der phagozytierenden Zellen und der zytotoxischen Zellen. Sie reagieren auf intrazelluläre Antigene wie Viren oder phagozytierte Bakterien. Die Autoren konnten einen solchen Auslöser der Reaktion nicht finden und gingen von einer immunmedierten Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ gegenüber Autoantigenen der Uvea aus. Da in der vorliegenden Untersuchung vergleichbare Anteile an Lymphozyten beobachtet werden konnten und die nachgewiesenen Leptospiren-Antigene bzw. -Antikörper die Rolle des Agens einnehmen können, kann es sich um ein infektiös-assoziiertes immunologisches Geschehen handeln. Diese These wird auch von Hewicker-Trautwein und Beineke (2011) unterstützt, die davon ausgehen, dass die Autoimmunreaktionen durch molekulares Mimikry im Rahmen einer intraokularen Leptospiren-Infektion ausgelöst werden. Dafür spricht auch die Tatsache, dass nach einer Vitrektomie, bei der sowohl Leptospiren als auch Entzündungsprodukte und veränderter Glaskörper entfernt werden, die intraokularen Autoantigene jedoch belassen werden, keine Entzündungsschübe mehr auftreten (Wollanke 2002, Gerhards und Wollanke 2005, Wollanke und Gerhards 2009).

Die von Deeg (2008) beschriebenen Autoimmunreaktionen gegen Antigene in der Retina sind somit mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Mechanismen wie „molekular mimikry“, „bystander activation“ oder „epitope spreading“ als Folge der intraokularen Leptospiren-Infektion bedingt (Hewicker-Trautwein und Beineke 2011) und sind als infektions-assoziiert ablaufende Reaktionen zu betrachten (Wollanke 2002, Wollanke et al. 2004).

Kalsow und Dwyer (1998) untersuchten die Retina von an ERU erkrankten Pferden und von Ponys, die experimentell mit Leptospiren infiziert worden waren. Sie fanden in den Präparaten der Retina mit dem Grad der Retinaschädigung einhergehend eine Infiltration mit T- und geringgradig auch mit B-Lymphozyten sowie eine gesteigerte MHC Klasse II-Expression sowohl bei den ERU-Patienten als auch bei den experimentell infizierten Ponys. Diese Autoren gehen von einem postinfektiösen immunologischen Geschehen aus. Auch in der vorliegenden Untersuchung wiesen alle aus an ERU erkrankten Augen gewonnenen Glaskörperproben einen hohen Anteil an Lymphozyten auf. Die labordiagnostischen Befunde mit intraokularen Proben von an ERU erkrankten Pferden sprechen jedoch dafür, dass die intraokulare Leptospireninfektion erst durch die Vitrektomie beseitigt wird und die Immunreaktionen somit infektionsbegleitend auftreten. Postoperativ treten keine Uveitisschübe mehr auf und die Leptospireninfektion ist nicht mehr nachweisbar (Winterberg und Gerhards 1997, Frühauf et al. 1998, Wollanke 2002, Wollanke et al. 2004, von Borstel et al. 2005, Tömördy et al. 2010). Demnach sistieren auch die augenschädigenden Immunreaktionen nach Eliminierung der intraokularen Infektion und es handelt sich nicht um ein postinfektiöses immunologisches Geschehen, sondern um ein infektionsbegleitendes immunologisches Geschehen während der intraokularen Infektion.

Unabhängig vom Grad der Glaskörpertrübung und den Einlagerungen war der Anteil der Lymphozyten nach der Zytozentrifugation (zytologische Untersuchung) signifikant höher als in der histologischen Untersuchung, wohingegen der Anteil der Makrophagen und Plasmazellen in der histologischen Untersuchung signifikant höher war als nach der Zytozentrifugation. Es befinden sich somit mehr Lymphozyten diffus verteilt in den flüssigen Teilen des Glaskörpers als in den Einlagerungen. Gleichzeitig ist der größere Teil der Plasmazellen und Makrophagen in den Einlagerungen zu finden. Makrophagen finden sich vor allem im Bereich von persistierenden Antigenen oder Mikroorganismen und dienen der Antigenpräsentation und Phagozytose (Baumgärtner u. Schmidt 2011). Somit liegt die Vermutung nahe, dass sich die Leptospiren in den Einlagerungen im Glaskörper befinden und die ebenfalls vermehrt dort ansässigen Plasmazellen zur Immunreaktion anregen. In diesem Zusammenhang kann auch das Vorhandensein von Amyloid in den Einlagerungen (Giving, Diss. Med. Vet. München, in Vorbereitung) gesehen werden. Obwohl das Amyloid zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht typisiert ist, könnte es sich um Serum-Amyloid-A handeln, was beim Pferd als Hauptprotein der Akute-Phase-Proteine im Rahmen einer akuten Entzündung beschrieben wird (Baumgärtner und Schmidt 2011).

