

**Genauigkeit diagnostischer Tests für
Feline Infektiöse Peritonitis (FIP)
bei Katzen mit einem Körperhöhlenerguss**



**INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Susanne Held



Bibliografische Informationen der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der
Deutschen Nationalbibliografie;
Detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Auflage 2014

© 2014 by Verlag: **Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft Service GmbH**,
Gießen
Printed in Germany

ISBN 978-3-86345-201-8

Verlag: DVG Service GmbH
Friedrichstraße 17
35392 Gießen
0641/24466
info@dvf.de
www.dvf.de

**Genauigkeit diagnostischer Tests für Feline Infektiöse Peritonitis (FIP)
bei Katzen mit einem Körperhöhlenerguss**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Susanne Held

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere
(Innere Medizin und Chirurgie)
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. R. Neiger

**Genauigkeit diagnostischer Tests für Feline Infektiöse Peritonitis (FIP)
bei Katzen mit einem Körperhöhlenerguss**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Susanne Held
Tierärztin aus Krefeld

Gießen 2013

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

Gutachter: Prof. Dr. R. Neiger

Prof. Dr. H.-J. Thiel

Tag der Disputation: 17.12.2013

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Susanne Held

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	2
2.1 Geschichte der FIP	2
2.2 Erreger der FIP	2
2.2.1 Coronaviren (CoV)	2
2.2.1.1 Taxonomie	2
2.2.1.2 Morphologie	3
2.2.1.3 Virusvermehrung	4
2.2.2 Feline Coronaviren (FCoV)	5
2.2.2.1 Einteilung von FCoV	5
2.2.2.2 Epidemiologie von FCoV	6
2.3 Epidemiologie der FIP	7
2.4 Pathogenese der FIP	8
2.5 Klinik und Krankheitsformen der FIP	10
2.5.1 Feuchte, effusive Form	10
2.5.2 Trockene, nicht-effusive, granulomatöse, parenchymatöse Form	11
2.6 Diagnostik der FIP	12
2.6.1 Hämatologie	12
2.6.2 Klinische Chemie	12
2.6.3 Punktatuntersuchung	13
2.6.3.1 Makroskopische Punktatuntersuchung	13
2.6.3.2 Labordiagnostische Punktatuntersuchung	14
2.6.3.3 Rivaltaprobe	14
2.6.4 Indirekter Virusnachweis	15
2.6.4.1 Antikörper gegen FCoV („FIP-Titer“)	15
2.6.4.2 Nachweis von Immunkomplexen	16
2.6.5 Direkter Virusnachweis	16
2.6.5.1 Nachweis von FCoV-RNA durch RT-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR)	16
2.6.5.1.1 Nachweis von FCoV-RNA durch RT-PCR aus Ergussflüssigkeit	16
2.6.5.1.2 Nachweis von FCoV-RNA durch RT-PCR aus Blut	17
2.6.5.1.3 Nachweis von FCoV-RNA durch RT-PCR aus Kot	17
2.6.5.1.4 Nachweis von FCoV-RNA durch RT-PCR aus Gewebe	17
2.6.5.2 Nachweis von FCoV-Antigen durch direkte Immunfluoreszenz	18
2.6.5.3 Immunhistologie	18
2.6.6 Algorithmus zur FIP-Diagnostik	18

3 Material und Methoden	19
3.1 Untersuchungsmaterial	19
3.2 Bearbeitung der Proben	19
3.3 Hämatologie	20
3.4 Klinische Chemie	20
3.5 Punktatuntersuchung	20
3.6 Rivaltaprobe	21
3.7 Indirekter Virusnachweis durch Nachweis von Antikörpern gegen FCoV	21
3.8 Direkter Virusnachweis	21
3.8.1 Direkter Virusnachweis durch Nachweis von FCoV-RNA	21
3.8.2 Direkter Virusnachweis durch Nachweis von FCoV-Antigen	22
3.9 Diagnose	22
3.9.1 Pathohistologische Untersuchung	22
3.9.2 Statistisches Verfahren zur Diagnosefindung	22
3.10 Statistische Auswertung	24
4 Ergebnisse	25
4.1 Untersuchungsmaterial	25
4.1.1 Diagnose FIP oder nicht-FIP	25
4.1.2 Signalement	25
4.1.2.1 Alter	25
4.1.2.2 Rasse	25
4.1.2.3 Geschlecht	26
4.2 Untersuchte Körperhöhlenergüsse	26
4.3 Hämatologie	27
4.4 Klinische Chemie	28
4.5 Punktatuntersuchung	30
4.6 Rivaltaprobe	31
4.7 Indirekter Virusnachweis durch Nachweis von Antikörpern gegen FCoV	32
4.8 Direkter Virusnachweis	33
4.9 Diagnostische Genauigkeit und Kombination verschiedener Tests	34
4.10 Überlebenszeiten von Katzen mit einem Körperhöhlenerguss	34
4.11 Testergebnisse der sechs nicht diagnostizierten Katzen	36

5 Diskussion	37
5.1 Untersuchungsmaterial	37
5.1.1 Diagnosefindung	37
5.1.2 Signalement	39
5.2 Untersuchte Körperhöhlenergüsse	40
5.3 Hämatologie	41
5.4 Klinische Chemie	42
5.5 Punktatuntersuchung	43
5.6 Rivaltaprobe	44
5.7 Indirekter Virusnachweis durch Nachweis von Antikörpern gegen FCoV	45
5.8 Direkter Virusnachweis	46
5.8.1 Direkter Virusnachweis durch Nachweis von FCoV-RNA	46
5.8.2 Direkter Virusnachweis durch Nachweis von FCoV-Antigen	47
5.9 Entscheidung für den besten Test zur Diagnosestellung	48
5.10 Überlebenszeiten von Katzen mit einem Körperhöhlenerguss	50
5.11 Testergebnisse der sechs nicht diagnostizierten Katzen	51
6 Zusammenfassung	54
7 Summary	56
Literaturverzeichnis	57

Im Rahmen der Arbeit verwendete Abkürzungen:

ADE	antibody dependent enhancement
A/G	Albumin-Globulin-Quotient
AK	Antikörper
AST	Aspartat-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CCV	canine Coronaviren
CoV	Coronaviren
CrFK-Zellen	Crandell-Reeses feline kidney cells, feline Nierenzellkulturen
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
et al.	et alii = und Mitarbeiter
FCoV	feline Coronaviren
Fc-Rezeptor	Fragment crystalline-Rezeptor
FECV	feline enterale Coronaviren
FeLV	felines Leukämie Virus
FIP	feline infektiöse Peritonitis
FIPV	feline infektiöse Peritonitis Virus
FIV	felines Immundefizienz Virus
g/l	Gramm pro Liter
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
IL-1	Interleukin 1
kb	kilobase
l	Liter
ml	Milliliter
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
n	Anzahl
nm	Nanometer
NPV	negativer prädiktiver Wert
PCR	Polymerasekettenreaktion
p.i.	post infectionem
PPV	positiver prädiktiver Wert
RNA	Ribonukleinsäure
RT-nPCR	nested reverse Transkriptase Polymerasekettenreaktion
RT-PCR	reverse Transkriptase Polymerasekettenreaktion
SVM	Support Vector Machines
TGEV	transmissibles Gastroenteritis Virus
U/l	Units pro Liter
UTR	untranslated region
µl	Mikroliter
µmol/l	Mikromol pro Liter
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die Feline Infektiöse Peritonitis (FIP) ist eine seit ca. 60 Jahren bekannte, tödlich verlaufende Viruserkrankung bei Katzen. Sie geht mit unspezifischen klinischen Symptomen wie rezidivierendem Fieber, Inappetenz / Anorexie, Mattigkeit / Apathie, Gewichtsverlust und/oder Ikterus einher. Klinisch werden zwei Formen unterschieden. Zum einen die „feuchte“, „effusive“ oder „exsudative“ Form, die durch Ergüsse in eine oder mehrere Körperhöhlen gekennzeichnet ist, zum anderen die „trockene“ oder „granulomatöse“ Form, bei der häufig neurologische Ausfälle und/oder Uveitiden auftreten.

Auslösendes Agens ist ein felines Coronavirus (FCoV). Bei FCoV werden zwei Biotypen unterschieden. Erstens feline enterale Coronaviren (FECV), die in der Regel eine subklinische Infektion verursachen oder eine milde Enteritis hervorrufen und zweitens feline infektiöse Peritonitis Viren (FIPV), die wahrscheinlich durch Mutation aus FECV entstehen und zur tödlichen FIP führen. FECV und FIPV unterscheiden sich in ihrer Virulenz, können morphologisch und serologisch aber nicht unterschieden werden. Obwohl eine Reihe verschiedener direkter und indirekter Tests auf FCoV aus Blut- oder Ergussproben etabliert sind, ist es am lebenden Tier in der Regel nicht möglich eine harmlose Infektion mit FECV sicher von einer tödlichen Infektion mit FIPV zu differenzieren. Als Golden Standard ist der immunhistologische Nachweis von FCoV im typisch veränderten Gewebe (Granulome) anerkannt.

Ziel dieser prospektiven Arbeit ist es, folgende Fragen zu klären:

- 1) Wie sensitiv und spezifisch sind die etablierten Tests aus Blut- oder Ergussproben auf FCoV?
- 2) Wie gut sind die positiven und negativen prädiktiven Werte der verschiedenen Tests auf FCoV beim Vorliegen eines Körperhöhlenergusses bei Katzen?
- 3) Welcher Test erlaubt mit größter Wahrscheinlichkeit die korrekte Diagnose der feuchten FIP?
- 4) Kann durch Kombination von Tests die Wahrscheinlichkeit für die richtige Diagnose erhöht werden und wenn ja, durch Kombination welcher Tests?

2 Literaturübersicht

2.1 Geschichte der FIP

Holzworth (1963) beschrieb vor rund 50 Jahren ein Krankheitsbild, das der FIP ähnelt. Er nahm eine infektiöse Ursache an, ohne ein auslösendes Agens identifizieren zu können. Wolfe und Griesemer (1966) beschrieben wenige Jahre später die Erkrankung als einheitliches Krankheitsbild und nannten sie FIP. Obwohl heute bekannt ist, dass die Krankheit sich nicht auf das Peritoneum beschränkt, blieb der Name unverändert. Wolfe und Griesemer (1966) infizierten gesunde Katzen experimentell mit Organmaterial erkrankter Katzen und erbrachten so den Nachweis einer infektiösen Ursache ohne das auslösende Agens zu kennen. Zook et al. (1968) und Ward et al. (1968) konnten unabhängig voneinander Viruspartikel im Gewebe experimentell infizierter Katzen nachweisen. Ward (1970) stellte die Hypothese auf, es handle sich bei FIPV um Viren der Familie Coronaviridae. Osterhaus et al. (1976) bestätigten diese Hypothese durch Isolierung Coronavirus-ähnlicher Partikel aus Aszites und Leberhomogenat infizierter Katzen. Auch anhand morphologischer und physikochemischer Eigenschaften konnten FIPV als Coronaviren klassifiziert werden (Osterhaus et al. 1976; Pedersen 1976; Horzinek et al. 1977). Hoshino und Scott (1978) und O'Reilly et al. (1979) gelang die Virusisolierung. Pedersen et al. (1978) berichteten von einer engen genetischen Verwandtschaft von FIPV mit caninen und porcinen Coronaviren. In den letzten Jahren haben sich im Bereich der Ätiologie und Pathogenese neuere Erkenntnisse eröffnet. Es wird stark vermutet, dass das FIP-auslösende Coronavirus durch eine *in vivo* Mutation aus dem enteralen feline Coronavirus entsteht (Pedersen et al. 1981; Herrewegh et al. 1995b; Poland et al. 1996; Vennema et al. 1998; Licitra et al. 2013).

2.2 Erreger der FIP

2.2.1 Coronaviren

2.2.1.1 Taxonomie

Feline Coronaviren gehören zur Familie Coronaviridae, die gemeinsam mit zwei anderen Familien die Ordnung Nidovirales bildet. Innerhalb der Familie Coronaviridae werden die beiden Subfamilien Coronavirinae und Torovirinae unterschieden. Die Subfamilie Coronavirinae umfasst drei Genera: Alpha-, Beta- und Gammacoronavirus. Feline Coronaviren gehören nach dem neunten Report des International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) gemeinsam mit Caninen Coronaviren (CCV) und dem Transmissiblen Gastroenteritis Virus (TGEV) zur Spezies Alphacoronavirus -1 (Groot et al. 2012).

Ordnung: *Nidovirales*

Familie: *Arteriviridae*

Familie: *Roniviridae*

Familie: *Coronaviridae*

Subfamilie: *Torovirinae*

Subfamilie: *Coronavirinae*

Genus: *Alphacoronavirus* (acht Spezies)

Spezies: Alphacoronavirus -1

Feline Coronaviren (FCoV)

Canine Coronaviren (CCV)

Transmissibles Gastroenteritis Virus (TGEV)

Genus: *Betacoronavirus* (sieben Spezies)

Genus: *Gammacoronavirus* (zwei Spezies)

2.2.1.2 Morphologie

Coronaviren sind die größten RNA-Viren und besitzen innerhalb der bisher bekannten RNA-Viren das größte Genom. Es handelt sich dabei um ein einsträngiges, lineares, nicht-segmentiertes, polyadenyliertes positiv-Strang-RNA-Molekül von über 30 kb, das, zusammen mit dem Nukleokapsidprotein N, als helikales Ribonukleoprotein von einer 60-120 nm großen Lipoproteinhülle umgeben ist. Diese Hülle entsteht durch Budding an intrazellulären Membranen, den „budding compartments“. In der Hülle finden sich zwei Arten von Glykoproteinen. Zum einen Membranprotein M, das die Verbindung zum Kapsid vermittelt und zum anderen Spikeprotein S, das für die Bildung von Antikörpern und zellvermittelter Immunität beim Wirt hauptverantwortlich zeichnet. Die Spikeproteine haben eine Länge von 12-24 nm und sind regelmäßig angeordnet, sodass sie elektronenmikroskopisch wie eine Corona (Strahlenkranz) erscheinen und der Familie zu ihrem Namen verhalfen. Die exakte Funktion des Envelopeproteins E ist noch nicht vollständig geklärt. Es spielt jedoch eine Rolle beim Virus-Assembly und der Morphogenese. Einige Coronaviren, aber nicht FCoV, haben zusätzlich ein weiteres Strukturprotein, das Hämagglutinins-Esterase-Protein HE (Cavanagh et al. 1990; Klumperman et al. 1994; Groot et al. 2012).

2.2.1.3 Virusvermehrung

Mit dem S-Protein bindet das Virus an einen zellulären Rezeptor. Für FCoV vom Typ I ist dieser Rezeptor bisher nicht bekannt, FCoV vom Typ II binden an Aminopeptidase-N. Aminopeptidase-N ist eine Metalloprotease, die in Darm-, Lungen- und Nierenepithelzellen sowie auf Granulozyten und Monozyten vorkommt (Tresnan et al. 1996; Hohdatsu et al. 1998; Groot et al. 2012). Der Viruseintritt in die Zelle erfolgt dann durch Fusion von Virushülle und Plasmamembran. Die Virusvermehrung findet intrazytoplasmatisch in enger Assoziation zu den intrazellulären Membranen des endoplasmatischen Retikulums statt. Da die RNA der Coronaviren positiv orientiert ist, dient sie direkt als mRNA und wird an den Ribosomen in Proteine translatiert. Eines dieser Proteine ist die RNA-abhängige RNA-Polymerase, die die Replikation des RNA-Genoms katalysiert. Sie bedingt den Bau eines komplementären Minusstrangs, der als Matrize für neue Positivstränge benötigt wird. Diese neuen Positivstränge dienen entweder wieder als mRNA oder werden als genomische RNA in neue Virionen verpackt (Lai et al. 2007). S-Proteine werden am endoplasmatischen Retikulum produziert und in den Golgi-Komplex transportiert. Auch M-Proteine akkumulieren nach ihrer Translation an Membran-gebundenen Polysomen im endoplasmatischen Retikulum im Golgi-Komplex. N-Proteine werden an freien Polysomen translatiert, im Zytosol phosphoryliert und binden dann an die genomische RNA. Zum Zusammenbau des Virions binden Nukleokapside an intrazelluläre Membranen, die M-Proteine enthalten. S-Proteine werden durch das Budding im „budding compartment“ in das Virion eingebaut (Klumperman et al. 1994). Die Virionen sammeln sich in Vesikeln, bis sie durch Verschmelzung des Vesikels mit der Plasmamembran freigesetzt werden (Siddell et al. 1982; Lai et al. 2007; Groot et al. 2012).

2.2.2 Feline Coronaviren (FCoV)

2.2.2.1 Einteilung von FCoV

Innerhalb der FCoV werden aufgrund ihrer unterschiedlichen Virulenz die niedrig virulenten felinen enteralen Coronaviren (FECV) und die hoch virulenten FIP-Viren (FIPV) als Biotypen oder Pathotypen unterschieden (Vennema 1999). Es wird heute davon ausgegangen, dass es sich nicht wie zunächst vermutet um zwei verschiedene Viren handelt (Herrewegh et al. 1995b), sondern dass FIPV durch Mutation aus FECV hervorgehen (Poland et al. 1996; Vennema et al. 1998, Kiss et al. 2000; Pedersen et al. 2009; Chang et al. 2010). Diskutiert werden Punktmutationen und Deletionen im S-Gen und in den akzessorischen Genen. Unter anderem wird eine Deletionsmutation in den Open Reading Frames der 3c- und 7b-Gene angenommen (Vennema et al. 1998, Rottier et al. 2005). Beide Gene kodieren Nichtstrukturproteine, deren Funktion bis heute nicht geklärt ist. Folge der Mutation ist ein veränderter Zelltropismus. Während FECV vorwiegend in reifen apikalen Darmepithelzellen, besonders im Jejunum, nachgewiesen werden (Pedersen et al. 1981, Pedersen et al. 1984), replizieren FIPV vor allem in Makrophagen (Pedersen 1976, Horzinek und Osterhaus 1979b; Hayashi et al. 1980; Dewerchin et al. 2005). Andere Studien lassen das Zirkulieren unterschiedlich virulenter Stämme in der Population als wahrscheinlich erscheinen und stellen die *in vivo* Mutations-Hypothese in Frage (Brown et al. 2009). Morphologisch und serologisch lassen sich die beiden Biotypen nicht unterscheiden (Vennema 1999).

Eine weitere Einteilung der FCoV kann unabhängig von der Virulenz an Hand einer unterschiedlichen Kreuzreaktivität im Virusneutralisationstest mit caninen Coronaviren und der Kultivierbarkeit *in vitro* in die Serotypen I und II erfolgen. Das Spikeprotein von Serotyp II ähnelt in einigen Gensequenzen dem Spikeprotein von caninen Coronaviren mehr als dem Spikeprotein von Serotyp I (Hohdatsu et al. 1991b,c; Motokawa et al. 1996; Herrewegh et al. 1998). Dieser Unterschied kann erklären, warum Serotyp II eine Neutralisation mit anti-CCV-Serum zeigt, Serotyp I aber nicht (Vennema 1999). Serotyp I kann weltweit bei Feldinfektionen häufiger isoliert werden, zeigt aber im Gegensatz zu Serotyp II in der Zellkultur ein schlechtes Wachstum (Vennema 1999).

2.2.2.2 Epidemiologie von FCoV

Die höchste Seroprävalenz haben junge Katzen (3 Monate-3 Jahre). Eine Geschlechtsdisposition ist bisher nicht bewiesen, auch wenn manche Studien einen höheren Anteil an männlichen Tieren beobachten (Horzinek und Osterhaus 1979a; Benetka et al. 2004; Bell et al. 2006b). Nicht-kastrierte Tiere haben, egal ob männlich oder weiblich, eine statistisch signifikant höhere Prävalenz als kastrierte respektive sterilisierte Tiere (Pesteanu-Somogyi et al. 2006). Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Katzen, die nur im Haus leben, und Katzen mit Freigang nachweisbar (Horzinek und Osterhaus 1979a). Angaben über mögliche Rassedispositionen sind in der Literatur nicht einheitlich und teilweise widersprüchlich. So kann in der Seroprävalenz in 13 Ländern kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rassekatzen und Mischlingskatzen gefunden werden (Horzinek und Osterhaus 1979a). In Australien ist die Seroprävalenz bei Burmesen und British Kurzhaar allerdings signifikant höher als bei Siam und Perser (Bell et al. 2006b). Verschiedene Untersuchungen zeigen einen hohen Prozentsatz an Katzen ohne Symptome von FIP, die mit FCoV infiziert sind oder waren, wenn in deren Umgebung FCoV endemisch sind: 39-85 % sind seropositiv, 37-95 % sind virämisch und 73-81 % scheiden FCoV mit dem Kot aus (Benetka et al. 2004). Die Seroprävalenz variiert in verschiedenen Ländern (ansteigende Seroprävalenz: Norwegen, Belgien, Portugal, Korea (<10 %), Großbritannien, Schweiz, Deutschland (20-25 %), Australien (34 %), Kanada, Südafrika, Irland, Frankreich, Dänemark, Schottland (40-50 %), Türkei (70 %)) (Horzinek und Osterhaus 1979a; Bell et al. 2006b; Pratelli et al. 2009; Duarte et al. 2010; An et al. 2011). In der Schweiz hat sich die Seroprävalenz zwischen 1987 und 1997 mehr als verdoppelt auf zuletzt 50 % in der gesunden Katzenpopulation (Kummrow et al. 2005). In Japan hat die Seroprävalenz innerhalb von 15 Jahren drastisch zugenommen. 1992 waren 14,6 % der gesunden Katzen und 21,3 % der chronisch kranken Katzen seropositiv (Hohdatsu et al. 1992). In 2007 waren 63,3 % der Katzen seropositiv. Von diesen Tieren hatten 98 % signifikant höhere Antikörpertiter gegen Serotyp I, lediglich 2 % gegen Serotyp II (Shiba et al. 2007). In Taiwan wurde zwischen 2003 und 2007 bei 54,3 % der getesteten Katzen (gesunde und kranke, FIP-verdächtige Tiere) Serotyp I isoliert, bei 3,6 % Serotyp II und bei 3,3 % der Fälle konnten beide Serotypen isoliert werden. Bei 38,8 % der Fälle war keine Differenzierung möglich (Lin et al. 2009).

