

ERU - Equine Rekurrende Uveitis

Die weltweit häufigste Ursache für Blindheit bei Pferden ist eine komplexe Erkrankung, welche einer präzisen Patientenselektion bedarf, um individuelle Therapien und Prognosen durchführen zu können.

Die ERU (Equine Rekurrende Uveitis, Iridozyklitis, ophthalmia periodica) ist seit der Antike aufgrund ihrer innerhalb Monaten oder Jahren wiederkehrenden Entzündungsperioden als Mondblindheit bekannt und betrifft Pferde und Eseln weltweit. Die Prävalenz der ERU variiert zwischen den USA mit 2-25% und Europa, mit 7-10%, nach Flutkatastrophen in manchen Gebieten sogar bis 70%. Betroffen sind vor allem Rassen wie Appaloosa (62%), Quarter Horses, Deutsches Warmblut, Hannoveraner, American Paint Horse und Vollblut. Als Ätiologie wird eine immunmedierte Erkrankung mit multifaktoriellen Ursachen diskutiert, mit genetischen Prädispositionen und getriggert durch infektiöse Erreger wie Leptospiren und Borrelien.

Klinisch manifestiert sich die ERU meist als anteriore Uveitis, aber grundsätzlich wird sie als Panuveitis definiert, die, abhängig von der Verlaufsform, auch nur die posteriore Uvea und den Sehnerv betreffen kann.

1-2% der Pferdepopulation, laut Studie in den USA, erblinden als Folge der ERU an Glaukom, Katarakt oder Netzhautablösung und Netzhautdegeneration.

Verlaufsformen:

Es werden 3 klinischen Formen bzw. klinische Syndrome unterschieden: 1. Klassische Form (classic), 2. Heimtückische Form (insidious) und die 3. Hintere Form (posterior).

Die *klassische Form* ist die häufigste, vor allem beim Warmblut und Islandpferd, mit wiederkehrenden, aktiven Entzündungsperioden, gefolgt von ruhigen Stadien. Das *heimtückische Syndrom* wird vor allem bei Appaloosa und Kaltblutrassen festgestellt. Sie unterscheidet sich durch ihre persistierende, geringe Entzündung, die typischerweise kaum schmerzhaft ist, jedoch genauso destruktiv. Die dritte, *hintere Form*, wird durch eine primäre Entzündung des hinteren Choroids, des Glaskörpers und der Netzhaut charakterisiert, mit folgender Netzhautdegeneration. Warmblüter sind von der hinteren Form häufig betroffen.

Abhängig von der Chronizität kann noch in aktive, ruhige und Endstadium- Fälle unterschieden werden. Eine Sonderform stellt die HIK = Heterochrome Iridozyklitis mit sekundärer Keratitis bzw. Endotheliitis dar, welche von Pinto und McMullen in 2014 zum ersten Mal in der Literatur beschrieben wurde. Sie ist durch zusätzliche diffuse Irisdepigmentation und fokale Hornhautödeme mit Präzipitaten bzw. Infiltraten charakterisiert.

Wichtige mögliche klinische Symptome sind Blepharospasmus, Keratische Präzipitate, Hornhautödem, Tyndall Effekt (Entzündungszellen in der vorderen Augenkammer), Hypotonie, Miosis, Pigmentzell-Ablagerung der Linse mit Verklebungen, Linsentrübungen, Linsenluxation, Glaskörper Verfärbung mit Zell-Infiltraten (= Vitritis), fokale Netzhautablösung, fokale Verfärbung bzw. Pigmentansammlung oder Aufhellung der Netzhaut (=Degeneration), Gefäß-Attenuation um den Sehnervenkopf, butterfly-lesions (Depigmentierung um den Sehnerv) und Sehnervenatrophie.

Die ausschlaggebende Unterscheidung der ERU zu anderen Uveitis Formen ist die wiederkehrende Entzündungssymptomatik. Ein Rückfall ist unvorhersehbar und kann innerhalb von Monate und selbst nach Jahren auftreten.