Es wäre aufschlussreich, Glaskörperproben möglichst zeitnah nach dem ersten Schub einer ERU zu entnehmen und zu untersuchen, ob es einen Unterschied in der Entzündungsre-

aktion zwischen dem ersten und den weiteren Schüben gibt. Es wäre interessant zu prüfen, ob der erste Schub durch die Leptospiren oder durch die infektions-assoziierten immunologischen Reaktionen hervorgerufen wird. Letzteres ist wahrscheinlicher, dass die Uveitis typischerweise nicht bei der akuten Bakteriämie sondern typischerweise erst ein bis zwei Jahre danach auftritt. Nach dieser Zeit der chronischen Leptospireninfektion im Glaskörperraum ist zu unterstellen, dass eine Autoimmunreaktion getriggert worden ist.

### Glaukom

Bei den an Glaukom erkrankten Patienten konnte maximal eine geringgradige Zelldichte ermittelt werden; 30% der Pferde wiesen gar keine Zellen im Glaskörpermaterial auf. Somit besteht ein deutlicher Unterschied zur Zelldichte bei an ERU erkrankten Pferden, bei denen in 45% der Fälle eine mittel- oder hochgradige Zelldichte festgestellt werden konnte. Bei den Proben aus klinisch gesunden Augen der Kontrollgruppe konnte ebenfalls maximal eine geringgradige Zelldichte im Glaskörper nachgewiesen werden. 70% dieser Proben wiesen gar keine Zellen im Glaskörper auf. Somit liegt der Schluss nahe, dass der Glaskörper für die Pathogenese des Glaukoms kaum eine Bedeutung hat. Bei den Glaukom-Patienten mit vorberichtlich zuvor abgelaufener ERU sind deutlich mehr Lymphozyten und Plasmazellen und weniger Makrophagen vorhanden als bei den Glaukom-Patienten ohne solchen Vorbericht. Diese Veränderungen sind mit der vorangegangenen Uveitis zu erklären.

### Andere Uveitis als „ERU“

Auch bei den Patienten, die an einer Uveitis erkrankt waren, die sich klinisch nicht wie eine typische ERU darstellte („sonstige Uveitis“), war die Zelldichte deutlich geringer als bei den ERU-Patienten. Dieses Ergebnis bestätigt die bereits in der Literatur (Gilger und Deeg 2011) beschriebene Tatsache, dass nicht jede Uveitis eine ERU darstellt. In der vorliegenden Untersuchung wird deutlich, dass eine Uveitis, die klinisch nicht wie eine typische ERU aussieht, sich auch deutlich weniger im Glaskörper manifestiert. In 75% der Fälle konnten entweder nur geringgradige oder gar keine Zellen in den Glaskörperproben nachgewiesen werden.

Die Summe der Beobachtungen legt den Schluss nahe, dass sich eine klassische ERU anders auf den Glaskörper auswirkt als eine „sonstige Uveitis“ (z.B. Keratitis mit begleitender Uveitis (= Kerato-Uveitis), traumatisch bedingte oder phakogene Uveitis). Bei einer ERU kommt es zu massiven Veränderungen im Glaskörper im Sinne einer Zellinvasion, woraus eine Glaskörpertrübung und zunehmende wolkige Einlagerungen im Glaskörper resultieren, die auch im entzündungsfreien Intervall erkennbar bleiben. Bei Uveitiden anderer Ätiologie ist dies nicht der Fall.