2.3 Epidemiologie der FIP

Etwa 5-10 % der seropositiven Katzen entwickeln FIP (Addie et al. 1995), wobei die höchste Prävalenz bei Katzen zwischen sechs Monaten und fünf Jahren zu finden ist. Die Altersgruppe jünger als ein Jahr macht 30-75 % der FIP-Fälle aus (Neu und Pfeifer 1985; Rohrer et al. 1993; Benetka et al. 2004; Tsai et al. 2011), wobei 44 % der Katzen jünger als sechs Monate sind (Tsai et al. 2011). Das mediane Alter liegt unter einem Jahr (0,75 Jahre in der Studie von Tsai et al. (2011) und 0,96 Jahre in der Studie von Pesteanu-Somogyi et al. (2006)), 66-88 % der Katzen mit FIP sind jünger als zwei Jahre (Pesteanu-Somogyi et al. 2006; Tsai et al. 2011), 71-84 % jünger als vier Jahre (Neu und Pfeifer 1985; Rohrer et al. 1993).

In Österreich erkranken zwischen 1997 und 2002 signifikant mehr Rassekatzen an FIP. Sie machen 33,6 % der FIP-Fälle, aber nur 13,5 % der insgesamt untersuchten Katzen aus (Benetka et al. 2004). In North Carolina ist eine statistisch signifikant höhere Prävalenz für FIP bei folgenden Rassen gegenüber Mischlingskatzen beschrieben: Abessinierkatze, Bengalkatze, Heilige Birma, Colourpoint, Ragdoll und Rex. Nicht signifikant höher ist die Prävalenz dort für Burmesen, Exotic Shorthair, Manx, Perser, Russisch Blau und Siamkatzen. Bei 23 Katzenrassen ist die Prävalenz null, darunter sind Britisch Kurzhaar, Maine Coon und Norwegische Waldkatze (Pesteanu-Somogyi et al. 2006). In einer retrospektiven Auswertung neurologischer FIP-Fälle sind Burmesen dagegen überrepräsentiert (Bradshaw et al. 2004) und in einer australischen Studie sind 5/15 Katzen mit FIP Burmesen und 5/15 British Kurzhaar (Bell et al. 2006a). In North Carolina (USA) liegt die Prävalenz von FIP zwischen 1986 und 2002 bei 0,35 % für Mischlingskatzen bzw. bei 1,3 % für Rassekatzen (Pesteanu-Somogyi et al. 2006).

In Japan wurden 1992 bei FIP-Fällen zu 70 % Serotyp I und zu 30 % Serotyp II nachgewiesen (Hohdatsu et al. 1992). Ein knappes Drittel aller mit Serotyp I infizierten und Dreiviertel der mit Serotyp II infizierten Katzen, die zwischen 2003 und 2007 in Taiwan untersucht wurden, verstarben an FIP (Lin et al. 2009). In Österreich konnten bei 86 % Serotyp I, bei 7 % Serotyp II und bei 7 % beide Serotypen nachgewiesen werden (Benetka et al. 2004), in der Schweiz hatten 68 % der untersuchten Katzen höhere Antikörpertiter gegen Serotyp I, 23 % gleich hohe Titer gegen beide Serotypen und 9 % höhere Titer gegen Serotyp II (Kummrow et al. 2005).

Reinacher und Theilen diagnostizierten zwischen 1980 und 1985 bei 176 von 1095 pathologisch untersuchten Katzen FIP (16%). Bei 19,3% dieser 176 Katzen lag zusätzlich eine FeLV-Infektion vor (Reinacher und Theilen 1987). FIP rangierte 1984 nach feliner Parvovirose und der Infektion mit dem Felinen Leukämie-Virus (FeLV) auf Platz drei der häufigsten infektiösen Todesursachen der Katze und konnte bei 6 % aller pathologisch untersuchten Katzen diagnostiziert werden (Landes et al. 1984). Wittmer (1993) diagnostizierte bei 428 von 3054 Katzen, die pathologisch untersucht und auf FeLV getestet worden waren, FIP (14 %). Lacheretz stellte 1999 FIP bei 15 % (9/59) der pathologisch untersuchten Katzen fest. Damit war FIP nach Infektionen mit Retroviren die zweithäufigste infektiöse Todesursache bei Katzen (Lacheretz et al. 2002). Zwischen Mai 2002 und Dezember 2003 diagnostizierten Suntz et al. bei 12 % (37/302) der pathologisch untersuchten Katzen FIP (Suntz et al. 2010). Marioni-Henry (2004) benannte die FIP als häufigste alleinige Todesursache bei Katzen unter zwei Jahren (Marioni-Henry et al. 2004).

FIP wurde auch bei anderen Feliden wie Löwe (Robinson 1971; Wisser 1983), Puma (Theobald 1978), Luchs (Addie 2012), Leopard (Robinson 1971; Tuch 1974), Gepard (Horzinek und Osterhaus 1979a; Pfeiffer 1983), Jaguar (Robinson 1971; Franssen 1972), Karakal (Poelma 1971), Sandkatze (Addie 2012) und Pallaskatze (Pedersen 1987) beobachtet. Geparden haben eine hohe Empfänglichkeit für FIP während Löwe, Tiger, Puma und Luchs resistenter zu sein scheinen (Evermann et al. 1988).

2.4 Pathogenese der FIP

Experimentell können Katzen intravenös, intraperitoneal oder oral mit FIPV infiziert werden (Stoddart et al. 1988). Die Inkubationszeit beträgt dann etwa eine Woche (Foley et al. 1997). Bei natürlicher Infektion ist die tatsächliche Inkubationszeit unbekannt, epidemiologische Beobachtungen lassen aber eine Zeitspanne von bis zu vier Monaten als möglich erscheinen (Horzinek und Osterhaus 1979b). Vor allem die trockene Form der FIP tritt nach längerer Latenzzeit auf (Hayashi et al. 1980).

Unabhängig vom Infektionsweg kann eine FCoV-Ausscheidung mit oropharyngealen Sekreten vom zweiten bis zum neunten oder zehnten Tag post infectionem (p.i.) nachgewiesen werden (Stoddart et al. 1988). 14 Tage p.i., wenn die ersten klinischen Symptome auftreten, kommt es zu einer zweiten, wenige Tage andauernden Phase der oropharyngealen Virusausscheidung (Stoddart et al. 1988).

Die FCoV-Ausscheidung über den Kot beginnt zwischen dem zweiten und siebten Tag p.i. und bleibt bestehen bis Tag 10-14 p.i.. Im Durchschnitt erfolgt die Virusausscheidung mit dem Kot über neun Tage (Stoddart et al. 1988). Bei experimentell oral mit FCoV infizierten Katzen kann virale RNA unabhängig von der Infektionsdosis ab dem dritten Tag p.i. für 3-4 Wochen mittels PCR im Kot nachgewiesen werden (Poland et al. 1996; Meli et al. 2004).

Bei in Gruppen gehaltenen experimentell infizierten Katzen scheidet 1/3 der Katzen Viren kontinuierlich über 14-24 Monate mit dem Kot aus, 1/3 intermittierend und 1/3 beendet die Virusausscheidung innerhalb von 7-18 Monaten (durchschnittlich 12,3 Monate) (Pedersen et al. 2008). Junge Katzen (2-4 Monate alt) scheiden größere Virusmengen aus als ältere (Pedersen et al. 2008). Trächtigkeit, Geburt oder Laktation verändern die mit dem Kot ausgeschiedene Virusmenge nicht (Pedersen et al. 2008).

Auf natürlichem Weg kann die Infektion mit FCoV vermutlich fäkal-oral, oral-oral oder auch oral-nasal erfolgen (Stoddart et al. 1988). Es wird diskutiert, ob unterschiedlich virulente Stämme in der Katzenpopulation zirkulieren (Brown et al. 2009) oder ob Mutationen der Viren für den veränderten Zelltropismus und die dadurch erhöhte Virulenz verantwortlich sind (Pedersen et al. 2009; Chang et al. 2010). Durch Mutation können die Viren massiv in Makrophagen replizieren (Hayashi et al. 1980), was zu einer zellassozierten Virämie führt (Stoddart und Scott 1989). In der Folge kommt es zur Infektion von Makrophagen in den mesenterialen Lymphknoten, wo anschließend Monozyten infiziert werden. Diese breiten sich mit dem Blutstrom aus und führen zu einer systemischen Infektion. Durch die schnelle intrazelluläre Virusvermehrung lysieren die Makrophagen und setzen dadurch viele Viruspartikel frei, die durch neue Makrophagen phagozytiert werden. Infizierte Makrophagen wandern aus dem Blutstrom aus und rekrutieren durch das Freiwerden von Viren weitere Makrophagen. Makrophagen synthetisieren dann Interleukin 1 (IL-1), dem durch Endothelzellaktivierung, chemotaktische Wirkung und Induktion der Freisetzung anderer Zytokine eine Beteiligung an der Entstehung entzündlicher Prozesse zugeschrieben wird (Hasegawa und Hasegawa 1991). Da bei Katzen mit FIP die Apoptose von T- und B-Lymphozyten beobachtet wird, ohne dass diese Zellen mit FIPV infiziert sind, wird zusätzlich die Freisetzung löslicher zytotoxischer Faktoren aus den infizierten Makrophagen vermutet (Hayashi et al. 1983; Haagmans et al. 1996). Freie Viren werden im Blut mit Antikörpern in Immunkomplexen gebunden. Diese Immunkomplexe lagern sich teilweise in Gefäßwänden ab und induzieren damit die Freisetzung vasoaktiver Amine. Das führt zur Retraktion der Endothelzellen, sodass Plasmaproteine aus dem Gefäßsystem austreten können. Deshalb werden Immunkomplexe für die Entstehung der typischen proteinreichen Körperhöhlenergüsse als Folge einer Vaskulitis mit verantwortlich gemacht (Jacobse-Geels et al. 1980).

Seropositive Katzen zeigen bei experimentellen Infektionen einen fulminanteren Krankheitsverlauf als Seronegative. Deshalb vermutet man eine Antikörper-abhängige Verstärkung (antibody dependent enhancement, ADE), bei der die Virusaufnahme in die Makrophagen über den Fc-Rezeptor beschleunigt wird (Weiss und Scott 1981; Hohdatsu et al. 1991a; Corapi et al. 1992; Olsen et al. 1992; Scott et al. 1995). Dieser Effekt kann allerdings bei natürlichen Infektionen nicht beobachtet werden (Fehr et al. 1995). Stattdessen kann bei seropositiven Katzen eine zumindest teilweise Resistenz gegen FIP festgestellt werden (Addie et al. 1995).

2.5 Klinik und Krankheitsformen der FIP

Die FIP tritt klinisch in zwei verschiedenen Formen auf: zum einen als feuchte oder effusive Form, zum anderen als trockene, nicht-effusive, granulomatöse oder parenchymatöse Form. Beide Formen sind nicht strikt zu trennen (Horzinek und Osterhaus 1979b). Unter experimentellen Bedingungen kann gezeigt werden, dass Katzen, die eine trockene FIP entwickeln, zu Beginn der Erkrankung eine kurze Phase mit Erguss durchleben können oder zum Ende der Erkrankung hin Erguss produzieren. Auch bei Katzen mit feuchter FIP können in der pathologischen Untersuchung typische Granulome der trockenen Form gefunden werden (Horzinek und Osterhaus 1979b). Klinisch dominiert die feuchte Form, ihre Häufigkeit nimmt aber über die Jahre ab (Rohrer et al. 1993). Unklar ist, ob die Verschiebung der Krankheitsform durch ein erhöhtes Bewusstsein für FIP und die verbesserte Diagnostik bedingt ist. Während 1985 in Deutschland 94 % der Katzen mit FIP einen Körperhöhlenerguss aufweisen (Neu und Pfeifer 1985), sind es in der Schweiz zwischen 1991 und 1992 57,5 % (Rohrer et al. 1993). Zwischen 2003 und 2009 wird in Taiwan bei 64 % der Katzen eine feuchte Form, bei 24 % eine trockene Form und bei 12 % eine gemischte Form der FIP diagnostiziert (Tsai et al. 2011). In der Literatur sind FIP-typische klinische Symptome bei natürlicher Infektion – im Gegensatz zur experimentellen Form – spärlich und zum Teil widersprüchlich beschrieben. Gleiches gilt für den zeitlichen Verlauf, Alters- und Geschlechtsbezogenheit (Neu und Pfeifer 1985). Die initialen klinischen Symptome sind nicht charakteristisch und unabhängig von der sich später entwickelnden FIP-Form (Horzinek und Osterhaus 1979b; Neu und Pfeifer 1985). Bei experimentell infizierten Katzen tritt Fieber ($>39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) ein bis zwölf Tage p.i. auf. Die Tiere zeigen während des Fiebers Anämie, Ikterus, Dehydratation, Apathie, Gewichtsverlust und/oder ein pendelndes Abdomen. Ikterus tritt fünf bis neun Tage p.i. auf (Weiss und Scott 1981).

2.5.1 Feuchte, effusive Form

Die typische feuchte oder effusive Form der Erkrankung ist geprägt durch eine exsudative Peritonitis und/oder Pleuritis. Die Peritonealhöhle ist häufiger von Erguss betroffen (74-88 %) als die Pleurahöhle (6-19 %) oder das Perikard, bei 3-6 % der Fälle liegt ein Aszites gemeinsam mit Thoraxerguss vor (Neu und Pfeifer 1985; Hirschberger et al. 1995; Paltrinieri et al. 1998; Ritz et al. 2007). Katzen mit feuchter Form der FIP weisen einen Aszites von wenigen Millilitern bis hin zu ca. zwei Litern auf (Horzinek und Osterhaus 1979b). Klinisch wird bei 70 % der Katzen mit Aszites ein umfangsvermehrtes Abdomen festgestellt (Neu und Pfeifer 1985). Die Umfangsvermehrung des Abdomens ist bei der Palpation in der Regel nicht schmerzhaft (Horzinek und Osterhaus 1979b). Bei hochgradigem Aszites kann durch den Zwerchfellhochstand Dyspnoe bis hin zu Maulatmung und Zyanose auftreten (Horzinek und Osterhaus 1979b). Bei Vorliegen eines Thoraxergusses zeigen 90 % der Katzen Dyspnoe (Neu und Pfeifer 1985).

2.5.2 Trockene, nicht-effusive, granulomatöse, parenchymatöse Form

Typisch für die trockene Form der FIP sind pyogranulomatöse Entzündungen verschiedener innerer Organe. Von den abdominalen Organen sind vor allem Nieren und mesenteriale Lymphknoten gefolgt von Leber und hepatischen Lymphknoten betroffen. Erfahrene Untersucher können Granulome an den Organen, vor allem an Niere oder Mesenteriallymphknoten, mitunter palpieren. Histologisch sind diese Granulome Ansammlungen von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen, die in der Regel eine zentrale Nekrose mit Fibrineinlagerung umgeben. Bei trockener FIP überwiegt klinisch eine Beteiligung von ZNS und Augen, es werden oft keine typischen Veränderungen an viszeraleen Organen festgestellt (Neu und Pfeifer 1985).

Mehr als ein Drittel der Katzen mit trockener FIP haben keine anderen Krankheitsanzeichen als neurologische Symptome. FIP ist mit 16 % eine häufige Diagnose bei Katzen, die mit neurologischen Symptomen versterben oder euthanasiert werden (Bradshaw et al. 2004). Bei Katzen jünger als zwei Jahre steigt dieser Prozentsatz auf 28 % an (Marioni-Henry et al. 2004).

Ein Viertel der Katzen mit neurologischer Form der FIP hat Anfälle. Davon zeigen ca. zwei Drittel generalisierte tonisch-klonische Krämpfe und etwa ein Drittel komplexe fokale Anfälle. Die neurologische Untersuchung der Tiere, die Anfälle haben, deutet in ca. 85 % der Fälle auf eine singuläre Lokalisation hin. Bei der Hälfte dieser Tiere liegt diese Lokalisation im Großhirn, bei etwa einem Drittel im Hirnstamm. Die häufigsten Symptome bei Katzen mit Großhirnbeteiligung sind abnormaler mentaler Status, Verhaltensänderungen (Orientierungslosigkeit oder verstärkte Bewegung), Aggressivität oder abnormale Stellreaktionen. Bei den Katzen mit Hirnstammläsionen zeigen 80 % eine Beteiligung des Vestibularorgans und in der Folge Nystagmus oder Kopfschiefhaltung. Bei fast jeder zweiten Katze, die wegen FIP-bedingter Anfälle vorgestellt wird, können klinisch ein Gewichtsverlust und/oder eine Muskelatrophie sowie eine abnormale Körpertemperatur festgestellt werden. Etwa ein Drittel der Tiere hat eine Hypothermie, einzelne Tiere weisen Fieber auf (Timmann et al. 2008).

Bei den Katzen mit neurologischer Form der FIP, die keine Anfälle haben, kann der Krankheitsverlauf zwischen akut (weniger als 24 Stunden) und chronisch (bis zu 2 Monaten) variieren. In allen Fällen verläuft die Krankheit progressiv. Klinisch fällt ungefähr die Hälfte der Katzen durch Apathie auf. In der neurologischen Untersuchung zeigen ca. drei Viertel der Tiere eine Ataxie, etwa die Hälfte weist eine Lethargie oder Ausfälle der Kopfnerven auf. Ungefähr 40 % der Katzen sind tetraparetisch und ca. ein Drittel der Tiere hat zentrale Gleichgewichtsstörungen, abnormale Stellreaktionen und/oder eine Paraparese. Bei der Hälfte der Katzen liegt die Lokalisation allein im Hirnstamm. Bei ca. 30 % ist die Lokalisation multifokal, bei ca. 15 % allein im Rückenmark zu finden. In Einzelfällen liegt die Lokalisation im Großhirn (Timmann et al. 2008).

Augenläsionen finden sich bei bis zu 60 % der seziierten Katzen mit trockener Form der FIP. Die FIP kann alle Gewebe des Auges verändern. Eine Uveitis ist dabei der häufigste Befund. Typische ophthalmologische Befunde bei FIP sind neben der Uveitis eine Iritis, Irisatrophie, Trübung des Humor vitreus, Präzipitate, entzündliche Niederschläge auf dem Hornhautendothel, Hornhautödem, Hornhautgeschwür, Linsenkatarakt, Glaskörpertrübung, Retinitis, Netzhautblutungen und Phthisis bulbi. Bei der trockenen Form der FIP sind die Blutgefäße im Auge in der Regel involviert, der Nervus opticus kann zusätzlich beteiligt sein (Leukert 2002).

2.6 Diagnostik der FIP

Die Diagnose der FIP basiert auf dem Signalement, der Geschichte der Katze (Zucht oder Tierheim, Haltung als Einzeltier oder in einem Mehrkatzenhaushalt, Kontakt zu an FIP erkrankten Tieren), dem Krankheitsverlauf, klinischen Befunden und einer Anzahl an hinweisenden, aber nicht spezifischen Laborbefunden (Hirschberger et al. 1995; Addie et al. 2004).

2.6.1 Hämatologie

Die Veränderungen in der Hämatologie sind variabel und nicht pathognomonisch. Experimentell infizierte Katzen entwickeln eine progressive normozytäre normochrome Anämie mit mittelgradiger Poikilozytose. Die Gesamtleukozytenzahl sinkt sieben Tage p.i. bis auf 30 % des Wertes vor der Infektion ab und es liegt sowohl eine absolute als auch relative Lymphopenie vor. Eine Thrombopenie kann drei bis sieben Tage p.i. erstmals beobachtet werden (Horzinek und Osterhaus 1979b; Weiss und Scott 1981).

Neu und Pfeifer detektieren bei >50 % der natürlich infizierten Katzen, die an FIP erkrankten, eine Leukozytose und bei <50 % eine Anämie (Neu und Pfeifer 1985). In einer anderen Studie haben 77,8 % der Katzen mit feuchter Form der FIP und 45,5 % der Katzen mit trockener Form der FIP bei der Erstvorstellung eine Anämie (Hämatokrit $22,6 \pm 4,9$), maximal drei Tage vor dem Versterben haben alle Katzen mit FIP eine Anämie (Hämatokrit $17,0 \pm 4,6$) (Tsai et al. 2011).