Pathogenese:

Obwohl die genaue Ätiologie und Pathogenese noch ungeklärt ist, geht man von autoimmunen, komplexen Reaktionen aus, die durch *genetische Prädispositionen* und *Infektionen* als *Triggerfaktoren* ausgelöst werden, worauf Autoantigene innerhalb des Auges vom Immunsystem (auto-aggressive Lymphozyten) angegriffen werden. Die Folge ist eine Unterbrechung der Blut-Augen Schranke, die zu verheerenden Schäden durch den Verlust des sogenannten Immune-Privilege des Auges führt. Die Hypothesen verhalten sich innerhalb Europas sowie in den USA unterschiedlich: mit okulärer Leptospirose als Triggerfaktor in Europa (außer UK) und rein autoimmun-bedingt in den USA (ausgenommen Kanada).

Die Anwesenheit von Bakterien DNA (wie z.B. Leptospiren) begünstigt Auto-Immunreaktionen durch sogenannte molekulare Nachahmung (*molecular mimicry*). Der wiederkehrende Charakter lässt sich durch die Ausbreitung von Antigen-Epitopen, die vom Immunsystem erkannt werden, das sogenannte "intramolecular/intermolecular *epitope spreading*", erklären.

Eine aktuelle Studie über die Seroprävalenz von Leptospiren in 65 Pferden mit ERU in Zürich, Vetsuisse, konnte zeigen, dass in *okulären Flüssigkeiten* 53,85% positive Leptospirose MAT (= Mikroskopischer Agglutinationstest) Antikörper-Titer gefunden wurden. *Leptospira grippotyphosa*, gefolgt von *Leptospira pomona* und *Leptospira bratislava*, wurden am häufigsten identifiziert. Nur 26,15% waren *serologisch* positiv für ein oder mehrere Leptospiren Serovare. Das wäre ein Hinweis, dass die Bakterien systemisch eliminiert werden konnten, jedoch im immun-privilegierten Auge persistieren und so eine lokale Antikörperproduktion auslösen.

Zusammenfassend sind genetische Faktoren interagierend mit immunologischen Reaktionen und Umweltfaktoren wie mögliche Leptospiren-Trigger-Reaktionen verantwortlich, die zum Zusammenbruch des Immun-Privilegs des Auges führen und so zur Zerstörung des Auges durch Entzündungen.

Klinische Perspektiven aufgrund genetischem Hintergrund:

Der genetische Hintergrund spielt eine wichtige Rolle in der Antigen Produktion und hilft unter anderem zu erklären, warum Appaloosa und Warmblut häufiger betroffen sind bzw. warum nicht alle ERU betroffenen Pferde Leptospirose positiv sind.

Bei Rassen wie *Appaloosa*, *British Spotted Pony*, *American Miniature Horse*, *Noriker*, *Mustang*, *Pony of America* ist die Leopard-Fleckenbildung des Felles als sogenanntes "*Leopard Complex spotting*" ein polygenetisches Merkmal, dass durch eine inkomplette dominante Form des Gens, genannt *LP*, vererbt wird. Pferde, die homozygot=reinerbig sind, haben wenig bis keine Flecken in den weißen Fell-Arealen. Diese Pferde sind nachtblind und haben das grösste Risiko an ERU zu erkranken. Heterozygote = mischerbige Pferde zeigen mehrere typisch oval Pigmentflecken in den weißen Fell-Arealen, sind nicht nachtblind und zeigen im Vergleich zu anderen Fellfarben ein erhöhtes ERU Risiko.

In vielen Fällen ist die Genotypisierung schwierig, daher wird der mögliche Gentest (*LP*) empfohlen, um mögliche Träger und das Risiko für ERU bei Appaloosas oder andere betroffene Rassen zu identifizieren.