### Ausblick

Die vorliegende Arbeit beruht auf semiquantitativ ermittelten Ergebnissen und erlaubt nur einen stichprobenartigen Einblick in den Glaskörperraum. Um das Zellbild im Glaskörper

bei an ERU erkrankten Pferden weiter zu charakterisieren, könnte man mit immunhistochemischen Färbemethoden arbeiten. Dann können unter Umständen auch degenerierte Zellen zugeordnet werden. Es wäre ebenso aufschlussreich, mittels Durchflusszytometrie und Lymphozyten-spezifischen Antikörpern die Subpopulationen der Lymphozyten zu klassifizieren, um zu wissen, in welchem Stadium der ERU T- oder B-Zellen vorherrschen, welches Stadium der ERU von Suppressor-T-Zellen, von zytotoxischen T-Zellen, T-Helfer-Zellen oder von regulatorischen T-Zellen dominiert wird. Auch die Unterscheidung zwischen CD4- und CD8+-T-Lymphozyten wäre möglich. Um die Entzündungsreaktion genau zu charakterisieren, könnten zudem die im Glaskörper vorhandenen Zytokine bestimmt werden. Die Korrelation mit den klinischen Befunden ist jedoch unerlässlich, um den Verlauf des Geschehens auf zellulärer Ebene zuzuordnen. Um gleichzeitig die flüssigen Anteile des Glaskörpers und die wolkigen Einlagerungen zu untersuchen, wären auch Kryoschnitte vom Glaskörper denkbar. Man muss jedoch bedenken, dass dafür die Augen enukleiert werden müssten, um die nativen Verhältnisse nicht zu verfälschen. Die Rekrutierung der Probanden würde sich jedoch schwierig gestalten, da mit der Vitrektomie bereits ein erprobtes und erfolgreiches Verfahren zur Therapie der ERU zur Verfügung steht, an ERU erkrankte Augen sehr erfolgreich behandelt werden können und damit nur selten entnommen werden müssen.