2.6.2 Klinische Chemie

In der klinischen Chemie können sowohl erhöhte Leberenzymwerte als auch mit Bilirubin ein erhöhter Leberfunktionswert auffallen (Horzinek und Osterhaus 1979b). Eine Hyperbilirubinämie zeigen 82 % der Tiere, eine erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) 75 % (Rohrer et al. 1993). Experimentell infizierte Katzen zeigen Veränderungen der Leberwerte ab dem siebten Tag p.i.. Bilirubin kann dabei Werte über 4 mg/dl ($68,4 \mu\text{mol/l}$, Referenzbereich $0-3,4 \mu\text{mol/l}$) erreichen, AST ist vier- bis fünffach, Alanin-Aminotransferase (ALT) zwei- bis dreifach erhöht (Weiss und Scott 1981).

Sind die Nieren beteiligt, lassen sich erhöhte Harnstoff- und Kreatininwerte feststellen (Horzinek und Osterhaus 1979b).

Eine Hyperproteinämie ist ein regelmäßiger Befund bei natürlich auftretender FIP. Dreizehn verschiedene Autoren geben einen Wert von $85,5 \pm 17,9$ g/l (Mittelwert \pm Standardabweichung) an, was signifikant höher ist als der Normalwert für Katzen älter als neun Monate ($66,5 \pm 7,5$ g/l) (Horzinek und Osterhaus 1979b). Getragen wird die Erhöhung hauptsächlich durch Gammaglobuline, die durchschnittlich mit $35,9 \pm 22$ g/l verglichen mit den Normalwerten von $14,1 \pm 5,2$ g/l erhöht sind (Horzinek und Osterhaus 1979b). Die Serumelektrophorese zeigt zusätzlich auch eine Erhöhung des alpha-2-Peaks (Addie et al. 2004). Der Albumingehalt ist in 78 % und der Albumin-Globulin-Quotient in 81 % der Fälle erniedrigt (Rohrer et al. 1993). Bei einem Schwellenwert von 0,6 liegt die Sensitivität des Albumin-Globulin-Quotienten bei 0,75-0,88, die Spezifität bei 0,80-0,87. Erhöht man den Schwellenwert auf 0,8, steigt die Sensitivität auf 0,82-0,97 während die Spezifität auf 0,58-0,80 sinkt (Hirschberger et al. 1995; Hartmann et al. 2003). Basierend auf der neueren Studie macht ein Albumin-Globulin-Quotient $>0,8$ das Vorliegen einer FIP also sehr unwahrscheinlich (Addie et al. 2009).

2.6.3 Punktatuntersuchung

Die feuchte Form der FIP ist mit 41 % die Hauptursache für einen Körperhöhlenerguss bei Katzen. Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind Ergüsse bedingt durch Tumore (24 %), Herzerkrankungen (14 %) oder Serositis purulenta (12 %) (Hirschberger et al. 1995). Weiterhin kommt jeder Krankheitsprozess, der zu Aszites oder Thoraxerguss führt, in Frage. Dazu zählen unter anderem Erkrankungen, die zu einer Erhöhung des hämostatischen Druckes (z. B. Stauung durch Thrombose) oder Erniedrigung des kolloidosmotischen Druckes (z. B. Proteinverlust-Enteropathie, Proteinverlust-Nephropathie oder Leberfunktionsstörung) führen, Verletzungen der harnableitenden Wege (Uroabdomen), Verletzung von Gallenblase oder Gallengängen (gallige Peritonitis) sowie Verletzungen von Gefäßen oder Organen (Hämaskos, Hämothorax). Durch die Punktatuntersuchung können die meisten dieser Differentialdiagnosen mit hoher Sicherheit bestätigt oder ausgeschlossen werden, sodass die Untersuchung des Punktats (Spezifisches Gewicht, Gesamtprotein, Zellzahl und zytologische Untersuchung) in keinem Fall übergangen werden sollte (Addie et al. 2004).

2.6.3.1 Makroskopische Punktatuntersuchung

Bei einer FIP ist die Ergussflüssigkeit klassischerweise makroskopisch klar, geruchlos, viskös bis fadenziehend und gelb bis bernsteinfarben. Gelegentlich können Fibrinflocken sichtbar sein. In Kontakt mit Luft kann die Flüssigkeit gerinnen oder gelieren (Horzinek und Osterhaus 1979b).

2.6.3.2. Labordiagnostische Punktatuntersuchung

In der Regel handelt es sich um ein Exsudat mit pyogranulomatösem Zellbild. Das spezifische Gewicht liegt zwischen 1017 und 1047, die Zellzahl unter 25 000/ μ l und der Proteingehalt liegt zwischen 34 und 118 g/l (Horzinek und Osterhaus 1979b; Rohrer et al. 1993).

Eine bessere diagnostische Aussagekraft als das Gesamtprotein hat auch im Erguss der Albumin-Globulin-Quotient. Ein Quotient unter 0,6 ist spezifisch bei entzündlichen Ergüssen. Meist handelt es sich um FIP. Für den Schwellenwert von 0,6 wird die Sensitivität mit 0,67, die Spezifität mit 0,85 angegeben. Legt man als Schwellenwert 0,8 fest, steigt die Sensitivität auf 0,78, die Spezifität sinkt auf 0,79 (Hartmann et al. 2003). In einer älteren Studie schließt ein Albumin-Globulin-Quotient über 0,8 das Vorliegen einer FIP praktisch aus (Hirschberger et al. 1995).

2.6.3.3 Rivaltaprobe

Die Rivaltaprobe ist ein schneller, einfach durchführbarer und kostengünstiger Test. In einem Reagenzglas werden einige Milliliter destilliertes Wasser und wenige Tropfen Eisessig gemischt und anschließend ein Tropfen des Körperhöhlenergusses vorsichtig auf die Oberfläche pipettiert. Löst der Tropfen sich auf, ist der Test negativ, bleibt der Tropfen an der Oberfläche hängen oder sinkt als Ganzes ab, ist der Test positiv. Die Testauswertung erfolgt subjektiv durch den Untersucher. Eine Methode zur Objektivierung des Tests ist bisher nicht beschrieben.

Die Rivaltaprobe wurde zu Beginn des letzten Jahrhunderts eingeführt um Transsudate und Exsudate zu unterscheiden. In der Humanmedizin wird sie nicht mehr eingesetzt und auch beim Hund eignet sie sich nicht gut zur Unterscheidung der Ergüsse und wird deshalb nicht mehr verwendet (Fischer et al. 2012).

Zur FIP-Diagnostik wird der Rivaltaprobe eine Sensitivität von 0,98-1,00 und eine Spezifität von 0,80-0,81 zugeschrieben (Hirschberger et al. 1995; Hartmann et al. 2003). Ergüsse infolge purulenter Serositis sind zu 50 % rivaltapositiv, Ergüsse bedingt durch einen Tumor zu 20 %. Ergüsse bedingt durch eine Herzinsuffizienz sind rivaltanegativ (Hirschberger et al. 1995). In einer neueren Studie erreicht die Rivaltaprobe bei einer FIP-Prävalenz von 34,6 % eine niedrigere Sensitivität von 0,91 und eine deutlich niedrigere Spezifität von 0,66 (Fischer et al. 2012).

2.6.4 Indirekter Virusnachweis

2.6.4.1 Antikörper gegen FCoV („FIP-Titer“)

Als Reaktion auf eine Infektion mit FCoV produzieren Katzen humorale Antikörper, die zwar nicht vor der Erkrankung schützen, aber eingeschränkt diagnostisch genutzt werden können (Horzinek und Osterhaus 1979b). Viele Labors bezeichnen den Nachweis von Antikörpern als „FIP-Titer“, was irreführend ist, besser ist die Bezeichnung „Coronaviren-Antikörpertiter“. Da eine Kreuzreaktivität mit CCV und TGEV besteht, muss ein positiver Antikörpertiter nicht in jedem Fall durch eine Infektion mit FCoV bedingt sein. Das Vorhandensein von Antikörpern zeigt lediglich den Kontakt zu CoV an, auch eine Unterscheidung zwischen FECV und FIPV ist nicht möglich.

Bei experimentell mit FIPV infizierten Katzen tritt die Serokonversion zeitgleich zum Auftreten erster klinischer Symptome 10-21 Tage p.i. auf (Weiss und Scott 1981). Sind die Katzen zusätzlich mit dem feline Immundefizienz Virus (FIV) infiziert, serokonvertieren sie später und erreichen nur niedrigere Antikörpertiter (Poland et al. 1996). Nach natürlicher Infektion kann bei an FIP verstorbenen Katzen der Antikörpernachweis negativ sein oder alle Titerstufen bis zur höchsten Verdünnung erreichen (Kennedy et al. 1998). Eine mögliche Erklärung für das negative Ergebnis ist, dass die vorhandenen Antikörper in Immunkomplexen gebunden sind und deshalb im Test nicht nachgewiesen werden können (Kai et al. 1992). Selbst steigende Antikörpertiter beweisen nicht das Vorliegen einer FIP, sie kommen auch im Rahmen von Reinfektionen oder akuten Schüben von FECV-Infektionen vor, ohne dass die betroffenen Tiere in Anschluss eine FIP entwickeln (Addie et al. 2000). Die Höhe des Antikörpertiters korreliert nicht mit der Virusausscheidung (Addie et al. 2000). In einer Studie haben alle Virusausscheider hohe Antikörpertiter (Addie et al. 2000), in einer anderen Studie können Ausscheider mit negativem Antikörpertiter gefunden werden (Meli et al. 2004).

Der Nachweis von Antikörpern im Serum erreicht eine Sensitivität und Spezifität von 0,86 bzw. 0,85 (Hartmann et al. 2003). Antikörper können auch im Liquor nachgewiesen werden. Die Höhe des Antikörpertiters im Liquor ist positiv korreliert mit der Höhe des Antikörpertiters im Serum und erreicht eine Sensitivität von 0,60 sowie eine Spezifität von 0,90. Verglichen mit dem Antikörpernachweis aus Serum bringt der Nachweis von Antikörpern im Liquor keinen diagnostischen Vorteil, da alle Katzen mit nachweisbaren Antikörpern im Liquor gleichzeitig hohe Antikörpertiter im Serum haben (Boettcher et al. 2007).

2.6.4.2 Nachweis von Immunkomplexen

Mit einem kompetitiven ELISA können charakteristische Immunkomplexe im Serum oder Körperhöhlenerguss nachgewiesen werden. Ein positives Ergebnis kann das Vorliegen einer FIP nicht beweisen. So werden auch bei klinisch gesunden Katzen, die in einem Haushalt leben, in dem eine andere Katze an FIP verstorben ist, positive Testergebnisse beschrieben (Meli et al. 2004). Die Sensitivität wird mit 0,48, die Spezifität mit 0,91 angegeben (Hartmann et al. 2003).

2.6.5 Direkter Virusnachweis

Da der Serotyp I der FCoV, der die Feldinfektionen dominiert, in Gewebekulturen schlecht wächst, ist die Virusisolation zur FIP-Diagnose routinemäßig nicht möglich (Li und Scott 1994).

2.6.5.1 Nachweis von FCoV-RNA durch RT-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR)

Durch die RT-PCR kann FCoV-RNA in Ergussflüssigkeit, Blut (Vollblut, Plasma oder Serum), Kot und Gewebe nachgewiesen werden (Li und Scott 1994; Herrewegh et al. 1995a; Addie et al. 1996; Gunn-Moore et al. 1998; Kennedy et al. 1998; Kiss et al. 2000; Meli et al. 2004; Kipar et al. 2006a, 2006b). Sie ist grundsätzlich ein sensitiver und spezifischer Test zum Nachweis von FCoV. Eine Differenzierung zwischen FECV und FIPV ist allerdings nicht möglich (Kennedy et al. 1998).

2.6.5.1.1 Nachweis von FCoV-RNA durch RT-PCR aus Ergussflüssigkeit

Die RT-PCR aus Ergussflüssigkeit korreliert mit den Ergebnissen der Histopathologie (Kennedy et al. 1998). Lange ging man davon aus, dass in der Ergussflüssigkeit ausschließlich FIPV-RNA nachgewiesen wird, weil FECV durch den eingeschränkten Zelltropismus nicht in die Körperhöhlenergüsse gelangen (Stoddart und Scott 1989). Mehrere Studien haben aber bewiesen, dass sich FCoV systemisch verbreiten können ohne FIP zu verursachen (Gunn-Moore et al. 1998; Meli et al, 2004; Sharif et al. 2011). Trotzdem hat der Test einen hohen positiven prädiktiven Wert. In einer Studie mit 23 Katzen wird eine Sensitivität von 0,91 und Spezifität von 0,94 angegeben (Gamble et al. 1997). Tsai (2011) kann bei 9/9 (100 %) Katzen mit feuchter Form der FIP CoV-RNA im Aszites und bei 17/18 (94,4 %) im Thoraxerguss nachweisen. Die RT-PCR aus Ergussflüssigkeit könnte deshalb ein hilfreicher ante mortem Test für die feuchte Form der FIP mit der Genauigkeit der Histopathologie sein, ohne dass das Risiko einer Biopsie eingegangen werden muss (Kennedy et al. 1998).

2.6.5.1.2 Nachweis von FCoV-RNA durch RT-PCR aus Blut

Bei der RT-PCR aus Blut sind 67,5 % positive Testergebnisse bei 40 klinisch gesunden Katzen beschrieben (Sharif et al. 2011), was durch die transiente Virämie bei der Infektion mit FECV erklärt wird (Meli et al. 2004). Ebenso sind negative Testergebnisse bei 4/7 Katzen mit FIP beschrieben, besonders bei der Verwendung von Serum (Kennedy et al. 1998). Bei Katzen mit FIP kann eine Virämie am häufigsten durch Verwendung von EDTA-Plasma oder -Vollblut nachgewiesen werden (Sensitivität 0,83 bzw. 0,80-1,00) (Gunn-Moore et al. 1998; Sharif et al. 2011). Die Untersuchung von Serum findet 75 % virämische Katzen. Mit Heparin-Vollblut oder -Plasma sind 75 % bzw. 67 % der Tests positiv (Gunn-Moore et al. 1998). Gunn-Moore und Mitarbeiter (1998) detektieren 80 % virämische Katzen unabhängig davon ob die Tiere an FIP erkrankt oder gesund sind, aber in einem Haushalt leben, in dem FCoV endemisch sind. Nach einem Jahr sind weiterhin 80 % der gesunden Tiere virämisch. Die bestehende Virämie scheint die Katzen nicht für die Entstehung einer FIP zu prädisponieren (Gunn-Moore et al. 1998). Bei Katzen ohne Körperhöhlenerguss liegt die Sensitivität der RT-PCR aus Blut bei 0,53 (n= 25), die Spezifität bei 0,88 (n= 25) (Hartmann et al. 2003).

2.6.5.1.3 Nachweis von FCoV-RNA durch RT-PCR aus Kot

Die RT-PCR aus Kot ist zur FIP-Diagnostik nicht geeignet, da ein Großteil der FECV-infizierten Katzen permanent oder intermittierend FCoV mit dem Kot ausscheiden. Sie wird vor allem eingesetzt, um FCoV-Ausscheider in größeren Katzenbeständen zu detektieren (Addie et al. 2009).

2.6.5.1.4 Nachweis von FCoV-RNA durch RT-PCR aus Gewebe

Bei experimentell oder natürlich mit FCoV infizierten, klinisch gesunden Katzen können mittels RT-PCR in Jejunum, Ileum, Kolon und mesenterialen Lymphknoten die größten Virenmengen nachgewiesen werden. Geringere Virusmengen können in Leber, Niere, Milz, Rektum, Lunge, Thymus, Gehirn und Knochenmark gefunden werden (Meli et al. 2004). Bei 87,5 % der klinisch kranken, FIP-verdächtigen und bei 60,7 % der kranken, nicht-FIP-verdächtigen Katzen kann FCoV-RNA in Leber, Niere und/oder Milz nachgewiesen werden (Li und Scott 1994). Kipar weist FCoV-RNA bei 100 % der Katzen, die an FIP verstarben, aber auch bei 85 % der Katzen, bei denen keine FIP vorlag, in mindestens einem Gewebe nach. Bei knapp der Hälfte der an FIP verstorbenen Katzen findet sich FCoV-RNA in allen untersuchten Geweben, bei 20 % in zwei Organen und bei einem Drittel der Katzen nur in einem Gewebe. Der Nachweis gelingt bei 87 % der an FIP verstorbenen Katzen in den mesenterialen Lymphknoten, bei 65 % im Knochenmark und bei 60 % in der Milz. Bei den FCoV-infizierten Katzen, die keine FIP entwickelten, ist der Test bei 33 % in mesenterialen Lymphknoten positiv, bei 38 % in der Milz und bei 46 % im Knochenmark (Kipar et al. 2006a).

2.6.5.2 Nachweis von FCoV-Antigen durch direkte Immunfluoreszenz

In den Makrophagen aus Körperhöhlenerguss kann FCoV-Antigen mittels direkter Immunfluoreszenztechnik nachgewiesen werden. Die Sensitivität des Tests wird mit 0,69-0,95, die Spezifität mit 1,00 angegeben (Parodi et al. 1993; Hirschberger et al. 1995).

2.6.5.3 Immunhistologie

Bei der Immunhistologie handelt es sich um ein etabliertes Verfahren, bei dem in Biopsien oder postmortal innerhalb der Granulome durch den Nachweis von FCoV-Antigen in den Makrophagen die Diagnose FIP bestätigt werden kann. Sie ist derzeit als Goldstandard anerkannt (Addie et al. 2004), gegen den andere Testverfahren zu beurteilen sind.

2.6.6 Algorithmus zur FIP-Diagnostik

Da sich kein einzelner Test zur sicheren Diagnose der FIP am lebenden Tier eignet, wurden verschiedene Algorithmen zum diagnostischen Vorgehen entwickelt. Rohrer und Mitarbeiter beschreiben einen Algorithmus, der anamnestische Punkte, Befunde der klinischen Untersuchung und ein Minimum an routinemäßig gemessenen Laborwerten einbezieht. Dieser Algorithmus erreicht eine diagnostische Sensitivität von 0,95 und eine diagnostische Spezifität von 0,89. Etwas weniger als 5 % der an FIP erkrankten Katzen werden durch den Algorithmus nicht erfasst (Rohrer et al. 1993). Hartmann und Mitarbeiter entwickeln einen Algorithmus, der die Rivaltaprobe, direkte und indirekte Erregernachweise nutzt (Hartmann 2010). Addie und Mitarbeiter kombinieren Anamnese, klinische Befunde, Routinelabor und spezifische Tests (Addie et al. 2009). Sensitivität und Spezifität der beiden Algorithmen sind nicht bekannt.

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchungsmaterial

In der Zeit von Juni 2009 bis Juli 2011 wurden Katzen mit einem Körperhöhlenerguss aus dem Patientengut des Klinikums Veterinärmedizin, Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-Universität Gießen und der Tierklinik in Hofheim untersucht. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Katzen, bei denen weniger als fünf Milliliter Erguss zu gewinnen waren. Alle Tiere wurden klinisch untersucht und ihnen wurde routinemäßig Blut abgenommen. Unter Ultraschallkontrolle erfolgte eine Abdomino-, Thorako- bzw. Perikardiozentese. Sofern bei einer Katze Ergüsse in zwei Körperhöhlen vorlagen, wurden beide punktiert und untersucht. Setzten die Katzen während des stationären Aufenthaltes Kot ab, wurde dieser zur Untersuchung aserviert. Fand kein spontaner Kotabsatz statt, wurde Kot durch eine rektale Tupferprobe gewonnen. Verstarb ein Tier oder wurde euthanasiert, erfolgte, sofern die Besitzer es zuließen, eine pathologische Untersuchung im Institut für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität durch die Mitarbeiter dieses Instituts. Weitere diagnostische Maßnahmen (z. B. Röntgenaufnahmen, Echokardiographie, Computertomographie, Biopsienahmen, bakteriologische Untersuchungen) wurden für jede Katze individuell aufgrund der klinischen Präsentation und der Verdachtsdiagnose im Rahmen der medizinischen Betreuung durch die Mitarbeiter der Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-Universität durchgeführt.

3.2 Bearbeitung der Proben

Das Blut und die Ergussflüssigkeit wurden bei der Entnahme auf Calcium-EDTA-, Lithium-Heparin- und Serumröhrchen verteilt. Im Zentrallabor des Klinikums Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität wurden die Routine-Laboruntersuchungen (Hämatologie, Klinische Chemie, Punktatuntersuchung) und die Rivaltaproben durch die medizinisch-technischen Laborassistentinnen, die zytologischen Untersuchungen sowie Validierungen der Routine-Laboruntersuchungen durch die klinische Pathologen in der Regel direkt im Anschluss an die Probengewinnung durchgeführt. Direkte und indirekte Virusnachweise erfolgten durch die Mitarbeiter des diagnostischen Labors des Instituts für Virologie der Justus-Liebig-Universität (RT-nPCR und Antikörpernachweis) und des Landesbetriebes hessisches Landeslabor (Antigennachweis in Makrophagen in der Ergussflüssigkeit mittels Immunfluoreszenz) in der Regel am nächsten Werktag. Lag die Probengewinnung außerhalb der regulären Arbeitszeit, wurden alle Proben bis zur Untersuchung bei 4 °C aufbewahrt.