Bei Warmblutpferden und Appaloosa konnten Studien Zusammenhänge mit genetischen Markern des sogenannten "Major Histocompatibility Complex" zeigen, mit *ELA-A9 Haplotyp* (=Equine Leukocyte Antigen) als möglichen Risikofaktor für ERU. GWAS = Genom-weite Assoziationsstudien identifizierten 2 Schnittpunkte, die signifikant bei Deutschen Warmblüter mit ERU in Verbindung stehen: ECA 20 (= Equine Chromosome Antigen 20 wird mit 2 Interleukin 17 Genen als mögliche genetische Faktoren assoziiert) und ECA 18 (wird mit Katarakt Formation assoziiert). Bis dato gibt es noch keine genetischen Tests für Warmblüter betreffend ELA-A9, ECA 20 oder ECA 18.

Diagnose:

Die Diagnose Equine Rekurrenente Uveitis im Gegensatz zu einer traumatisch bedingten Uveitis wird dann gestellt, sobald **mehr als eine** Periode mit klinischen Symptomen einer inneren Augenentzündung wie Blepharospasmus, Hornhautödem, keratische Präzipitate, Entzündungsprodukte (Fibrin, Blut) in der vorderen Augenkammer oder Tyndall Effekt (Zellen/Protein in der vorderen Augenkammer), Miosis festgestellt wird.

Abhängig von den unterschiedlichen Formen und Stadien wird man mit vorwiegend schmerzhafter "klassischer"/anterioren Panuveitis, wenig bis kaum schmerzhafter "heimtückischer/insiduous" Panuveitis oder nicht schmerzhafter hinteren Panuveitis konfrontiert.

Als **weitere Abklärung** wird eine **Kammerwasserpunktion (= Parazentese)** empfohlen, um mögliche Leptospiren Antikörper (*Leptospira interrogans* grippothyphosa, australis, pomona, trassovi, canicola, icterohaemorrhagiae, hardjo, bataviae, bratislava, autumnalis, sejroe und pyrogenes als mögliche Serovaren) mittels MAT (= Mikroagglutinationstest) zu diagnostizieren. Ein Vergleich zwischen Serologie (Nachweis von Leptospiren im Blut) und Kammerwasser ist in Zukunft ratsam, um mögliche Serokonversionen aufgrund von Leptospiren Impfungen korrekt zu interpretieren, bzw. ehemalige Infektionen festzustellen.

Aufgrund der Parazentese kann eine wichtige, **individuelle Patientenselektion** für mögliche Prozeduren und Operationen durchgeführt werden. Positive auf Leptospiren Antikörper getestete Pferde sind geeignete Patienten für PPV = Pars Plana Vitrektomie wobei negativ getestete Pferde geeignete Kandidaten für suprachoroidale Cyclosporin Implantate sind.

Therapie:

Entzündungshemmung lokal (Dexamethason oder Prednisolon) 1-4xtgl und systemisch (NSAIDs wie Flunixin, Meloxicam, Phenylbutazon, auch Corticosteroide systemisch möglich) 1xtgl für mindestens 2 bis 6 Wochen im **akuten Stadium** ist wichtig, um weitere Schäden zu verhindern und die Schmerzhaftigkeit zu kontrollieren.

Auch subkonjunktivale Methylprednisolon- bzw Triamcinolon-injektionen sind eine Möglichkeit, um Entzündungen bis zu 3 Wochen zu kontrollieren, bergen jedoch ein erhöhtes Infektionsrisiko.

Cycloplegische/mydriatische Medikation wie 0,5-1% Atropin 1-4xtgl stabilisiert die Blut-Augen-Schranke, nimmt den Iris-Spasmus, somit auch Schmerz und verhindert Verklebungen.

Als mögliche langfristige Therapiemöglichkeiten stehen intravitreale, 4mg, konservierungsmittelfreie Gentamicin Injektionen zur Verfügung, sowie hoffentlich in naher Zukunft suprachoroidale Injektionen von 5mg Triamcinolon mittels Mikronadeln. Beide Methoden können, wie die Kammerwasserpunktion, im Stehen unter Sedation durchgeführt werden, und stellen eine gute Alternative vor Operationen in Vollnarkose dar.