## Literatur

- Abrams K. L., Brooks D. E. (1990) Equine recurrent uveitis: current concepts in diagnosis and treatment. *Equine Pract.* 12, 27-35
- Ackermann M. R. (2009) Akute Entzündung. In M. D. McGavin und J. F. Zachary, J. P. (Übers. u. Hrsg.): Teifke, C. V. Löhr, R. Klopffleisch und R. E. Marschang (Eds.), *Pathologie der Haustiere* (2 ed.). Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München
- Bartel S. F. (2004) Retrospektive kasuistische Analyse von 369 Pferden mit equiner rezidivierender Uveitis (ERU). Diss. Med. Vet. München
- Baumgärtner W., Schmidt P. (2011) Entzündung. In W. Baumgärtner und A. Gruber (Eds.), *Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin*. Enke Verlag, Stuttgart, S. 180-221
- Brandes K., Wollanke B., Niedermaier G., Brem S., Gerhards H. (2007) Recurrent uveitis in horses: vitreal examinations with ultrastructural detection of leptospire. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 54, 270-275
- Deeg C. A. (2008) Ocular immunology in equine recurrent uveitis. *Vet. Ophthalmol.* 11 Suppl 1, 61-65.
- Deeg C. A., Kaspers B., Gerhards H., Thurau S. R., Wollanke B., Wildner G. (2001) Immune responses to retinal autoantigens and peptides in equine recurrent uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42, 393-398
- Deeg C. A., Thurau S. R., Gerhards H., Ehrenhofer M., Wildner G., Kaspers B. (2002) Uveitis in horses induced by interphotoreceptor retinoid-binding protein is similar to the spontaneous disease. *Europ. J. Immunol.* 32, 2598-2606
- Frühauf B., Ohnesorge B., Deegen E., Boevé M. (1998) Surgical management of equine recurrent uveitis with single port pars plana vitrectomy. *Vet. Ophthalmol.* 1, 137-151
- Gerhards H., Wollanke B. (2005) Surgical Treatment of equine recurrent uveitis: Trans-Pars-Plana-Vitrectomy in Horses. In B. Gilger (Hrsg.), *Equine Ophthalmology* (Vol. 1). Elsevier Saunders, 314-319
- Gerhards H., Wollanke B. (2006) Equine rezidivierende Uveitis. In O. Dietz und B. Huskamp (Hrsg.), *Praxishandbuch Pferdepraxis* (3. Aufl.), Enke Verlag, Stuttgart, S. 775-785
- Gilger B., Deeg C. (2011) Equine recurrent Uveitis. In B. Gilger (Hrsg.), *Equine ophthalmology* (2. Aufl.), Elsevier, Saunders, S. 317-349
- Gilger B. C., Malok E., Cutter K. V., Stewart T., Horohov D. W., 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
- Giving E. M. (2014) Diss. Med. Vet. München, in Vorbereitung
- Hewicker-Trautwein M., Beineke A. (2011) Immunpathologie. In W. Baumgärtner und A. Gruber (Eds.), *Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin*. Enke Verlag, Stuttgart, S. 257-258
- Jiang L. Q., Streilein J. W. (1991) Immune responses elicited by transplantation and tissue-restricted antigens expressed on retinal tissues implanted subconjunctivally. *Transplantation* 52, 513-519
- Jiang L. Q., Streilein J. W. (1991) Immune privilege extended to allogeneic tumor cells in the vitreous cavity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 32, 224-228
- Jiang L. Q., Streilein J. W., McKinney C. (1994) Immune privilege in the eye: an evolutionary adaptation. *Dev. Comp. Immunol.* 18, 421-431
- Kalsow C. M., Dwyer A. E. (1998) Retinal immunopathology in horses with uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 6, 239-251
- Niedermaier G. (2002) Elektronenmikroskopische Untersuchung des Glaskörpers des Pferdes mit equiner rezidivierender Uveitis. Diss. Med. Vet. München
- Niedermaier G., Wollanke B., Hoffmann R., Brem S., Gerhards H. (2006) Darstellung von Leptospiren im Glaskörper augengesunder und an ERU erkrankter Pferde mittels Transmissions-Elektronenmikroskopie. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 113, 418-422
- Niedermaier G., Wollanke B., Hoffmann R., Matiassek K., Gerhards H. (2006) Darstellung der Glaskörperstruktur von augengesunden Pferden und von Pferden mit equiner rezidivierender Uveitis (ERU) mittels Transmissions-Elektronenmikroskopie. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 113, 211-217
- Romeike A., Brugmann M., Drommer W. (1998) Immunohistochemical studies in equine recurrent uveitis (ERU). *Vet. Pathol.* 35, 515-526
- Spieß B. M. (1997) Zur equinen rezidivierenden Uveitis (ERU). *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 139, 126-133
- Tömördy E., Hässig M., Spiess B. (2010) Die Resultate der Pars-Plana-Vitrectomie bei Pferden mit rezidivierender Uveitis in Abhängigkeit von Antikörpern gegen verschiedene Serotypen von *Leptospira interrogans* im Glaskörper. *Pferdeheilkunde* 26, 251-254
- Tóth J., Hollerrieder J. (2010) Augenerkrankungen. In J. Tóth, J. Hollerrieder und P. Sótónyi (Eds.), *Augenheilkunde beim Pferd*. Lehrbuch und Atlas. Schattauer GmbH, Stuttgart, S. 67-262
- Werry H., Gerhards H. (1991). Möglichkeiten der und Indikationen zur chirurgischen Behandlung der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU). *Pferdeheilkunde* 7, 321-331
- Werry H., Gerhards H. (1992) Zur operativen Therapie der equinen rezidivierenden Uveitis. *Tierärztl. Prax.* 20, 178-186
- Winterberg A. (1997) Langzeitergebnisse der Pars-plana-Vitrectomie bei equiner rezidivierender Uveitis. Diss. Med. Vet. München.
- Winterberg A., Gerhards H. (1997) Langzeitergebnisse der Pars-plana-Vitrectomie bei equiner rezidivierender Uveitis. *Pferdeheilkunde* 13, 377-383
- Von Borstel M., Von Oppen T., Glitz F., Frühauf B., Deegen E., Boevé M. H., Ohnesorge B. (2005) Langzeitergebnisse der Pars plana Vitrectomie (double port) bei Equiner rezidivierender Uveitis. *Pferdeheilkunde* 21, 13-18
- Wollanke B. (2002) Die equine rezidivierende Uveitis (ERU) als intraokulare Leptospirose. *Habil. Med. Vet. München*
- Wollanke B., Gerhards H. (2009) Equine rezidivierende Uveitis. *CVE Pferd* 1, 1-28
- Wollanke B., Gerhards H., Brem S., Meyer P., Kopp H. (2004) Ätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU): Autoimmunkrankheit oder intraokulare Leptospireninfektion? *Pferdeheilkunde* 20, 327-340