3.3 Hämatologie

Die hämatologische Blutuntersuchung wurde im Zentrallabor des Klinikums Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität durch die medizinisch-technischen Laborassistentinnen mit dem automatischen Hämatologiegerät ADVIA 2120 (Siemens Health Care Diagnostics GmbH) durchgeführt und durch klinische Pathologen validiert.

Es wurden folgende Parameter ausgewertet:

- Leukozytenzahl (Referenzbereich $6,0-18,0 \times 10^9/l$)
- Lymphozytenzahl (aus dem automatischen Differentialblutbild) (Referenzbereich $1,5-7,0 \times 10^9/l$)
- Erythrozytenzahl (Referenzbereich $5,0-10,0 \times 10^{12}/l$)
- Thrombozytenzahl (Referenzbereich $180-550 \times 10^9/l$)

3.4 Klinische Chemie

Die klinisch-chemische Blutuntersuchung wurde im Zentrallabor des Klinikums Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität durch die medizinisch-technischen Laborassistentinnen mit dem ABX Pentra 400 (Acon Lab AG) durchgeführt und durch klinische Pathologen validiert.

Folgende Parameter wurden ausgewertet:

- Gesamtprotein (Referenzbereich $54,7-78,0 \text{ g/l}$)
- Albumin (Referenzbereich $21,0-33,0 \text{ g/l}$)
- Globulin (Referenzbereich $26,0-51,0 \text{ g/l}$)
- Bilirubin (Referenzbereich $<3,4 \mu\text{mol/l}$)
- AST (Referenzbereich $55-91 \text{ U/l}$)

Zusätzlich wurde der Albumin-Globulin-Quotient berechnet.

3.5 Punktatuntersuchung

Die routinemäßige Punktatuntersuchung wurde im Zentrallabor des Klinikums Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität durch die medizinisch-technischen Laborassistentinnen durchgeführt und von klinischen Pathologen validiert. Sie umfasste folgende Punkte:

- Zellzahl mit automatischem Hämatologiegerät Advia 2120 (Siemens Health Care Diagnostic GmbH)
- Gesamteiweiß mittels Refraktometer
- Albumin mit dem ABX Pentra 400 (Acon Lab AG)
- Globulin sowie der Albumin-Globulin-Quotient wurden aus den gemessenen Werten errechnet
- Zytologische Untersuchung von Direktausstrichen und Zytozentrifugenpräparaten durch klinische Pathologen.

Die Anfertigung der Präparate und Färbung nach Pappenheim mit May-Giemsa-Grünwald-Lösung erfolgte durch die medizinisch-technischen Laborassistentinnen.

3.6 Rivaltaprobe

Im Zentrallabor des Klinikums Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität wurde durch die medizinisch-technischen Laborassistentinnen die Rivaltaprobe durchgeführt. Dazu wurde ein Reagenzglas mit 8 ml destilliertem Wasser gefüllt, 50 µl Eisessig dazugegeben und beides gemischt. Anschließend wurde ein Tropfen des Punktats auf die Lösung gegeben. Löste sich der Tropfen auf, wurde die Probe als negativ angesehen. Blieb der Tropfen an der Oberfläche hängen oder blieb bestehen und schwebte langsam nach unten, wurde die Probe als positiv angesehen.

3.7 Indirekter Virusnachweis durch Nachweis von Antikörpern gegen FCoV

Der Nachweis von Antikörpern gegen FCoV erfolgte durch die Mitarbeiter des diagnostischen Labors des Instituts für Virologie der Justus-Liebig-Universität. Antikörper gegen Serotyp I und II wurden in Ergussflüssigkeit und Serum durch indirekte Immunfluoreszenz nachgewiesen. Dazu wurden CrFK-Zellen (Crandell-Reeses feline kidney cells, feline Nierenzellkulturen) mit FCoV vom Serotyp I (Black strain) und Serotyp II (79-1146) infiziert und fixiert. Serum und Ergussflüssigkeit der Katzen wurden in zwölf Stufen mit dem Faktor 2 verdünnt, begonnen bei 1:10 über 1:20, 1:40 usw. bis zu 1:20480. Die verdünnten Seren und Ergüsse wurden jeweils zu infizierten und nicht-infizierten Zellen gegeben. Nach der Inkubation wurde die Bindung des primären Antikörpers mit Hilfe von anti-cat conjugate (goat anti-cat cy3) (Dianova) nachgewiesen. Als Titerhöhe wurde für Serotyp I und Serotyp II sowohl aus Serum als auch aus Ergussflüssigkeit die jeweils höchste Verdünnungsstufe angegeben, bei der noch eine Fluoreszenz nachgewiesen werden konnte (persönliche Mitteilung des diagnostischen Labors des Instituts für Virologie, Veterinärmedizin, der Justus-Liebig-Universität Gießen).

3.8 Direkter Virusnachweis

3.8.1 Direkter Virusnachweis durch Nachweis von FCoV-RNA

FCoV-RNA wurde durch die Mitarbeiter des diagnostischen Labors des Instituts für Virologie der Justus-Liebig-Universität wie von Herrewegh beschrieben mittels nested reverse Transkriptase Polymerase-Kettenreaktion (RT-nPCR) in EDTA-Blut, Ergussflüssigkeit und Kot nachgewiesen.

Als Primer-Region wurde die hochkonservierte 3'-untranslated region (3'-UTR) der FCoV gewählt (Herrewegh et al. 1995a).

3.8.2 Direkter Virusnachweis durch Nachweis von FCoV-Antigen

Der Nachweis von FCoV-Antigen in Ergussflüssigkeit erfolgte durch die Mitarbeiter des Landesbetriebes hessisches Landeslabor wie von Parodi et al. (1993) beschrieben.

Der Erguss wurde zentrifugiert, resuspendiert und ein Tropfen des gelösten Pellets auf einem Objektträger mit FIP-Konjugat aus eigener Herstellung des Landesbetriebes hessisches Landeslabor überschichtet. Für das FIP-Konjugat wurden Antikörper aus gefiltertem Aszites FIP-kranker Katzen mit Polyethylenglykol präzipitiert und danach resuspendiert. Der CoV-Titer der gereinigten Antikörper lag bei 1:1600 in der indirekten Immunfluoreszenz. Die Konjugation erfolgte mit Fluorescein Isothiocyanat. Die fluoreszenzmikroskopische Auswertung erfolgte durch Beurteilung einer spezifischen zytoplasmatischen Fluoreszenz in den Makrophagen.

3.9 Diagnose

3.9.1 Pathohistologische Untersuchung

Die endgültige Diagnose wurde, wenn möglich, durch die Mitarbeiter des Instituts für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität durch pathohistologische Untersuchung und immunhistochemischen Nachweis von CoV-Antigen in Gewebe gestellt wie von Kipar et al. (1998) beschrieben.

3.9.2 Statistisches Verfahren zur Diagnosefindung

War keine pathohistologische Untersuchung möglich, weil die Katzen die Klinik lebend verließen oder die Besitzer einer pathologischen Untersuchung nicht zustimmten, wurde die Diagnose durch die Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Computational Intelligence des Fachbereichs Mathematik und Informatik der Philipps-Universität Marburg durch ein statistisches Verfahren (Bagging und Training eines Ensembles von Support Vector Machines) gestellt.

In die Auswertung wurden folgende sieben Tests einbezogen:

1. Albumin-Globulin-Quotient aus Blut
2. Albumin-Globulin-Quotient aus Erguss
3. Rivaltaprobe
4. Antikörpertiter
5. RT-nPCR aus Blut
6. RT-nPCR aus Erguss
7. Immunfluoreszenz aus Erguss

Zunächst wurden die Ergebnisse der einzelnen Tests auf jeweils eigenen Achsen eines sieben-dimensionalen Koordinatensystems eingetragen (z.B. Ergebnisse des Albumin-Globulin-Quotienten aus Blut auf der x-Achse, Ergebnisse des Albumin-Globulin-Quotienten aus Erguss auf der y-Achse, Ergebnisse der Rivalta-Probe auf der z-Achse usw.). Die Ergebnisse der sieben berücksichtigten Tests bestimmten somit die Koordinaten jeder einzelnen Katze. Je ähnlicher die Testergebnisse zweier Katzen waren, umso näher lagen diese beiden Katzen im Koordinatensystem beieinander.

Im nächsten Schritt wurden ausschließlich die Katzen berücksichtigt, bei denen die Diagnose FIP oder nicht-FIP durch eine pathologische Untersuchung gestellt worden war. Das statistische Rechenprogramm zog automatisch eine zufällige Stichprobe aus diesen Katzen um anschließend einen Vektor zu errechnen, der die Gruppen FIP und nicht-FIP trennte. Mit den Katzen, bei denen die Diagnose durch eine pathologische Untersuchung gestellt worden war, die aber nicht in die zufällige Stichprobe eingegangen waren, wurde dieser Vektor überprüft. Konnte der Vektor diese Katzen jeweils richtig den Gruppen FIP und nicht-FIP zuordnen, wurde der Vektor in ein Ensemble von Support Vector Machines (SVM) aufgenommen, anderenfalls wurde er verworfen. Dieser Vorgang der Errechnung eines geeigneten Vektors wurde so oft wiederholt, bis ein Ensemble von SVM trainiert war (Breiman 1996), das zwischen den Gruppen FIP und nicht-FIP mit 98,7 %iger Sicherheit unterscheiden konnte (persönliche Mitteilung der Arbeitsgruppe Computational Intelligence des Fachbereichs Mathematik und Informatik der Philipps-Universität Marburg).

Anschließend erfolgte die Klassifikation der Katzen, bei denen keine pathologische Untersuchung möglich war, durch Mehrheitsentscheid über dieses Ensemble. Die Diagnose FIP oder nicht-FIP für diese Katzen wurde nur gestellt, wenn eine ausreichende Mehrheit der Vektoren die einzelne Katze der gleichen Gruppe zuordnete.

Katzen, die nicht an FIP erkrankt waren, wurden zusätzlich anhand klinischer Befunde und den Ergebnissen individuell angepasster weiterführender Diagnostik in 3 Untergruppen eingeteilt:

1. Kardio: Katzen, die durch eine in der Echokardiographie diagnostizierten Kardiomyopathie einen Erguss entwickelten
2. Tumor: Katzen, bei denen in mindestens einem Körperhöhlenerguss zytologisch ein Tumor (meist Lymphom oder Karzinom) diagnostiziert wurde
3. Andere: Katzen, die eine andere Ursache für einen Körperhöhlenerguss hatten wie z. B. Pyothorax, septisches Abdomen, Chylothorax, nephrotisches Syndrom

3.10 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Softwareprogramm SPSS Version 4 durchgeführt. Die Normalverteilung wurde mit einem Kolmogorov-Smirnov-Test untersucht. Zum Vergleich zweier Gruppen wurde bei normalverteilten Daten ein T-Test, bei nicht-normalverteilten Daten ein Mann-Whitney-Test durchgeführt. Zum Vergleich mehrerer Gruppen wurde bei normalverteilten Daten ein einfaktorieller ANOVA, bei nicht-normalverteilten Daten ein Kruskal-Wallis-Test zur Feststellung signifikanter Unterschiede der Mittelwerte sowie ein Post-Hoc-Test (Least Significant Difference (LSD)) zum paarweisen Mittelwertvergleich oder zum Teilgruppenvergleich auf Signifikanzen durchgeführt. $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Bei normalverteilten Daten wurden Mittelwert und Standardabweichung, bei nicht-normalverteilten Daten Median, Minimum und Maximum angegeben.

Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV) und diagnostische Genauigkeit wurden wie folgt berechnet:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}}$$

$$\text{Positiver Prädiktiver Wert} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv}}$$

$$\text{Negativer Prädiktiver Wert} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ}}$$

$$\text{Diagnostische Genauigkeit} = \frac{\text{richtig negativ} + \text{richtig positiv}}{\text{richtig negativ} + \text{richtig positiv} + \text{falsch negativ} + \text{falsch positiv}}$$

4 Ergebnisse

4.1 Untersuchungsmaterial

4.1.1 Diagnose FIP oder nicht-FIP

Insgesamt gingen 100 Katzen mit einem Körperhöhlenerguss in die Studie ein.

Bei 29 Katzen wurde die Diagnose durch immunhistologische Untersuchungen gestellt. Bei 11 dieser Katzen wurde FIP diagnostiziert, bei 18 Katzen lag keine FIP vor. 71 Tiere gingen in die statistische Klassifizierung FIP oder nicht-FIP ein. Davon wurden 14 Tiere in die Gruppe FIP, 51 in die Gruppe nicht-FIP eingeordnet. Bei sechs Tieren war eine Zuordnung nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Diese Tiere wurden bei der anschließenden Beurteilung der Tests nicht berücksichtigt. Bei allen Katzen stimmte die statistische Zuordnung mit der klinischen Verdachtsdiagnose überein. Die sechs nicht klassifizierten Tiere waren auch aus klinischer Sicht unklare Fälle. In die weitere Auswertung gingen also 25 Katzen, die an FIP erkrankt waren (FIP), und 69 Katzen mit einem Körperhöhlenerguss, der nicht durch FIP bedingt war (nicht-FIP), ein.

Diese 69 Katzen der Gruppe nicht-FIP wurden aufgrund ihrer klinisch diagnostizierten Ursache für den Erguss in die drei Untergruppen Kardio (n= 24), Tumor (n= 24) und Andere (n= 21) eingeteilt.

4.1.2 Signalement

4.1.2.1 Alter

FIP-Katzen waren signifikant jünger als nicht-FIP-Katzen ($p < 0,001$), Kardio-Katzen ($p < 0,001$) und Tumor-Katzen ($p < 0,001$) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Altersverteilung (Median, Minimum und Maximum) im Gruppenvergleich

	FIP	Nicht-FIP	Kardio	Tumor	Andere
Median (Jahre)	4,0	10,2	11,2	10,9	6,5
Minimum (Jahre)	0,3	0,6	1,3	1,0	0,6
Maximum (Jahre)	14,1	17,9	17,9	17,1	15,7

4.1.2.2 Rasse

Folgende Rassen waren vertreten:

Europäisch Kurzhaar (n= 70; davon n= 19 mit FIP), Maine Coon (n= 6; 1), Perser (n= 4; 0), British Kurzhaar (n= 3; 2), Kartäuser (n= 3; 1), Heilige Birma (n= 2; 1), Siam (n= 2; 1), Abessinier, Ragdoll, Europäisch Langhaar und Russisch Blau (je n= 1; 0).

4.1.2.3 Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung war wie folgt:

Männlich-kastriert n= 53, weiblich-kastriert n= 27, männlich n= 7, weiblich n= 5, unbekannt n= 2 (Tabelle 2).

Die Verteilung war zwischen FIP und nicht-FIP Katzen nicht signifikant unterschiedlich ($p= 0,589$).

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung im Gruppenvergleich

Geschlecht	FIP (n= 25)	Kardio (n= 24)	Tumor (n= 24)	Andere (n= 21)
Männlich-kastriert	16	14	10	13
Weiblich-kastriert	5	5	12	5
männlich	1	2	1	3
weiblich	2	2	1	0
unbekannt	1	1	0	0

4.2 Untersuchte Körperhöhlenergüsse

Bei sechs Katzen lagen Aszites und Thoraxerguss gleichzeitig vor. In der weiteren Auswertung wurden diese Katzen behandelt, als hätte nur Aszites vorgelegen. FIP-Katzen hatten signifikant häufiger Aszites als nicht-FIP-Katzen ($p= 0,003$). Bei zwei Katzen lag nur ein Perikarderguss vor (Tabelle 3).

Tabelle 3: Verteilung der Körperhöhlenergüsse im Gruppenvergleich

Ergussart	FIP (n= 25)	Nicht-FIP (n= 69)	Kardio (n= 24)	Tumor (n= 24)	Andere (n= 21)
Aszites	18	22	2	9	11
Thoraxerguss	5	41	20	11	10
Perikarderguss	1	1	1	0	0
Aszites+ Thoraxerguss	1	5	1	4	0

4.3 Hämatologie

Die Hämatologie ergab signifikante Unterschiede zwischen FIP-Katzen und nicht-FIP-Katzen bezogen auf die Anzahl der Erythrozyten ($p=0,001$) und Thrombozyten ($p=0,003$).

Leukozytenzahl ($p=0,360$) und Lymphozytenzahl ($p=0,431$) waren nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse der Hämatologie

(Median, Minimum, Maximum, Prozentsatz an Katzen mit tiefen, normalen und hohen Ergebnissen)

Parameter (Referenzbereich)	Wert	FIP	Nicht-FIP	Signifikanz
Erythrozytenzahl ($5,0-10,0 \times 10^{12}/l$)	Median	6,1	7,5	$p=0,001$
	Minimum – Maximum	2,9 – 10,0	2,7 – 12,3	
	Tief	28,0 %	10,1 %	$p=0,037$
	Normal	72,0 %	79,8 %	
	Hoch	0 %	10,1 %	
Thrombozytenzahl ($180-550 \times 10^9/l$)	Median	161	266	$p=0,003$
	Minimum – Maximum	21 - 933	12,0 – 603,0	
	Tief	68,0 %	30,4 %	$p=0,004$
	Normal	28,0 %	65,2 %	
	Hoch	4,0 %	4,3 %	
Leukozytenzahl ($6,0-18,0 \times 10^9/l$)	Median	15,3	12,6	$p=0,360$
	Minimum – Maximum	3,5 – 53,6	1,1 – 95,8	
	Tief	8,0 %	11,6 %	$p=0,813$
	Normal	56,0 %	58,0 %	
	Hoch	36,0 %	30,4 %	
Lymphozytenzahl ($1,5-7,0 \times 10^9/l$)	Median	1,4	1,5	$p=0,431$
	Minimum – Maximum	0,3 – 4,8	0,3 – 20,0	
	Tief	60,0 %	50,7 %	$p=0,407$
	Normal	40,0 %	43,5 %	
	Hoch	0 %	5,8 %	

4.4 Klinische Chemie

Alle ausgewerteten Parameter (Gesamtprotein, Albumin, Globulin, Bilirubin, AST und Albumin-Globulin-Quotient) ergaben signifikante Unterschiede zwischen FIP und nicht-FIP (Tabelle 5). Als Grenzwert für den Albumin-Globulin-Quotienten mit der niedrigsten Fehlerrate in dieser Population wurde 0,41 ermittelt (Abbildung 1).

Abbildung 1: Fehlerrate in Abhängigkeit vom gewählten Grenzwert für den Albumin-Globulin-Quotienten aus Blut

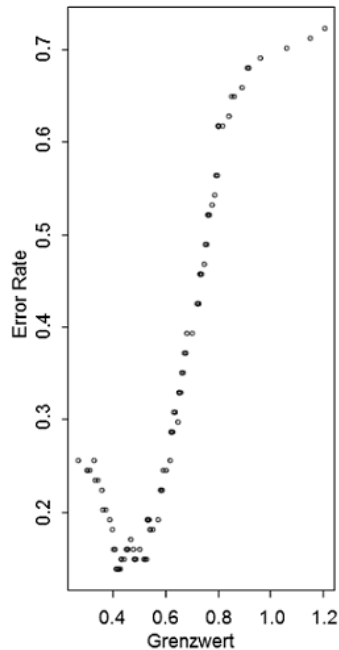


Tabelle 5: Ergebnisse der klinischen Chemie

(Median, Minimum, Maximum, Prozentsatz an Katzen mit tiefen, normalen und hohen Ergebnissen)

Parameter (Referenzbereich)	Wert	FIP	Nicht-FIP	Signifikanz
Gesamtprotein (54,7 – 78,0g/l)	Median	76,5	66,6	p< 0,001
	Minimum – Maximum	47,1 – 98,0	42,1 – 88,8	
	Tief	8,0 %	17,4 %	p= 0,004
	Normal	52,0 %	72,5 %	
	Hoch	40,0 %	10,1 %	
Albumin (21,0 – 33,0g/l)	Median	22,0	25,8	p< 0,001
	Minimum – Maximum	16,0 – 29,8	13,1 – 40,1	p= 0,007
	Tief	44,0 %	15,9 %	
	Normal	56,0 %	71,0 %	
	Hoch	0 %	13,0 %	
Globulin (26,0 – 51,0g/l)	Median	53,7	39,0	p< 0,001
	Minimum – Maximum	30,6 – 75,5	20,4 – 59,9	p< 0,001
	Tief	0 %	4,3 %	
	Normal	36,0 %	89,9 %	
	Hoch	64,0 %	5,8 %	
Bilirubin (0 – 3,4µmol/l)	Median	18,5	2,7	p= 0,001
	Minimum – Maximum	0,1 – 102,1	0,1 – 162,0	p= 0,001
	Normal	20,0 %	59,4 %	
	Hoch	80,0 %	40,6 %	
AST (55 - 91U/l)	Median	97,0	56,0	p= 0,014
	Minimum – Maximum	39,0 – 650,0	15,0 – 1146,0	p= 0,036
	Tief	29,2 %	47,8 %	
	Normal	16,7 %	26,9 %	
	Hoch	54,2 %	25,4 %	
Albumin-Globulin- Quotient	Median	0,41	0,67	p< 0,001
	Minimum – Maximum	0,23 – 0,64	0,30 – 1,23	p< 0,001
	<0, 6	96,0 %	32,0 %	
	≥0,6	4,0 %	68,0 %	
	<0,41	48,0 %	3,0 %	p< 0,001
≥0,41	52,0 %	97,0 %		

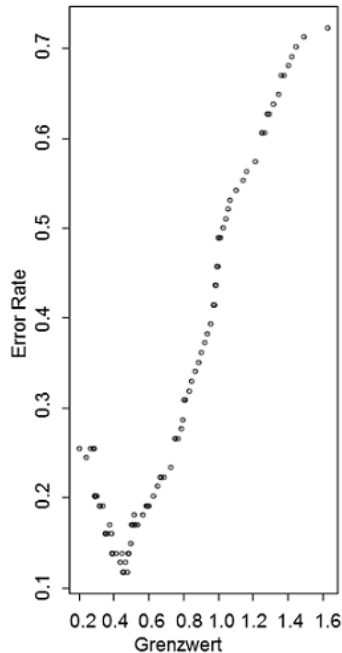
4.5 Punktuntersuchung

Alle ausgewerteten Parameter (Zellzahl, Gesamtprotein, Albumin, Globulin und Albumin-Globulin-Quotient) ergaben auch hier signifikante Unterschiede zwischen FIP und nicht-FIP (Tabelle 6). Als Grenzwert für den Albumin-Globulin-Quotienten im Erguss mit der niedrigsten Fehlerrate in dieser Population wurde 0,45 ermittelt (Abbildung 2).