Die Rezidivrate nach intravitrealen Injektionen liegt bei unter 15%. Komplikationen sind selten und werden mit 8% Kataraktbildung bzw. Progression und 5% Netzhautdegeneration beschrieben.

ERU von Pferden mit negativ getesteten Leptospiren Antikörper können mit suprachoroidalen Cyclosporin Implantaten bis zu 3 Jahren (laut Hersteller), meist deutlich länger, mit beschriebenen 80% Visus-Erhaltung innerhalb 7 Jahre gut kontrolliert werden.

Die PPV = Pars Plana Vitrektomie verhindert bei MAT Leptospirose positive Pferde (im Kammerwasser) mit 82,5% signifikant Rückfälle durch das Entfernen der Leptospiren DNA im Glaskörper, jedoch ist die langfristige Erhaltung der Sehfähigkeit aufgrund von 28% Kataraktbildung und Netzhautablösung nicht gewährleistet.

85,7% MAT Leptospirose negative Pferde zeigten trotz PPV Rückfälle von Entzündungen des Inneren Auges.

Die konservative, lokale "first line" entzündungshemmende Therapie bleibt vorerst die wichtigste Therapie, um akute Schübe zu kontrollieren und, um dann später mit möglichen langfristigen Methoden das Auge zu stabilisieren.

Folgen:

Unabhängig von der Therapie sind Sekundär-Glaukome, komplette Katarakte und Netzhautablösungen - bzw. degenerationen mögliche Spätfolgen von ERU. Patienten mit Folgeschäden sind meist keine geeigneten Kandidaten für die oben beschriebenen Operationen, da sie meist ungenügend ansprechen.

Prognose:

Appaloosa, die Leptospira Serovar pomona positiv sind, zeigen die schlechteste Prognose bzgl. Sehfähigkeit mit beidseits 50% Blindheit der betroffenen Fälle.

HIK (Heterochrome Iridozyklitis) Fälle mit Endotheliitis sprechen im Vergleich zu anderen ERU Formen deutlich schlechter auf Therapien an.

Je früher die richtige Diagnose und folgende Therapie gewährleistet werden kann, desto besser das Ansprechen der Therapie und die Prognose.

Die Kommunikation mit den Besitzern bleibt eine Herausforderung, um sie auf ein lebenslanges Management mit dieser komplexen Erkrankung vorzubereiten.

Literatur:

Pickett, J. Phillip: Anterior Uvea and anterior chamber, Chapter 11, Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine, Second Edition, CRC Press, 2019

Vial, Zoë: Leptospira and Equine Recurrent Uveitis, Viewpoint and Evaluation from Zürich in Switzerland, Masterthesis, Universität Zürich, 2017

McMullen, Richard and Fischer, Britta: Medical and Surgical Management of Equine Recurrent Uveitis, Vet Clin Equine, Elsevier, 2017

Bellone, Rebecca: Genetic testing as a tool to identify Horses with or at Risk for Ocular Disorders, Vet Clin Equine, Elsevier, 2017

Gilger, Brian and Hollingsworth Steven: Diseases of the uvea, uveitis and recurrent uveitis, Chapter 8, Equine Ophthalmology, Third Edition, John Wiley&Sons, 2017

Witkowski et al.: Multiple etiologies of equine recurrent uveitis - a brief review, Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, Elsevier, 2016

Pinto NI, McMullen RJ Jr, Linder KE, et al. Clinical histopathological and immuno- histochemical characterization of a novel equine disorder: heterochromic iridocyclitis with secondary keratitis in adult horses. *Vet Ophthalmol* 2014

E. Tömördy et al.: The outcome of pars plana vitrectomy in horses with equine recurrent uveitis with regard to the presence or absence of intravitreal antibodies against various serovars of *Leptospira interrogans*. *Pferdeheilkunde*, 2010.