Tabelle 6: Ergebnisse der Punktuntersuchung (Median, Minimum, Maximum)

Parameter	Wert	FIP	Nicht-FIP	Signifikanz
Zellzahl ($10^9/l$)	Median	1,5	3,6	p= 0,018
	Minimum – Maximum	0,2 – 51,0	0 – 450,3	
Gesamtprotein (g/l)	Median	56,0	38,0	p< 0,001
	Minimum – Maximum	25,0 – 77,0	3,0 – 111,0	
Albumin (g/l)	Median	14,3	16,7	p= 0,029
	Minimum – Maximum	7,8 – 22,1	1,1 – 32,6	
Globulin (g/l)	Median	43,7	19,4	p< 0,001
	Minimum – Maximum	17,2 – 59,8	1,9 – 88,5	
Albumin-Globulin-Quotient	Median	0,35	0,91	p< 0,001
	Minimum – Maximum	0,17 – 0,67	0,25 – 1,73	
	<0,6	96,0 %	25,0 %	p< 0,001
	≥0,6	4,0 %	75,0 %	
	<0,45	72,0 %	9,0 %	p< 0,001
≥0,45	28,0 %	91,0 %		

Abbildung 2: Fehlerrate in Abhängigkeit vom gewählten Grenzwert für den Albumin-Globulin-Quotienten aus Erguss



4.6 Rivaltaprobe

Die Rivaltaprobe war bei 12 der 25 Ergüsse von FIP-Katzen negativ, bei sechs der 69 Ergüsse von nicht-FIP-Katzen positiv (Tabelle 7). Bei einer dieser Katzen war der Erguss kardial bedingt, bei zwei Katzen wurde ein Tumor diagnostiziert und bei drei Katzen lagen septische Ergüsse vor. Bei zweien der Katzen mit septischem Erguss wurde ein Pyothorax und bei einer Katze ein septisches Abdomen diagnostiziert. Sensitivität, Spezifität, positiver, negativer prädiktiver Wert und diagnostische Genauigkeit sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 7: Ergebnisse der Rivaltaprobe im Gruppenvergleich

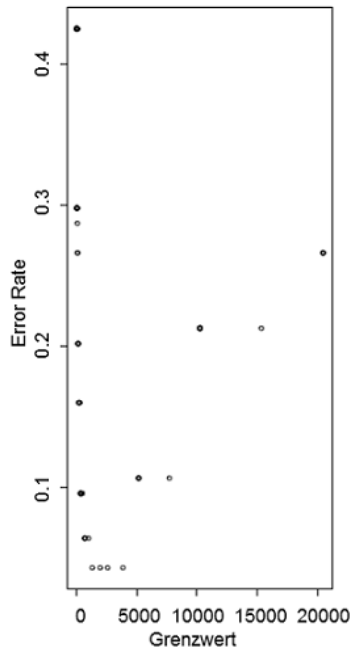
	FIP (n= 25)	Nicht-FIP (n= 69)	Kardio (n= 24)	Tumor (n= 24)	Andere (n= 21)
Negativ (%)	48,0	91,3	95,8	91,7	85,7
Positiv (%)	52,0	8,7	4,2	8,3	14,3

FIP / nicht-FIP $p < 0,001$; FIP / Kardio / Tumor / Andere $p < 0,001$

4.7 Indirekter Virusnachweis durch Nachweis von Antikörpern gegen FCoV

Alle FIP-Katzen hatten im Serum einen Antikörpertiter gegen Serotyp I zwischen 1:320 und $\geq 1:20480$. Dies war bei 24 der 25 FIP-Katzen der höchste der vier gemessenen Antikörpertiter (gegen Serotyp I und II jeweils in Serum und Erguss). Bei einer Katze war der Antikörpertiter gegen Serotyp I im Erguss höher als im Serum. Eine FIP-Katze hatte im Erguss einen negativen Antikörpertiter gegen Serotyp II. Bei nicht-FIP-Katzen war der Nachweis von Antikörpern negativ oder sie hatten im Serum einen Antikörpertiter gegen Serotyp I zwischen 1:10 und 1:10240. In der Regel war auch bei den nicht-FIP-Katzen der Antikörpertiter gegen Serotyp I im Serum der höchste, bei vier Katzen war der Antikörpertiter gegen Serotyp II im Serum höher. Bei drei dieser Katzen war der Erguss kardial bedingt, bei einer Katze septisch (Pyothorax). Bei 27 der 69 nicht-FIP-Katzen wurden in allen vier Proben keine Antikörper nachgewiesen. Bei sechs nicht-FIP-Katzen war der Antikörpertiter im niedrigen Bereich ($< 1:80$) aufgrund unspezifischer Reaktionen nicht eindeutig bestimmbar. Als bester Antikörpertiter zur Unterscheidung von FIP- und nicht-FIP-Katzen wurde 1:1280 ermittelt (Abbildung 3).

Abbildung 3: Fehlerrate in Abhängigkeit vom gewählten Grenzwert für den Antikörpertiter



4.8 Direkter Virusnachweis

Sowohl der Nachweis von FCoV-RNA durch RT-nPCR in Erguss, EDTA-Blut und Kot als auch der Nachweis von FCoV-Antigen mittels Immunfluoreszenz im Erguss ergab jeweils signifikante Unterschiede zwischen FIP-Katzen und nicht-FIP-Katzen (Tabelle 8). Die jeweilige Sensitivität, Spezifität, positiver, negativer prädiktiver Wert und diagnostische Genauigkeit sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 8: Ergebnisse der Tests zum direkten Virusnachweis

Test	Wert	FIP (n)	Nicht-FIP (n)	FIP (%)	Nicht-FIP (%)	Signifikanz
RT-nPCR aus Erguss	Positiv	24	1	96,0	1,4	p< 0,001
	Negativ	1	68	4,0	98,6	
RT-nPCR aus Blut	Positiv	19	0	76,0	0	p< 0,001
	Negativ	6	69	24,0	100	
RT-nPCR aus Kot	Positiv	16	13	64,0	18,8	p< 0,001
	Negativ	6	54	24,0	78,3	
	Nicht durchgeführt	3	2	12,0	2,9	
Immun- fluoreszenz- assay	Positiv	17	4	68,0	5,8	p< 0,001
	Negativ	8	64	32,0	92,8	
	Nicht durchgeführt	0	1	0	1,4	

4.9 Diagnostische Genauigkeit und Kombination verschiedener Tests

Die diagnostische Genauigkeit der einzelnen Tests ist in Tabelle 9 aufgeführt. Die höchste diagnostische Genauigkeit erreicht die RT-nPCR aus Erguss (0,98). Auch durch eine Kombination mit anderen Tests kann dieser Wert nicht weiter gesteigert werden. Wird die RT-nPCR aus Erguss nicht berücksichtigt, ergibt die Kombination der RT-nPCR aus Blut mit dem Albumin-Globulin-Quotienten aus Blut (Grenzwert 0,41) die höchste diagnostische Genauigkeit (0,96).

Tabelle 9: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und diagnostische Genauigkeit der verschiedenen Tests

Test	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Diagnostische Genauigkeit
A/G Blut (0,6)	0,96	0,68	0,52	0,98	0,76
A/G Blut (0,41)	0,48	0,97	0,86	0,84	0,84
A/G Erguss (0,6)	0,96	0,75	0,59	0,98	0,81
A/G Erguss (0,45)	0,72	0,91	0,75	0,90	0,86
Rivaltaprobe	0,52	0,91	0,68	0,84	0,81
Antikörper-Titer (1:1280)	0,92	0,94	0,85	0,97	0,94
RT-nPCR aus Erguss	0,96	0,99	0,96	0,99	0,98
RT-nPCR aus Blut	0,76	1,00	1,00	0,92	0,94
RT-nPCR aus Kot	0,73	0,81	0,55	0,90	0,79
Immunfluoreszenzassay	0,68	0,94	0,81	0,89	0,87

PPV= positiver prädiktiver Wert; NPV= negativer prädiktiver Wert; A/G= Albumin-Globulin-Quotient

4.10 Überlebenszeiten von Katzen mit einem Körperhöhlenerguss

Von den 94 Katzen, die in die statistische Auswertung eingingen, waren bis zum Studienende 69 verstorben oder euthanasiert worden. Unabhängig von der Ätiologie lag die mediane Überlebenszeit beim Vorliegen eines Körperhöhlenergusses bei zwei Tagen nach der ersten Vorstellung in der Klinik (Abbildung 4). Wurde ein Tumor diagnostiziert, lag die mediane Überlebenszeit bei einem Tag (maximal 389 Tage, eine weitere Katze war bei der letzten Untersuchung nach 345 Tagen bei gutem Allgemeinbefinden), waren die Katzen an FIP erkrankt, lag die mediane Überlebenszeit bei zwei Tagen (maximal fünf Tage). Bei Katzen mit Ergüssen anderer Ätiologie war die mediane Überlebenszeit acht Tage. Bei Studienende lebten sechs Katzen aus dieser Gruppe, die längste Überlebenszeit lag bei Studienende bei 510 Tagen. Katzen mit kardial bedingten Ergüssen hatten eine mediane Überlebenszeit von 30 Tagen (Abbildung 5). Bei Studienende waren neun dieser Katzen bei gutem Allgemeinbefinden, das längste Überleben in dieser Gruppe lag bei 450 Tagen.

Abbildung 4:Kaplan-Meier-Analyse zur Überlebenszeit aller Katzen

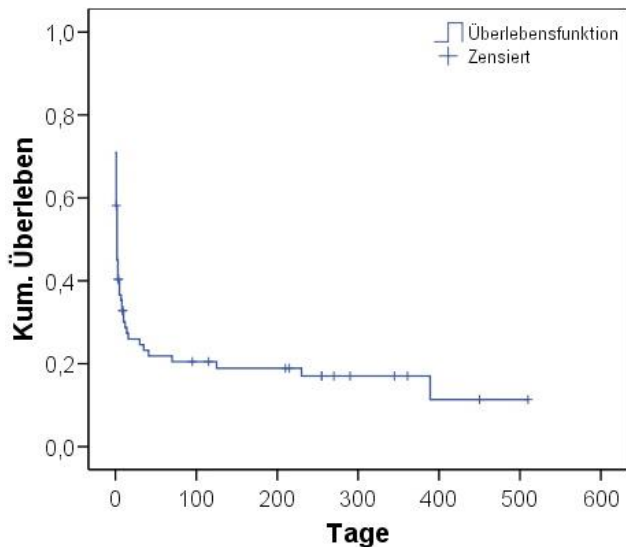
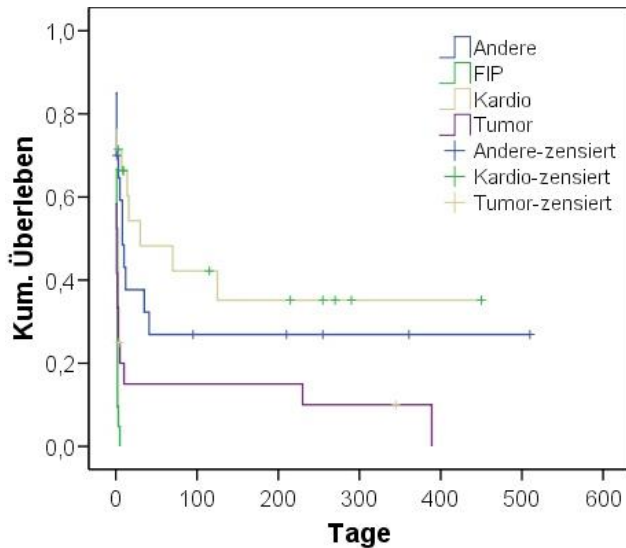


Abbildung 5:Kaplan-Meier-Analyse zur Überlebenszeit der Katzen getrennt nach Gruppen



4.11 Testergebnisse der sechs nicht diagnostizierten Katzen

In Tabelle 10 sind die Testergebnisse der sechs Katzen aufgeführt, die durch das statistische Verfahren nicht mit ausreichender Sicherheit klassifiziert werden konnten. Auch klinisch konnte bei diesen Tieren keine sichere Diagnose gestellt werden.

Tabelle 10: Signalement und Testergebnisse der sechs nicht diagnostizierten Katzen

	Katze 7	Katze 26	Katze 30	Katze 39	Katze 52	Katze 95
Alter (Jahre)	14,8	14,0	13,1	1,3	0,3	4,1
Rasse	Europäisch Kurzhaar	Heilige Birma	Europäisch Kurzhaar	Europäisch Kurzhaar	Norwegische Waldkatze	Europäisch Kurzhaar
Geschlecht	weiblich-kastriert	weiblich-kastriert	männlich-kastriert	männlich-kastriert	männlich	weiblich-kastriert
Ergussart	Thorax+ Aszites	Thorax	Thorax	Aszites	Aszites	Thorax
Euthanasie	am selben Tag	nach 14 Tagen	am selben Tag	nach 2 Tagen	am selben Tag	nach 1 Tag
A/G Blut	0,53	0,57	0,67	0,65	0,78	0,54
A/G Erguss	0,95	1,09	0,86	0,67	0,52	0,53
Rivaltaprobe	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Positiv	Positiv
Höchster AK-Titer	Negativ	Negativ	1:1280	1:2560	1:20	1:5210
RT-nPCR aus Erguss	Negativ	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv
RT-nPCR aus Blut	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Positiv	Negativ
RT-nPCR aus Kot	Negativ	Positiv	Negativ	Positiv	Positiv	Positiv
Immunfluoreszenz	Negativ	Negativ	Negativ	Positiv	Negativ	Negativ

5 Diskussion

5.1 Untersuchungsmaterial

Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluierung verschiedener diagnostischer Tests für FIP bei Katzen mit einem Körperhöhlenerguss. Bisher gab es keine prospektive Studie an Katzen, die unter natürlichem Infektionsdruck leben, in der die verschiedenen in der Praxis häufig durchgeführten Tests miteinander verglichen wurden. Frühere Studien anderer Arbeitsgruppen untersuchten entweder einen einzelnen Test (Parodi et al. 1993; Herrewegh et al. 1995; Addie et al. 1996; Bell et al. 2006; Boettcher et al. 2007), werteten retrospektiv pathohistologisch bestätigte FIP-Fälle aus (Hartmann et al. 2003; Benetka et al. 2004; Bradshaw et al. 2004; Timmann et al. 2008; Giori et al. 2011; Tsai et al. 2011) oder arbeiteten mit künstlich infizierten Tieren (Li und Scott 1994; Hajjema et al. 2004; Meli et al. 2004).

Da als Einschlusskriterium für die vorliegende Studie das Vorhandensein eines Körperhöhlenergusses festgelegt wurde, war es nicht möglich, eine gesunde Kontrollgruppe einzuschließen. In einer solchen Kontrollgruppe wäre ein Großteil der diagnostischen Tests nicht durchführbar gewesen. Stattdessen erschienen Katzen mit einem Körperhöhlenerguss, der nicht durch FIP bedingt war, als Vergleichsgruppe gut geeignet, weil bei diesen Tieren die feuchte Form der FIP zunächst als Differentialdiagnose in Betracht kam und die Bewertung der Tests in einer solchen Population die größte klinische Relevanz besaß. Es war davon auszugehen, dass die Erkrankung der Katzen mit einem Körperhöhlenerguss, der nicht durch FIP bedingt war, zwar Einfluss auf die Ergebnisse der Hämatologie und Klinischen Chemie bei diesen Tieren hatte (z. B. Leukozytose oder Hyperglobulinämie bei einem Pyothorax), die Resultate der indirekten und direkten Virusnachweise sollten aber durch andere Erkrankungen nicht beeinflusst worden sein.

5.1.1 Diagnosefindung

Für die vorliegende Studie war die sichere Diagnosestellung zunächst ein Problem. Eine pathohistologische Untersuchung, die derzeit noch immer als Goldstandard angesehen wird (Addie et al. 2004, Addie et al. 2009; Pedersen 2009; Giori et al. 2011; Worthing et al. 2012), war aus verschiedenen Gründen (z. B. Überleben der Katze bis nach Studienende, fehlende Besitzercompliance, Euthanasie beim Haustierarzt) nur bei etwa einem Drittel der Katzen möglich. Die Entscheidung für die Histopathologie als Einschlusskriterium hätte demzufolge zu einem Ausschluss von zwei Dritteln der Studienpopulation geführt und die statistische Aussagekraft der Ergebnisse deutlich reduziert. Zudem wären Katzen mit bestimmten Ursachen für den Körperhöhlenerguss ungleich häufiger aus der Studie ausgeschlossen worden, weil beispielsweise Besitzer öfter einer palliativen Therapie bei kardialer Grunderkrankung zustimmten als bei einer Tumorerkrankung und

die Katzen, die nicht in unserer Klinik euthanasiert wurden, im Anschluss in der Regel nicht zur pathologischen Untersuchung zur Verfügung gestellt wurden.

Die Nutzung eines positiven Testresultates mit gemäß Literatur sehr hoher Spezifität, wie z. B. den Nachweis von FCoV-Antigen in den Makrophagen im Körperhöhlenerguss durch Immunfluoreszenz (Ritz et al. 2007; Worthing et al. 2012), hätte eine anschließende Bewertung dieses Tests unmöglich gemacht. Deshalb musste für die Katzen, bei denen keine pathohistologische Untersuchung durchgeführt werden konnte, auf anderem Weg eine sichere Diagnose gestellt oder eine FIP sicher ausgeschlossen werden.

Verschiedene andere Arbeitsgruppen haben das Problem des fehlenden Goldstandards in ihren Studien auf unterschiedliche Weise gelöst. Beispielsweise klassifizierten Gamble et al. (1997) die Katzen anhand des Zellbildes im Körperhöhlenerguss in Kombination mit Albumin- und Gammaglobulingehalt des Körperhöhlenergusses, wenn keine histologische Untersuchung einer Biopsie möglich war. Hirschberger et al. (1995) diagnostizierten FIP durch Histopathologie, der Ausschluss einer FIP erfolgte durch klinische Verlaufskontrollen. Ishida et al. (2004) nutzten Klinik (Fieber), Laborbefunde (nicht-regenerative Anämie und polyklonale Gammopathie), typische Befunde der Untersuchung des Körperhöhlenergusses und den Nachweis von Antikörpern im Serum zur Diagnosestellung. Ritz et al. (2007) sahen die Diagnose einer FIP als gesichert an, wenn in den Makrophagen im Körperhöhlenerguss FCoV-Antigen nachgewiesen werden konnte.

Studien weiterer Arbeitsgruppen zu anderen Erkrankungen als FIP, in denen ebenfalls kein Goldstandard zur Verfügung stand, bedienten sich der Bayes'schen Statistik (Pinches et al. 2007; Geurden et al. 2008). Dieses statistische Verfahren erlaubte die Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer richtigen Diagnose (A-posteriori-Wahrscheinlichkeit) anhand früherer Evaluationen des zu untersuchenden Tests (A-priori-Wahrscheinlichkeit) und der Prävalenz der Erkrankung (Pewsnar et al. 2001). Da diese Methode zwangsläufig auf Ergebnisse früherer Untersuchungen angewiesen war und die Angaben zu Sensitivität und Spezifität der Tests und auch zur Prävalenz der FIP teilweise sehr unterschiedlich waren, wäre damit für die vorliegende Studie eine größere Unsicherheit in der Diagnosestellung einhergegangen.

Wir entschieden uns deshalb für die Verwendung der von Breiman (1996) beschriebenen statistischen Technik, die mit Hilfe von mehrdimensionalen Koordinatensystemen und Vektoren die statistische Klassifizierung der Katzen ermöglichte. Diese Klassifizierung barg zwar auch eine gewisse Unsicherheit, diese war mit weniger als zwei Prozent allerdings sehr gering. In allen Fällen stimmte die statistische Diagnose mit der klinischen Verdachtsdiagnose überein. Die sechs Katzen, die statistisch nicht zugeordnet werden konnten, hatten aus klinischer Sicht unklare Diagnosen.

5.1.2 Signalement

Katzen mit FIP waren in der vorliegenden Studie deutlich älter als beispielsweise in den Studien von Pesteanu-Somogyi et al. (2006) und Tsai et al. (2011). Die Altersgruppe jünger als sechs Monate machte in der vorliegenden Studie lediglich 20 % der Fälle aus, erwartet wurden nach den Angaben von Tsai et al. (2011) mit 44 % etwa doppelt so viele. Während verschiedene Arbeitsgruppen in früheren Studien angaben, dass 71-84 % der Katzen mit FIP jünger als vier Jahre sind (Neu und Pfeifer 1985; Rohrer et al. 1993), waren in der vorliegenden Studie mehr als die Hälfte der Tiere älter als vier Jahre. Eine mögliche Erklärung für das höhere Alter liegt im Patientengut einer Universitätsklinik. Junge Katzen mit einem Körperhöhlenerguss und typischen Anzeichen für FIP werden in der Regel durch den Haustierarzt bereits früh diagnostiziert und nicht für weitere Diagnostik in eine Klinik überwiesen.

Die Frage nach einer Prädisposition für FIP bei bestimmten Rassen wurde durch verschiedene Arbeitsgruppen widersprüchlich beschrieben (Benetka et al. 2004; Bradshaw et al. 2004; Bell et al. 2006a; Pesteanu-Somogyi et al. 2006, Worthing et al. 2012). Aufgrund der niedrigen Anzahl an Rassekatzen in der vorliegenden Studie war keine Aussage über eine mögliche Prädisposition möglich.

Studien mehrerer Arbeitsgruppen konnten in Populationen von Katzen mit FIP einen höheren Anteil an männlichen Tieren feststellen (Horzinek und Osterhaus 1979a; Benetka et al. 2004; Bell et al. 2006b). Worthing et al. (2012) fanden statistisch signifikante Unterschiede in der Geschlechterverteilung: Männliche Tiere hatten signifikant häufiger FIP, weibliche Tiere signifikant seltener als in der untersuchten Population zu erwarten war. Auch in der vorliegenden Studie waren ca. zwei Drittel der Katzen mit FIP männlich oder männlich-kastriert, allerdings waren auch in der Gruppe der Katzen, deren Körperhöhlenerguss nicht durch FIP bedingt war, zwei Drittel der Katzen männlich oder männlich-kastriert. Von allen im Studienzeitraum (30.06.2009 bis 30.07.2011) in der Klinik vorgestellten Katzen (n= 1477) waren dagegen nur etwas mehr als die Hälfte (55 %) männlich (n= 107) oder männlich-kastriert (n= 712).

5.2 Untersuchte Körperhöhlenergüsse

Es gab nur wenige Veröffentlichungen, in denen Katzen mit verschiedenen Körperhöhlenergüssen auf deren Ätiologie hin untersucht wurden. Bei Katzen mit Aszites konnten Hirschberger et al. in 55 % der Fälle FIP, in 18 % einen Tumor, in 5 % kardiale und in 22 % andere Ursachen diagnostizieren, während bei Katzen mit Thoraxerguss als pathophysiologische Ursache in 35 % der Fälle am häufigsten ein Tumor zugrunde lag. FIP, kardiale und andere Ursachen für einen Thoraxerguss wurden in etwa gleich oft festgestellt. Weitere Studien anderer Arbeitsgruppen fanden ursächlich für einen Thoraxerguss das Vorliegen einer FIP in 4-25 % der Fälle, einen Tumor in 26-61 %, eine kardiale Erkrankung in 14-47 % und andere Ursachen in 12-36 % der Fälle (Creighton und Wilkins 1975; Gruffydd-Jones und Flecknell 1978; Davies und Forrester 1996; Hirschberger et al. 1999; Zoia et al. 2009).

Bei einem Viertel aller Katzen mit einem Körperhöhlenerguss wurde in der vorliegenden Studie FIP diagnostiziert. Das war im Vergleich zu Angaben von Hirschberger et al. (1995), die FIP in 41 % der Fälle als Ursache für den Körperhöhlenerguss diagnostizierten, weniger als erwartet. In der vorliegenden Studie entsprach die Verteilung der Körperhöhlenergüsse bei Katzen mit FIP (72 % Aszites, 20 % Thoraxerguss, 4 % Perikarderguss, 4 % Aszites und Thoraxerguss gemeinsam) der von anderen Arbeitsgruppen publizierten Verteilung (Neu und Pfeifer 1985; Hirschberger et al. 1995; Paltrinieri et al. 1998; Ritz et al. 2007).

Eine kardiale Ursache des Körperhöhlenergusses lag in der vorliegenden Studie insgesamt häufiger vor als bisher von anderen Arbeitsgruppen beschrieben. Diese Differenz lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass in unserer Klinik die kardiologische Abteilung gut ausgebaut war und kardial erkrankte Katzen daher einen größeren Anteil der insgesamt vorgestellten Patienten ausmachten als in anderen Kliniken. Die Verteilung der Körperhöhlenergüsse in der Gruppe der Katzen mit kardialer Erkrankung war anders als erwartet. Bei Hirschberger et al. (1995) waren nur 54 % der kardial bedingten Körperhöhlenergüsse thorakal, 21 % abdominal und bei 25 % waren beide Körperhöhlen betroffen, während in der vorliegenden Studie zu 83 % Thoraxerguss, zu 8 % Aszites und zu 9 % Erguss in beiden Körperhöhlen festgestellt wurde.

Das Vorliegen von Tumorerkrankungen und sonstigen Erkrankungen bei jeweils etwa einem Viertel der Patienten der vorliegenden Studie entsprach den Angaben von Hirschberger et al. (1995).

5.3 Hämatologie

Erythrozytenzahlen und Thrombozytenzahlen waren in der vorliegenden Studie zwischen der Gruppe der Katzen mit FIP und der Gruppe der Katzen mit Körperhöhlenerguss anderer Ätiologie statistisch signifikant unterschiedlich. Sowohl Anämie als auch Thrombopenie wurden durch verschiedene Arbeitsgruppen bereits im Zusammenhang mit FIP beschrieben (Horzinek und Osterhaus 1979b; Weiss und Scott 1981; Neu und Pfeifer 1985; Paltrinieri et al. 1998; Tsai et al. 2011). Allerdings diagnostizierten Tsai et al. (2011) initial bei drei Vierteln, im Verlauf der Krankheit bei allen Katzen, eine Anämie, während in der vorliegenden Studie nur ein Viertel der Katzen mit FIP anämisch war. Bei Katzen mit anderer Ursache für den Körperhöhlenerguss war in der vorliegenden Studie eine Anämie zwar nur bei 10 % der Tiere vorhanden, da sich die gemessenen Werte beider Gruppen aber vollständig überlappten, hatte die Erythrozytenzahl für das Einzeltier keinen diagnostischen Wert (PPV 0,50). Gleiches galt für die Thrombozytenzahl (PPV 0,45). Zwar hatten in der vorliegenden Studie zwei Drittel der Katzen mit FIP und nur ein Drittel der Katzen mit anderer Ursache für den Körperhöhlenerguss eine Thrombopenie, beide Gruppen erreichten aber ähnlich niedrige Werte.

Leukozytenzahlen und Lymphozytenzahlen waren in der vorliegenden Studie zwischen der Gruppe der Katzen mit FIP und der Gruppe der Katzen mit Körperhöhlenerguss anderer Ätiologie nicht signifikant unterschiedlich. Etwa ein Drittel der Katzen mit FIP hatte in der vorliegenden Studie eine Leukozytose (PPV 0,30), in der Studie von Neu und Pfeifer (1985) waren es mehr als die Hälfte der Tiere. Sowohl die niedrigsten als auch die höchsten Leukozyten- und Lymphozytenzahlen konnten in der vorliegenden Studie in der Gruppe der Katzen mit Körperhöhlenerguss, der nicht durch FIP bedingt war, gemessen werden, sodass auch diesen Parametern kein diagnostischer Nutzen bezogen auf die FIP zugestanden werden konnte. Lediglich das Vorliegen einer Lymphozytose schien in der vorliegenden Studie die FIP auszuschließen (NPV 1,0), da keine der Katzen mit FIP eine erhöhte Lymphozytenzahl aufwies, was allerdings auch durch die kleine Fallzahl bedingt sein konnte. Studien anderer Arbeitsgruppen, die signifikante Unterschiede in Leukozyten- oder Lymphozytenzahlen feststellten, verglichen an FIP erkrankte Katzen mit gesunden Katzen (Paltrinieri et al. 1998).

5.4 Klinische Chemie

In der vorliegenden Studie galt für alle ausgewerteten Parameter der klinischen Chemie mit Ausnahme des Albumin-Globulin-Quotienten dasselbe wie für Erythrozyten- und Thrombozytenzahlen: Wegen der großen Überlappung der gemessenen Werte waren die Parameter trotz statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen für das Einzeltier kaum diagnostisch nutzbar. Eine Hyperalbuminämie oder Hypoglobulinämie kam allerdings bei keiner Katze mit FIP vor.

Der Albumin-Globulin-Quotient konnte in Studien verschiedener Arbeitsgruppen, abhängig vom gewählten Grenzwert, unterschiedlich gut zwischen Katzen mit FIP und Katzen, bei denen keine FIP vorlag, unterscheiden. So hatten gesunde Katzen in einer Studie von Paltrinieri et al. (1998) einen Albumin-Globulin-Quotienten von $1,2 \pm 0,4$, während Katzen mit feuchter FIP mit $0,4 \pm 0,1$ signifikant tiefere Quotienten aufwiesen. Auch Tsai et al. (2011) konnten tiefe Albumin-Globulin-Quotienten von $0,44 \pm 0,09$ bei Katzen mit FIP messen, wobei in dieser Studie keine Kontrollgruppe untersucht wurde. In einer Studie von Hirschberger et al. (1995) trennte ein Albumin-Globulin-Quotient von 0,6 weitgehend Ergüsse bedingt durch FIP von Ergüssen anderer Ätiologie. Sie berichteten von einer Sensitivität von 0,88, einer Spezifität von 0,80, einem PPV von 0,78 und einem NPV von 0,89. Um eine FIP besser ausschließen zu können, erhöhten sie die Grenze auf 0,8. Dadurch erhöhten sich die Sensitivität auf 0,97 und der NPV auf 0,96, während die Spezifität auf 0,58 und der PPV auf 0,65 sanken.

Hartmann et al. (2003) gaben in ihrer Studie Sensitivitäten und Spezifitäten für Grenzwerte von 0,5 bis 1,0 an. Bei einer Grenze von 0,6 lag die Sensitivität bei 0,75, die Spezifität bei 0,87. Als optimaler Grenzwert um FIP-bedingte Ergüsse von Ergüssen anderer Ätiologie zu trennen, wurde in ihrer Population 0,8 ermittelt. Bei dieser Grenze lag die Sensitivität bei 0,80, die Spezifität bei 0,82. Der PPV lag, abhängig von der angenommenen Prävalenz, zwischen 0,60 (Prävalenz 0,25) und 0,93 (Prävalenz 0,75).

Im Vergleich dazu ergaben sich in der vorliegenden Studie bei einem Grenzwert von 0,6 eine höhere Sensitivität von 0,96 und ein NPV von 0,98 bei einer niedrigeren Spezifität von 0,68 und einem PPV von 0,52. Als Grenzwert mit der besten diagnostischen Genauigkeit ergab sich in der vorliegenden Studie der vergleichsweise niedrige Wert von 0,41. Bei dieser Grenze verbesserten sich Spezifität (0,97) und PPV (0,86), während Sensitivität (0,48) und NPV (0,84) sanken.

Da Katzen, bei denen FIP diagnostiziert wird, in der Regel euthanasiert werden, muss der Grenzwert mit Bedacht gewählt werden um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden. Zur Diagnostik bei einer kranken Katze erscheint daher ein möglichst niedriger Grenzwert, der einen hohen PPV bedingt, sinnvoll. Die Wahl eines hohen Grenzwertes und damit eines hohen NPV ist von Vorteil, wenn man eine FIP möglichst sicher ausschließen will, wenn z. B. ein Tierheim oder ein Züchter ein neues Tier in den Bestand aufnehmen möchte.

5.5 Punktatuntersuchung

Wenn der klassische gelbliche fadenziehende Körperhöhlenerguss vorlag, konnte die makroskopische Punktatuntersuchung zwar stark hinweisend, aber dennoch nicht beweisend für FIP sein (Addie et al. 2009).

Eine labordiagnostische Punktatuntersuchung inklusive einer Zytologie konnte in der vorliegenden Studie zwar in keinem Fall eine FIP diagnostizieren, war aber unumgänglich um wichtige Differentialdiagnosen wie septische Körperhöhlenergüsse oder Körperhöhlenergüsse bedingt durch ein Lymphom zu beweisen. Ein reines Transsudat oder Exsudat mit sehr hoher Zellzahl war in der vorliegenden Studie in keinem Fall durch FIP verursacht. Die Zytologie war gut geeignet um septische Körperhöhlenergüsse und Körperhöhlenergüsse bedingt durch Tumoren wie das Lymphom zu diagnostizieren. Kardial bedingte Körperhöhlenergüsse oder Körperhöhlenergüsse in Folge eines Proteinmangels konnten zytologisch dagegen nicht eindeutig diagnostiziert werden, ließen sich aber mit Hilfe von Zellzahl und Proteingehalt oft gut von FIP-bedingten Körperhöhlenergüssen unterscheiden.

5.6 Rivaltaprobe

Gemäß Studien von Hirschberger et al. (1995) und Hartmann et al. (2003) sollte die Rivaltaprobe mit einer Sensitivität von 0,98-1,0 und einem NPV von 0,97-1,0 gut geeignet sein um eine FIP auszuschließen. In einer Studie von Fischer et al. (2012) waren Sensitivität (0,91) und Spezifität (0,65) niedriger. Unklar ist, wie viele Katzen sowohl in die Studie von Hirschberger et al. (1995) als auch in die Studie von Hartmann et al. (2003) eingingen beziehungsweise wie viele Katzen aus der späteren Studie zusätzlich in die Studie von Fischer et al. (2012) eingingen, kommen doch alle drei Studien aus derselben Klinik und überschneiden sich zum Teil zeitlich. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen allerdings kaum mit den Angaben der drei genannten Studien überein. In der vorliegenden Studie waren zwölf der 25 Körperhöhlenergüsse von Katzen mit FIP in der Rivaltaprobe negativ. Dabei wurde bei sechs der zwölf negativ getesteten Katzen die Diagnose FIP durch eine pathohistologische Untersuchung gestellt. Mit einer Sensitivität von 0,52 und einem NPV von 0,84 erschien der Test in der vorliegenden Studie zum Ausschluss einer FIP somit nicht geeignet. Weshalb in der vorliegenden Studie in beiden Gruppen (Körperhöhlenerguss bedingt durch FIP oder Körperhöhlenerguss anderer Ätiologie) mehr negative Testergebnisse vorkamen, als nach Studien anderer Arbeitsgruppen zu erwarten waren, ist unklar. Allerdings wurden in der vorliegenden Studie Testergebnisse aller Katzen in die Berechnung einbezogen. Nicht eindeutig positive Testergebnisse wurden dabei als negativ gewertet. Im Gegensatz dazu schlossen Fischer et al. (2012) Katzen mit nicht eindeutigen Testergebnissen aus der statistischen Beurteilung aus, sodass etwa ein Drittel der Testergebnisse nicht berücksichtigt wurde. Weiterhin ist die Rivaltaprobe stark untersucherabhängig und es ist keine Referenzmethode zur Objektivierung der Ergebnisse bekannt.

Positive Rivaltaproben bei Exsudaten, die nicht durch FIP bedingt waren, waren aus Studien mehrerer Arbeitsgruppen seit langem bekannt. In der vorliegenden Studie war der PPV mit 0,68 niedriger als in Studien anderer Arbeitsgruppen (Hirschberger et al. 1995; Hartmann et al. 2003). Besonders septische Ergüsse, aber auch Tumorerkrankungen, lieferten in der vorliegenden Studie häufig positive Ergebnisse. Die drei Katzen aus der Gruppe Andere, bei denen die Rivaltaprobe positiv verlief, wiesen septische Körperhöhlenergüsse auf: bei zwei Katzen wurde ein Pyothorax und bei einer Katze ein septisches Abdomen diagnostiziert.

Positive Rivalentproben bei kardial bedingten Körperhöhlenergüssen waren bisher von anderen Arbeitsgruppen nicht beschrieben worden, kamen in der vorliegenden Studie aber bei einem Tier vor. Es handelte sich um einen 16 Monate alten männlich-kastrierten Maine Coon-Kater, der wegen Dyspnoe und mit einem Thoraxerguss vorgestellt wurde. Echokardiographisch wurde eine hochgradige hypertrophe Kardiomyopathie diagnostiziert. Die Punktatuntersuchung ergab ein Exsudat mit einer Zellzahl von $14,5 \times 10^3/l$, einem spezifischen Gewicht von 1032, einem Gesamtprotein von 46 g/l und einem Albumin-Globulin-Quotienten von 1,0. Zytologisch lag ein pyogranulomatöses Zellbild ohne Hinweis auf eine Ätiologie vor. FCoV-RNA konnte mittels RT-nPCR im Kot nachgewiesen werden, alle weiteren Tests verliefen negativ. Die Bestimmung des Antikörpertiters war im niedrigen Bereich ($< 1:80$) wegen unspezifischer Fluoreszenz nicht auswertbar. Bei der letzten Kontrolle sieben Monate nach der Diagnosestellung war die Katze unter kardiologischer Therapie bei gutem Allgemeinbefinden und klinisch unauffällig.

5.7 Indirekter Virusnachweis durch Nachweis von Antikörpern gegen FCoV

Die höchste Seroprävalenz wurde Katzen, die jünger als drei Jahre sind, zugeschrieben (Horzinek und Osterhaus 1979). In der vorliegenden Studie waren 19 Katzen (10 mit FIP, 9 mit Körperhöhlenerguss anderer Ätiologie) jünger als drei Jahre. Von diesen 19 Katzen waren 65 % seropositiv. Allerdings waren 100 % der Katzen, die jünger als drei Jahre waren und eine FIP hatten, seropositiv. Da auch 69 % aller Katzen, die älter als drei Jahre waren, seropositiv getestet wurden, konnte in der vorliegenden Studie kein altersabhängiger Unterschied in der Seroprävalenz festgestellt werden. Über alle Altersgruppen betrug die Seroprävalenz in der Gruppe der Katzen mit FIP 100 %, in der Gruppe der Katzen mit Körperhöhlenerguss anderer Ätiologie 55 % und war damit deutlich höher als die bisher von anderen Arbeitsgruppen für Deutschland beschriebenen 20-25 % (Horzinek und Osterhaus 1979a). Dies könnte daran liegen, dass sich die Seroprävalenz innerhalb der letzten 30 Jahre tatsächlich verändert hat. Andererseits hatte die Auswahl des Patientenguts möglicherweise Einfluss auf die Zahlen. In der vorliegenden Studie konnte lediglich die Seroprävalenz in einer Gruppe von Katzen mit Körperhöhlenerguss ermittelt werden. Gesunde Katzen, Katzen mit trockener Form der FIP und Katzen mit Erkrankungen, die ohne Körperhöhlenerguss einhergingen, wurden gar nicht berücksichtigt.

5.8 Direkter Virusnachweis

5.8.1 Direkter Virusnachweis durch Nachweis von FCoV-RNA

Der Nachweis von FCoV-RNA durch RT-PCR aus Körperhöhlenerguss korrelierte in Studien anderer Arbeitsgruppen gut mit dem Goldstandard, der Histopathologie (Kennedy et al. 1998) und war demnach gut zur Diagnostik der FIP geeignet. Auch in der vorliegenden Studie erbrachte der Test gute Ergebnisse mit nur einem negativen Resultat bei einer Katze mit FIP und einem positiven Ergebnis in der Gruppe der Katzen mit Körperhöhlenerguss anderer Ätiologie.

Die falsch-negativ getestete Katze war ein einjähriger männlich-kastrierter Europäisch Kurzhaarkater, der wegen Dyspnoe und mit einem Thoraxerguss vorgestellt wurde. Die Rivaltaprobe und der Nachweis von FCoV-Antigen im Körperhöhlenerguss durch Immunfluoreszenz waren positiv. Der Antikörpertiter gegen Serotyp I im Serum war $\geq 1:20480$. FCoV-RNA konnte weder im Körperhöhlenerguss noch im Blut oder Kot nachgewiesen werden. Die endgültige Diagnose wurde pathohistologisch gestellt.

Bei der falsch-positiv getesteten Katze handelte es sich um eine sechsjährige weiblich-kastrierte Europäisch Kurzhaarkatze, die mit 30 weiteren Katzen in einer Tierpension lebte. Sie wurde wegen rezidivierender Diarrhoe und mit Aszites vorgestellt. Diagnostiziert wurden eine Cholangiohepatitis, Pankreatitis, Duodenitis sowie nicht-eitrige interstitielle Nephritis. Die Rivaltaprobe, der Nachweis von FCoV-Antigen im Körperhöhlenerguss durch Immunfluoreszenz und FCoV-RNA im Blut durch RT-nPCR waren negativ. Der Nachweis von FCoV-RNA durch RT-nPCR im Kot war positiv, der höchste Antikörpertiter gegen FCoV lag bei 1:2560. In der pathologischen Untersuchung konnten keine FIP-typischen Befunde festgestellt werden und der immunhistologische Nachweis von FCoV-Antigen verlief negativ.

Für den Nachweis von FCoV-RNA durch RT-PCR in Blut waren positive Ergebnisse bei klinisch gesunden Katzen von anderen Arbeitsgruppen ebenso beschrieben (Sharif et al. 2011) wie negative Ergebnisse bei FIP-kranken Katzen (Kennedy et al. 1998). Möglicherweise war der hohe Anteil an virämischen klinisch gesunden Katzen in der Studie von Sharif et al. (2011) durch den höheren Infektionsdruck und eine daraus resultierende immer wiederkehrende Reinfektion mit transientser Virämie in einem Mehrkatzenhaushalt bedingt. In der vorliegenden Studie lebten nur acht Tiere in einem Haushalt mit mehr als drei Katzen und falsch-positive Testergebnisse kamen beim Nachweis von FCoV-RNA durch RT-PCR im Blut nicht vor. Bei drei der sechs Katzen mit FIP, bei denen in der vorliegenden Studie keine FCoV-RNA durch RT-PCR in Blut nachgewiesen werden konnte, wurde die Diagnose FIP pathohistologisch gestellt.

5.8.2 Direkter Virusnachweis durch Nachweis von FCoV-Antigen

Der Nachweis von FCoV-Antigen aus Makrophagen im Körperhöhlenerguss hatte gemäß Studien anderer Arbeitsgruppen eine Sensitivität zwischen 0,57 und 0,95 (Parodi et al. 1993; Hirschberger et al. 1995, Hartmann et al. 2003). In der vorliegenden Studie war die Sensitivität mit 0,68 im unteren erwarteten Bereich. Falsch-negative Testergebnisse könnten durch eine niedrige Anzahl von Makrophagen in der Ergussflüssigkeit und die dadurch bedingte schwache Fluoreszenz bedingt gewesen sein. Ebenso könnte Antigen durch natürliche Antikörper gebunden und so für den markierten Antikörper nicht mehr zugänglich gewesen sein (Hirschberger et al. 1995). Ein negatives Testergebnis konnte eine FIP damit in Studien anderer Arbeitsgruppen nicht ausschließen. Auch in der vorliegenden Studie kamen acht negative Resultate bei Katzen mit FIP vor, bei drei dieser Katzen erfolgte die endgültige Diagnose durch Pathohistologie.

Mehrere Arbeitsgruppen gaben die Spezifität des Nachweises von FCoV-Antigen in Makrophagen aus Ergussflüssigkeit mit 1,0 an (Parodi et al. 1993; Hirschberger et al. 1995, Hartmann et al. 2003), sodass ein positives Testergebnis beweisend für eine FIP angesehen wurde. In der vorliegenden Studie gab es dagegen vier positive Testresultate bei Katzen mit Körperhöhlenerguss anderer Ätiologie.

Eine der falsch-positiv getesteten Katzen gehörte zur Gruppe Andere. Die Rivaltaprobe und der Nachweis von FCoV-RNA durch RT-nPCR sowohl im Körperhöhlenerguss als auch im Blut und Kot verliefen negativ, Antikörper gegen FCoV konnten nicht nachgewiesen werden. Drei der falsch-positiv getesteten Katzen hatten kardial bedingte Körperhöhlenergüsse, eine dieser Katzen wurde pathohistologisch untersucht. Bei der pathohistologisch untersuchten Katze konnte FCoV-RNA durch RT-nPCR im Kot nachgewiesen werden. Die Rivaltaprobe und der Nachweis von FCoV-RNA durch RT-nPCR sowohl im Körperhöhlenerguss als auch im Blut verliefen bei allen drei Katzen negativ. Der Antikörpertiter war bei allen drei Katzen niedrig (1:20; 1:10; 1:640).

Der Grund der falsch-positiven Ergebnisse des Nachweises von FCoV-Antigen in Makrophagen aus Ergussflüssigkeit in der vorliegenden Studie war unklar. Eine Infektion der Katzen mit caninen oder porcinen Coronaviren, bei denen es zu einer Kreuzreaktivität in der Immunfluoreszenz kommen kann, war theoretisch möglich, erschien aber unwahrscheinlich.

5.9 Entscheidung für den besten Test zur Diagnosestellung

In einer Population ist es wichtig, die diagnostische Genauigkeit einzelner Tests zu kennen. Für das Einzeltier ist aber der PPV der wichtigste statistische Parameter. Da die Diagnose FIP in der Regel zur Euthanasie des Tieres führt, sind falsch-positive Testergebnisse fatal, während falsch-negative Testergebnisse zunächst lediglich weitere Diagnostik zur Folge haben. In der vorliegenden Studie war die diagnostische Genauigkeit des Antikörpertiters gegen FCoV (mit einem Schwellenwert von 1:1280) mit 0,94 genauso gut wie die des Nachweises von FCoV-RNA durch RT-nPCR aus Blut. Der PPV des Antikörpertiters gegen FCoV war aber mit 0,85 deutlich schlechter als der mit 1,0 exzellente PPV des Nachweises von FCoV-RNA durch RT-nPCR aus Blut. Deshalb war für das Einzeltier der Nachweis von FCoV-RNA durch RT-PCR der Bestimmung des Antikörpertiters gegen FCoV trotz gleicher diagnostischer Genauigkeit zum Nachweis einer FIP eindeutig vorzuziehen.

Selbst eine höhere diagnostische Genauigkeit macht in der vorliegenden Studie einen Test für ein Einzeltier nicht automatisch wertvoller. Vergleicht man den Nachweis von FCoV-RNA durch RT-nPCR aus Körperhöhlenerguss mit dem Nachweis von FCoV-RNA durch RT-nPCR aus Blut, hatte der Test aus Körperhöhlenerguss mit 0,98 die höhere diagnostische Genauigkeit, der PPV war aber mit 0,96 niedriger als der des Tests aus Blut.

Will man eine FIP dagegen nicht mit größtmöglicher Sicherheit nachweisen, sondern sie möglichst sicher ausschließen, um beispielsweise nicht ein Tier mit FIP in einen gesunden Bestand aufzunehmen, muss man einen Test mit einem hohen NPV wählen. Für diese Indikation wären der Nachweis von FCoV-RNA durch RT-nPCR aus Körperhöhlenerguss (NPV 0,99), der Antikörpertiter (0,97) oder auch die Albumin-Globulin-Quotienten aus Blut oder Körperhöhlenerguss (mit einem Grenzwert von 0,6) (NPV 0,98) dem Nachweis von FCoV-RNA durch RT-nPCR aus Blut (0,92) vorzuziehen gewesen.

Ob die in der vorliegenden Studie ermittelten Sensitivitäten, Spezifitäten, PPV, NPV und diagnostische Genauigkeiten der Tests aus Blut ohne weiteres auf Katzen mit trockener Form der FIP übertragen werden können, konnte aufgrund der Patientenauswahl durch die vorliegende Studie nicht beantwortet werden.

Tabelle 11: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV verschiedener Tests der vorliegenden Studie (n = 94) verglichen mit Angaben aus der Literatur

	Sensitivität		Spezifität		Positiver prädiktiver Wert		Negativer prädiktiver Wert		Literatur	
	vorliegende Studie	Literatur	vorliegende Studie	Literatur	vorliegende Studie	Literatur	vorliegende Studie	Literatur	Referenz	n=
Albumin/Globulin im Blut; Grenzwert 0,6	0,96	0,75	0,68	0,87	0,52	0,94	0,98	0,79	1	118
		0,88		0,80					0,78	2
Rivaltaprobe	0,52	0,98	0,91	0,80	0,68	0,86	0,84	0,97	1	285
		1,00		0,81					0,84	2
RNA-Nachweis im Erguss durch RT-PCR	0,96	0,91	0,66	0,66	0,96	1,00	0,99	1,00	3	497
		1,00		1,00					1,00	1,00
RNA-Nachweis im Blut durch RT-PCR	0,76	0,53	1,00	0,88	1,00	0,90	0,92	0,47	1	25
		0,56		0,88					0,90	0,50
Antigennachweis im Erguss durch Immunfluoreszenz	0,68	0,57	0,94	1,00	0,81	1,00	0,89	0,57	1	171
		0,69		1,00					1,00	0,77
		0,95		1,00					5	32

Referenzen: 1= Hartmann et al. 2003; 2= Hirschberger et al. 1995; 3= Fischer et al. 2012; 4= Herrewegh et al. 1995; 5= Parodi et al. 1993

5.10 Überlebenszeiten von Katzen mit einem Körperhöhlenerguss

Von den 94 Katzen, die in die statistische Auswertung aufgenommen wurden, lebten 17 Katzen beim letzten Besitzerkontakt. Bei neun dieser 17 Katzen war der Körperhöhlenerguss durch eine Herzerkrankung, bei zwei Katzen durch eine Tumorerkrankung bedingt. Aus der Gruppe Andere waren alle drei Katzen mit idiopathischem Chylothorax (510, 310 und 255 Tage), eine der vier Katzen mit Pyothorax (210 Tage) und die Katze, die eine Permethrin-Intoxikation erlitten hatte (95 Tage), bei Studienende bei gutem Allgemeinbefinden. Eine weitere Katze wurde am Tag nach der Diagnosestellung zuletzt zur Untersuchung vorgestellt. Zu acht Tieren lag keine Information über den weiteren Verlauf vor.

Davies et al. (1996) berichteten in einer retrospektiven Studie über 82 Katzen mit Thoraxerguss, von denen 28 % innerhalb der ersten 24 Stunden verstarben oder euthanasiert wurden. Weitere 29 % der Katzen sprachen kaum auf eine Therapie an und verstarben oder wurden innerhalb von zwei Monaten euthanasiert. Die schlechteste Prognose hatten, wie auch in der vorliegenden Studie, Katzen mit FIP oder einem Tumor (mit Ausnahme des mediastinalen Lymphoms). Alle diese Katzen wurden in der Studie von Davies et al. (1996) innerhalb einer Woche euthanasiert. 36 % der Katzen mit mediastinalem Lymphom lebten mit Chemotherapie über 4-10 Monate. Von den Katzen mit kardial bedingtem Thoraxerguss sprachen 38 % gut auf die Therapie an und überlebten zwischen drei Monaten und zwei Jahren, was ähnlich den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist. Die beste Prognose hatten in der Studie von Davies et al. (1996) Katzen mit Pyothorax oder Chylothorax, wobei Tiere mit Pyothorax entweder gar nicht oder sehr gut auf die Therapie ansprachen, was auch in der vorliegenden Studie beobachtet werden konnte.

Die kurze Überlebenszeit von einem Tag bei Katzen mit einem Körperhöhlenerguss bedingt durch eine Tumorerkrankung lässt sich in der vorliegenden Studie durch die in der Regel schnelle Diagnosestellung erklären. In vielen Fällen konnte ein Tumor (Lymphom oder Karzinom) bereits am Vorstellungstag durch die zytologische Untersuchung diagnostiziert werden und viele Besitzer entschieden sich aufgrund des schlechten Allgemeinbefindens der Katze noch am selben Tag gegen einen Therapieversuch und für eine Euthanasie.

Für die klinische Diagnose der FIP wurden in der vorliegenden Studie, sofern es das Allgemeinbefinden der Katze zuließ, die Ergebnisse des Nachweises von FCoV-RNA durch RT-nPCR aus Körperhöhlenerguss und Blut und die Ergebnisse des Nachweises von FCoV-Antigen in Makrophagen aus Ergussflüssigkeit durch Immunfluoreszenz abgewartet, was in der Regel zwei Tage dauerte. Als Folge wurden die meisten Tiere mit FIP erst zwei Tage nach der Vorstellung euthanasiert. Wäre eine Diagnosestellung am Vorstellungstag (ähnlich der zytologischen Diagnose eines Tumors) möglich gewesen, wäre das mediane Überleben der Katzen mit FIP wahrscheinlich ebenfalls kürzer gewesen.

5.11 Testergebnisse der sechs nicht diagnostizierten Katzen

Katze 7 war eine knapp 15 Jahre alte weiblich-kastrierte Europäisch Kurzhaarkatze. Vorberichtlich war sie gesund und nach einem Trauma am Vortag mit akuter Dyspnoe und Zyanose aufgefunden worden. Aufgrund des instabilen Zustandes konnte keine vollständige kardiologische Abklärung erfolgen. Eine kurze Echokardiographie ergab Befunde einer hypertrophen Kardiomyopathie. Labordiagnostisch fielen erhöhte Leberenzymwerte und Nierenparameter auf. Es lag eine deutliche Hyperglobulinämie bei normalem Albuminwert vor. Die Untersuchung des Thoraxergusses ergab ein Transsudat mit zytologischen Hinweisen auf eine chronische Einblutung. Die Besitzer entschieden sich gegen einen Therapieversuch und ließen die Katze euthanasieren. Einer Sektion stimmten sie nicht zu. Durch die durchgeführte Diagnostik konnte nicht geklärt werden, ob die kardiale Erkrankung zu dem Trauma führte und die veränderten Laborparameter Folge der schlechten Kreislaufsituation waren oder ob eine primäre Leber- oder Nierenerkrankung vorlag und die Herzerkrankung möglicherweise infolge des Traumas dekompensierte. Weiterhin konnte keine Ursache für die deutliche Hyperglobulinämie gefunden werden. Aufgrund der durchgeführten Tests war eine FIP als Ursache für die Körperhöhlenergüsse sehr unwahrscheinlich.

Katze 26 war eine 14 Jahre alte weiblich-kastrierte Heilige Birma, die wegen einer seit zwei Wochen bestehenden Anorexie vorgestellt wurde. Die klinische Untersuchung war bis auf eine verschärfte Lungenauskultation unauffällig. In der Sonographie waren in Magen und Dünndarm Bereiche mit verdickter Submukosa darstellbar. In Leber und Milz konnten mehrere hypoechoogene Areale gesehen werden. Die Röntgenaufnahmen vom Thorax zeigten eine mittelgradig vermehrt interstitielle Lungenzeichnung sowie einen mittelgradigen Thoraxerguss. Die Echokardiographie ergab eine Rechtsherzvergrößerung und eine mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz, die allerdings nach Angaben der Kardiologen den Thoraxerguss nicht erklären konnte. Der Thoraxerguss war ein modifiziertes Transsudat. In der zytologischen Untersuchung konnten einige reife Lymphozyten gesehen werden, Lymphoblasten waren nicht vorhanden. Die histologische Untersuchung eines Pellets ergab Befunde einer pyogranulomatösen Pleuritis. Durch RT-nPCR wurde FCoV-RNA im Körperhöhlenerguss und im Kot der Katze nachgewiesen, die anderen Tests verliefen negativ. Der Albumin-Globulin-Quotient war mit 0,57 bei einem niedrig-normalen Albumin und einem normal-hohen Globulinwert erniedrigt. Die Katze wurde ohne gesicherte Diagnose auf Wunsch der Besitzer entlassen und nach 14 Tagen aufgrund ausbleibender klinischer Besserung durch den Haustierarzt euthanasiert. Aufgrund der erhobenen Befunde waren aus klinischer Sicht sowohl ein Lymphom als auch eine FIP als Krankheitsursache möglich.

Katze 30 war ein 13 Jahre alter kastrierter Europäisch Kurzhaarkater, der fünf Monate zuvor bereits mit einem Perikarderguss vorgestellt wurde. Zu der Zeit wurde zytologisch und histologisch ein Lymphom diagnostiziert. Unter intravenöser Chemotherapie konnte eine partielle Remission erreicht werden. Nach etwa drei Monaten wurde die Therapie durch die Besitzer abgebrochen. Danach war der Kater zunächst bei gutem Allgemeinbefinden, wurde dann aber wegen Dyspnoe und mit einem Thoraxerguss wieder vorgestellt. Zytologisch konnte erneut das Lymphom diagnostiziert werden, allerdings war ebenfalls der Nachweis von FCoV-RNA durch RT-nPCR aus dem Erguss positiv. Ein falsch-positives Resultat erscheint dabei unwahrscheinlich, da bei dem Kater auch ein Antikörpertiter gegen FCoV von 1:1280 nachgewiesen wurde, was auf einen tatsächlichen Kontakt mit FCoV schließen ließ. Der Kater wurde euthanasiert, auf Wunsch der Besitzer aber nicht pathologisch untersucht. Deshalb konnte nicht geklärt werden, ob der Kater möglicherweise zu seinem bereits vorhandenen Lymphom zusätzlich eine FIP entwickelt hatte.

Katze 39 war ein 16 Monate alter kastrierter Europäisch Kurzhaarkater, der bei einem Freigang ein hochgradiges Weichteiltrauma an einem Hinterbein erlitten hatte. Das Bein wurde amputiert. Etwa drei Wochen danach zeigte er zunächst für zwei Tage Diarrhoe und anschließend hohes Fieber ($> 40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Mittels Ultraschall wurde ein mittelgradiger Aszites diagnostiziert. Makroskopisch und zytologisch handelte es sich um einen typischen FIP-bedingten Erguss. Der Virusnachweis im Körperhöhlenerguss war sowohl mittels RT-nPCR als auch mittels Immunfluoreszenz positiv, FCoV-RNA konnte durch RT-nPCR im Kot nachgewiesen werden und der Antikörpertiter gegen FCoV lag bei 1:2560. Allerdings war der Albumin-Globulin-Quotient im Blut und auch im Erguss $> 0,6$ und die Rivaltaprobe war negativ. Da diesen Tests hohe negative prädiktive Werte zugeschrieben wurden, musste die Diagnose FIP trotz der anderen Resultate mit hohen positiven prädiktiven Werten in Frage gestellt werden.

Katze 52 war ein drei Monate alter männlicher norwegischer Waldkater, der wegen akuter Diarrhoe und Vomitus vorgestellt wurde und bei dem ein septisches Abdomen diagnostiziert wurde. Auf Wunsch der Besitzer wurde der Kater nicht in unserer Klinik operiert. Der Haustierarzt führte eine Laparotomie durch und diagnostizierte eine Perforation des Magens im Bereich des Pylorus. Ein ursächlicher Fremdkörper konnte nicht gefunden werden. Aufgrund der hochgradigen Peritonitis und massiven intraabdominalen Verklebungen wurde der Kater euthanasiert. Da mit Ausnahme des Nachweises von FCoV-Antigen in Makrophagen aus Ergussflüssigkeit mittels Immunfluoreszenz alle Tests auf FIP positive Resultate lieferten und kein perforierender Fremdkörper gefunden werden konnte, erschien es möglich, dass der Kater primär an einer FIP litt. Es war denkbar, dass ein FIP-Granulom im Bereich des Pylorus die Perforation der Magenwand verursachte. Andererseits wurden positive Rivaltaproben bei septischen Ergüssen und die Ausscheidung von FCoV über den Kot bei klinisch gesunden Tieren mehrfach beschrieben. Weiterhin war es denkbar, dass enterale Coronaviren über die Perforation in den Aszites gelangten und dadurch FCoV-RNA mittels RT-nPCR dort nachgewiesen werden konnten.

Katze 95 war eine etwa vier Jahre alte weiblich-kastrierte Europäisch Kurzhaarkatze, die über zwei Wochen Vomitus und rezidivierendes Fieber zeigte. In der klinischen Untersuchung fiel eine Tachypnoe auf. Durch Röntgenbilder vom Thorax wurde ein mittelgradiger Thoraxerguss diagnostiziert. Makroskopisch und zytologisch erfüllte dieser die Kriterien eines typischen FIP-bedingten Ergusses. Die diagnostischen Tests waren, mit Ausnahme der des Nachweises von FCoV-RNA durch RT-nPCR aus Blut und dem Nachweis von FCoV-Antigen in Makrophagen aus Ergussflüssigkeit mittels Immunfluoreszenz, positiv. Mit etwa vier Jahren entsprach das Alter dieser Katze zwar dem Median des Alters von Katzen mit FIP in der vorliegenden Studie, verglichen mit Angaben anderer Arbeitsgruppen war die Katze allerdings ungewöhnlich alt.

6 Zusammenfassung

Die Diagnostik der feline infektiösen Peritonitis (FIP) kann auch rund 60 Jahre nach ihrer ersten Beschreibung noch eine Herausforderung sein. Klinische und labordiagnostische Befunde sind unspezifisch und direkte und indirekte Erregernachweise können nicht zwischen niedrig virulenten feline enteralen Coronaviren und hoch virulenten FIP-Viren unterscheiden.

Ziel dieser prospektiven Studie war die Evaluierung etablierter diagnostischer Tests für FIP bei Katzen mit einem Körperhöhlenerguss. Dazu wurden Blutproben und Ergussflüssigkeit von 100 Katzen unabhängig von der klinischen Verdachtsdiagnose untersucht.

Bei 29 Katzen wurde die endgültige Diagnose durch pathohistologische Untersuchung gestellt, 65 Katzen wurden durch ein statistisches Verfahren diagnostiziert, bei sechs Katzen war keine eindeutige Diagnose möglich. Bei 25 Katzen war der Körperhöhlenerguss durch FIP bedingt, 24 Katzen hatten kardial bedingte Körperhöhlenergüsse, 24 Katzen mit Körperhöhlenerguss hatten eine Tumorerkrankung und 21 Katzen hatten einen Körperhöhlenerguss aufgrund anderer Erkrankungen.

Katzen mit FIP waren signifikant jünger und hatten signifikant häufiger Aszites als Katzen mit einem Körperhöhlenerguss anderer Ätiologie. Eine Rasse- oder Geschlechtsprädisposition lag nicht vor. Das mediane Überleben war abhängig von der Ursache des Körperhöhlenergusses signifikant unterschiedlich. Die kürzeste Überlebenszeit hatten Katzen mit einem Tumor (ein Tag) gefolgt von Katzen mit FIP (zwei Tage) und Körperhöhlenergüssen anderer Ätiologie (acht Tage). Am längsten lebten Katzen mit kardial bedingten Körperhöhlenergüssen (30 Tage).

Ergebnisse der hämatologischen Untersuchung (Erythrozytenzahl und Thrombozytenzahl), klinischer Chemie (Gesamtprotein, Albumin, Globulin, Bilirubin, AST) und des Nachweises von Antikörpern gegen FCoV waren zwar zwischen Katzen mit FIP und Katzen mit Körperhöhlenergüssen anderer Ätiologie statistisch signifikant unterschiedlich, wegen der breiten Überlappung der Ergebnisse aber für eine klinische Diagnosestellung nicht hilfreich. Leukozytenzahl und Lymphozytenzahl waren zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Rivaltaprobe war bei zwölf der 25 FIP-bedingten Körperhöhlenergüsse negativ und war mit einer Sensitivität von 0,52 im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen nicht zum Ausschluss einer FIP geeignet. Sowohl der direkte Virusnachweis von FCoV-RNA durch RT-nPCR im Körperhöhlenerguss, EDTA-Blut und Kot als auch der Nachweis von FCoV-Antigen in Makrophagen aus Körperhöhlenerguss mittels Immunfluoreszenz ergaben jeweils signifikante Unterschiede zwischen Katzen mit FIP und Katzen mit Körperhöhlenergüssen anderer Ätiologie. Der Nachweis von FCoV RNA durch RT-nPCR aus Körperhöhlenerguss lieferte dabei ein falsch-positives sowie ein falsch-negatives Ergebnis und erreichte damit den besten NPV (0,99) und die beste diagnostische Genauigkeit (0,98) aller Tests.

Auch durch Kombination mit anderen Tests konnte die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Diagnose nicht weiter erhöht werden.

Der Nachweis von FCoV-RNA durch RT-nPCR aus EDTA-Blut ergab keine falsch-positiven, aber sechs falsch-negative Resultate und erreichte damit den besten PPV (1,0). Der Nachweis von FCoV-Antigen in Makrophagen aus Ergussflüssigkeit mittels Immunfluoreszenz, der bei einem positiven Ergebnis von anderen Arbeitsgruppen bisher als Beweis einer FIP angesehen wurde, lieferte in der vorliegenden Studie neben acht falsch-negativen auch vier falsch-positive Resultate und erreichte damit verglichen mit dem Nachweis von FCoV-RNA durch RT-nPCR einen niedrigeren PPV von 0,81 und einen NPV von 0,89.

7 Summary

Feline infectious peritonitis (FIP) has been known for almost sixty years but confirming the diagnosis can still be challenging. Clinical signs and laboratory abnormalities are not specific and direct as well as indirect tests are not able to distinguish low pathogenic feline enteric coronaviruses from high pathogenic FIP-viruses.

The objective of this prospective study was to evaluate diagnostic tests for FIP in cats having effusion in a body cavity. For that purpose blood samples and effusions of 100 cats were analyzed irrespectively of the diagnosis.

In 29 cats the final diagnosis was obtained by histopathological examination, 65 cats were diagnosed by using a statistical model and in six cats no final diagnosis was found. In 25 cats effusion was caused by FIP, 24 cats suffered from cardiac diseases, 24 cats had a tumor and in 21 cats effusion was caused by other diseases.

Cats suffering from FIP were significantly younger and showed significantly more often ascites than cats with effusion due to other reasons. No breed or gender predisposition was detected. Median survival time differed significantly between the various causes of effusion. In cats with effusion due to a tumor median time of survival was one day, in cats suffering from FIP two days. Cats with effusion caused by other reasons lived for a median of eight days and cats with cardiac diseases for thirty days.

Hematologic changes (erythrocytes and platelets), results of biochemistry (total protein, albumin, globulin, bilirubin, AST) and detection of anti-FCoV antibody were significantly different between cats suffering from FIP and other diseases but the values were not helpful for finding a diagnosis due to a wide overlap in test results. Leucocyte and lymphocyte numbers did not differ significantly. Rivalta's test was negative in 12 of 25 effusions caused by FIP. Sensitivity was 0.52 so this test was not able to rule out FIP as good as previously described by others. Detection of FCoV-RNA by using RT-nPCR in effusion, EDTA-blood or feces as well as detection of FCoV-antigen by using immunofluorescence in effusion was significantly different in cats suffering from FIP and cats having effusions due to other causes. RT-nPCR in effusion had one false-positive and one false-negative result thus the NPV (0.99) and accuracy (0.98) were superior to all other tests evaluated. Even a combination of test results was not able to increase the likelihood of getting the right diagnosis. RT-nPCR in EDTA-blood showed no false-positive but six false-negative results thus having the best PPV (1.0) of all tests results. Immunofluorescence has previously never been reported to have false positive results, however in this study there were eight false-negative and four false-positive results so PPV (0.81) and NPV (0.89) were worse compared to RT-nPCR.

8 Literaturverzeichnis

- Addie, D.D., 2012
Feline coronavirus infections. In: Greene, C.E. (Ed.). Infectious diseases of the dog and cat. 4th ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia. 92-108.
- Addie, D.D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H.F., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T.J., 2009.
ABCD guidelines on prevention and management.
J. Feline Med. Surg. 11, 594-604.
- Addie, D.D., Paltrinieri, S., Pedersen, N.C., 2004.
Recommendations from workshops of the second international feline coronavirus/feline infectious peritonitis symposium.
J. Feline Med. Surg. 6, 125-130.
- Addie, D.D., Dennis, J.M., Toth, S., Callanan, J.J., Reid, S., Jarret, O., 2000.
Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus.
Vet. Rec. 146, 419-424.
- Addie, D.D., Toth, S., Herrewegh, A.A.P.M., Jarret, O., 1996.
Feline coronavirus in the intestinal contents of cats with feline infectious peritonitis.
Vet. Rec. 139, 522-523.
- Addie, D.D., Toth, S., Murray, G.D., Jarret, O., 1995.
The risk of typical and antibody enhanced feline infectious peritonitis among cats from feline coronavirus endemic households.
Feline Pract. 23, 24-26.
- An, D.-J., Jeoung, H.-Y., Jeong, W., Park, J.-Y., Lee, M.-H., Park, B.-K., 2011.
Prevalence of korean cats with natural feline coronavirus infections.
Virology. 438, 455-460.
- Bell, E.T., Malik, R., Norris, J.M., 2006a.
The relationship between the feline coronavirus antibody titre and the age, breed, gender and health status of australian cats.
Aust. Vet. J. 84, 2-7.
- Bell, E.T., Toribio, J., White, J.D., Malik, R., Norris, J.M., 2006b.
Seroprevalence study of feline coronavirus in owned and feral cats in sydney, australia.
Aust. Vet. J. 84, 74-81.
- Benetka, V., Kübber-Heiss, A., Kolodziejek, J., Nowotny, N., Hofmann-Parisot, M., Möstl, K., 2004.
Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis.
Vet. Microbiol. 99, 31-42.
- Boettcher, I.C., Steinberg, T., Matiassek, K., Greene, C.E., Hartmann, K., Fischer A., 2007.
Use of anti-coronavirus antibody testing of cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis involving the central nervous system in cats.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 230, 199-205.
- Bradshaw, J.M., Pearson, G.R., Gruffydd-Jones, T.J., 2004.
A retrospective study of 186 cases of neurological disorders of the cat.
J. Comp. Pathol. 131, 112-120.
- Breiman, L., 1996.
Bagging predictors.
Machine Learning. 24,123-140.

- Brown, M.A., Troyer, J.L., Pecon-Slattery, J., Roelke, M.E., O'Brien, S.J., 2009. Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. *Emerging Infect. Dis.* 15, 1445-1452.
- Cavanagh, D., Brian, D.A., Enjuanes, L., Holmes, K.V., Lai, M.M.C., Laude, H. et al., 1990. Recommendation of the coronavirus study group for the nomenclature of the structural proteins, mRNAs, and genes of coronaviruses. *Virology* 176, 306-307.
- Chang, H.-W., Groot, R.J. de, Egberink, H.F., Rottier, P.J.M., 2010. Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *J. Gen. Virol.* 91, 415-420.
- Corapi, W.V., Olsen, C.W., Scott, F.W., 1992. Monoclonal antibody analysis of neutralization and antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus. *J. Virol.* 66, 6695-6705.
- Creighton, S.R., Wilkins, R.J., 1975. Thoracic effusions in the cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 11, 66-67.
- Davies, C., Forrester, S.D., 1996. Pleural effusion in cats: 82 cases (1987 to 1995). *J. Small Anim. Pract.* 37, 217-224.
- Dewerchin, H.L., Cornelissen, E., Nauwynck, H.J., 2005. Replication of feline coronaviruses in peripheral blood monocytes. *Arch. Virol.* 150, 2483-2500.
- Duarte, A., Castro, I., Pereira da Fonseca, I.M., Almeida, V., Madeira Carvalho, L.M. de, Meireles, J., 2010. Survey of infectious and parasitic diseases in stray cats at the lisbon metropolitan area, portugal. *J. Feline Med. Surg.* 12, 441-446.
- Evermann, J.F., Heeney, J.L., Roelke, M.E., McKeirnan, A.J., O'Brien, S.J., 1988. Biological and pathological consequences of feline infectious peritonitis virus infection in the cheetah. *Arch. Virol.* 102, 155-171.
- Fehr, D., Holznagel, E., Bolla, S., Hauser, B., Herrewegh, A.A.P.M., Horzinek, M.C., 1995. Evaluation of the safety and efficacy of a modified live FIPV vaccine under field conditions. *Feline Pract.* 23, 83-88.
- Fischer, Y., Sauter-Louis, C., Hartmann, K., 2012. Diagnostic accuracy of the rivalta test for feline infectious peritonitis. *Vet. Clin. Pathol.* 41, 1-10.
- Foley, J.E., Poland, A.M., Carlson, J., Pedersen, N.C., 1997. Patterns of feline coronavirus infection and fecal shedding from cats in multiple-cat environments. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 210, 1307-1312.
- Fransen, D.R., 1972. Feline infectious peritonitis in an infant jaguar. In: American Association of Zoo Veterinarians (Ed.), Annual proceedings - American Association of Zoo Veterinarians. Topeka, United States. 261-261.

- Gamble, D.A., Lobbiani, A., Gramegna, M., Moore, L.E., Colucci, G., 1997.
Development of a nested PCR assay for detection of feline infectious peritonitis virus in clinical specimens.
J. Clin. Microbiol. 35, 673-675.
- Geurden, T., Berkvens, D., Casaert, S., Vercruyse, J., Claerebout, E., 2008.
A bayesian evaluation of three diagnostic assays for the detection of *Giardia duodenalis* in symptomatic and asymptomatic dogs.
Vet. Parasitol. 157, 14-20.
- Giori, L., Giordano, A., Giudice, C., Grieco, V., Paltrinieri, S., 2011.
Performances of different diagnostic tests for feline infectious peritonitis in challenging clinical cases.
J. Small Anim. Pract. 52, 152-157.
- Groot, R.J. de, Baker, S.C., Baric, R., Enjuanes, L., Gorbalenya, A.E., Holmes, K.V., Perlman, S., Poon, L., Rottier, P.J.M., Talbot, P.J. Woo, P.C.Y., Ziebuhr, J., 2012.
Family Coronaviridae. In: King, A.M.Q., Adams, M.J., Carstens, E.B., Lefkowitz, E. (Ed.). *Virus Taxonomy. IXth report of the international committee on taxonomy of viruses.* Elsevier, London, 806-828.
- Gruffydd-Jones, T.J., Flecknell, P.A., 1978.
The prognosis and treatment related to the gross appearance and laboratory characteristics of pathological thoracic fluids in the cat.
J. Small Anim. Pract. 19, 315-328.
- Gunn-Moore, D.A., Gruffydd-Jones, T.J., Harbour, D.A., 1998.
Detection of feline coronaviruses by culture and reverse transcriptase-polymerase chain reaction of blood samples from healthy cats and cats with clinical feline infectious peritonitis.
Vet. Microbiol. 62, 193-205.
- Haagmans, B.L., Egberink, H.F., Horzinek, M.C., 1996.
Apoptosis and T-cell depletion during feline infectious peritonitis.
J. Virol. 70, 8977-8983.
- Hartmann, K., 2010.
Feline infektiöse Peritonitis - Diagnose, Behandlung und Prophylaxe.
Kleintierpraxis 55, 561-574.
- Hartmann, K., Binder, C., Hirschberger, J., Cole, D., Reinacher, M., Schroo, S. et al., 2003.
Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis.
J. Vet. Intern. Med. 17, 781-790.
- Hasegawa, T., Hasegawa, A., 1991.
Interleukin 1 alpha mRNA-expressing cells on the local inflammatory response in feline infectious peritonitis.
J. Vet. Med. Sci. 53, 995-999.
- Hayashi, T., Sasaki, N., Ami, Y., Fujiwara, K., 1983.
Role of thymus-dependent lymphocytes and antibodies in feline infectious peritonitis after oral infection.
Jpn. J. Vet. Sci. 45, 759-766.
- Hayashi, T., Utsumi, F., Takahashi, R., Fujiwara, K., 1980.
Pathology of non-effusive type feline infectious peritonitis and experimental transmission.
Jpn. J. Vet. Sci. 42, 197-210.

- Herrewegh, A.A.P.M., Smeenk, I., Horzinek, M.C., Rottier, P.J.M., Groot, R.J. de, 1998.
Feline coronavirus type II strains 79-1683 and 79-1146 originate from a double recombination between feline coronavirus type I and canine coronavirus.
J. Virol. 72, 4508-4514.
- Herrewegh, A.A.P.M., Groot, R.J. de, Cepica, A., Egberink, H.F., Horzinek, M.C., Rottier, P.J.M., 1995a.
Detection of feline coronavirus RNA in feces, tissues, and body fluids of naturally infected cats by reverse transcriptase PCR. *J. Clin. Microbiol.* 33, 684-689.
- Herrewegh, A.A.P.M., Vennema, H., Horzinek, M.C., Rottier, P.J.M., Groot, R.J. de, 1995b.
The molecular genetics of feline coronaviruses: comparative sequence analysis of the ORF7a/7b transcription unit of different biotypes.
Virology 212, 622-631.
- Hirschberger, J., DeNicola, D.B., Hermanns, W., Kraft, W., 1999.
Sensitivity and specificity of cytologic evaluation in the diagnosis of neoplasia in body fluids from dogs and cats.
Vet. Clin. Pathol. 28, 142-146.
- Hirschberger, J., Hartmann, K., Wilhelm, N., Frost, J., Kraft, W., 1995.
Klinik und Diagnostik der felinen infektiösen Peritonitis.
Tierärztliche Praxis 23, 92-99.
- Hohdatsu, T., Izumiya, Y., Yokoyama, Y., Kida, K., Koyama, H., 1998.
Differences in virus receptor for type I and type II feline infectious peritonitis virus.
Arch. Virol. 143, 839-850
- Hohdatsu, T., Okada, S., Ishizuka, Y., Yamada, H., Koyama, H., 1992.
The prevalence of types I and II feline coronavirus infections in cats.
J. Vet. Med. Sci. 54, 557-562.
- Hohdatsu, T., Nakamura, M., Ishizuka, Y., Yamada, H., Koyama, H., 1991a.
A study on the mechanism of antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection in feline macrophages by monoclonal antibodies.
Arch. Virol. 120, 207-217.
- Hohdatsu, T., Okada, S., Koyama, H., 1991b.
Characterization of monoclonal antibodies against feline infectious peritonitis virus type II and antigenic relationship between feline, porcine and canine coronaviruses.
Arch. Virol. 117, 85-95
- Hohdatsu, T., Sasamoto, T., Okada, S., Koyama, H., 1991c.
Antigenic analysis of feline coronaviruses with monoclonal antibodies (MAbs): Preparation of MAbs which discriminate between FIPV strains 79-1146 and FECV strain 79-1683.
Vet. Microbiol. 28, 13-24
- Holst, B.S., Englund, L., Palacios, S., Renström, L., Berndtsson, L.T., 2006.
Prevalence of antibodies against feline coronavirus and *Chlamydia felis* in Swedish cats.
J. Feline Med. Surg. 8, 207-211
- Holzworth, J., 1963.
Some important disorders of cats.
Cornell Vet. 53, 157-160.
- Horzinek, M.C., Osterhaus, A.D.M.E., 1979a.
Feline Infectious Peritonitis: A worldwide serosurvey.
Am. J. Vet. Res. 40, 1487-1492.

- Horzinek, M.C., Osterhaus, A.D.M.E., 1979b.
The virology and pathogenesis of feline infectious peritonitis.
Arch. Virol. 59, 1-15.
- Horzinek, M.C., Osterhaus, A.D.M.E., Ellens, D.J., 1977.
Feline infectious peritonitis virus.
Zentralbl. Veterinaermed., Reihe B (1986-2006) 24, 398-405.
- Hoshino, Y., Scott, F.W., 1978.
Brief communication: Replication of feline infectious peritonitis virus in organ cultures of feline tissues.
Cornell Vet. 68, 411-417.
- Ishida, T., Shibanaï, A., Tanaka, S., Uchida, K., Mochizuki, M., 2004.
Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis.
J. Feline Med. Surg. 6, 107-109.
- Jacobse-Geels, H.F.L., Daha, M.R., Horzinek, M.C., 1980.
Isolation and characterization of feline C3 and evidence for the immune complex pathogenesis of feline infectious peritonitis.
J. Immunol. 125, 1606-1610.
- Kai, K., Yukimune, M., Murata, T., Uzuka, Y., Kanoe, M., Matsumoto, H., 1992.
Humoral immune response of cats to feline infectious peritonitis virus infection.
J. Vet. Med. Sci. 54, 501-507.
- Kennedy M.A., Brennenman, K., Millsaps, R.K., Black, J., Potgieter, L.N.D., 1998.
Correlation of genomic detection of feline coronavirus with various diagnostic assays for feline infectious peritonitis.
J. Vet. Diagn. Invest. 10, 93-97.
- Kipar, A.M., Baptiste, K., Barth, A., Reinacher, M., 2006a.
Natural FCoV infection: cats with FIP exhibit significantly higher viral loads than healthy infected cats.
J. Feline Med. Surg. 8, 69-72.
- Kipar, A.M., Meli, M.L., Failing, K., Euler, T., Gomeskeller, M., Schwartz, D. et al., 2006b.
Natural feline coronavirus infection: Differences in cytokine patterns in association with the outcome of infection.
Vet. Immunol. Immunopathol. 112, 141-155.
- Kipar, A.M., Kremendahl, J., Addie, D.D., Leukert, W., Grant, C.K., Reinacher, M., 1998.
Fatal enteritis associated with coronavirus infection in cats.
J. Comp. Pathol. 119, 1-14.
- Kiss, I., Kecskemeti, S., Tanyi, J., Klingeborn, B., Belák, S., 2000.
Preliminary studies on feline coronavirus distribution in naturally and experimentally infected cats.
Res. Vet. Sci. 68, 237-242.
- Klumperman, J., Locker, J.K., Meuer, A., Horzinek, M.C., Geuze, H.J., Rottier, P.J.M., 1994.
Coronavirus M proteins accumulate in the golgi complex beyond the site of virion budding.
J. Virol. 68, 6523-6534.
- Kummrow, M., Meli, M.L., Haessig, M., Goenczi, E., Poland, A.M., Pedersen, N.C. et al., 2005.
Feline coronavirus serotypes 1 and 2: seroprevalence and association with disease in switzerland.
Clin. Diagn. Lab. Immunol. 12, 1209-1215.
- Lacheretz, A., Moreau, D., Cathelain, H., 2002.
Causes of death and life expectancy in carnivorous pets (I).
Rev. Med. Vet. 153, 819-822.

- Lai, M.M.C., Perlman, S., Anderson, L.J., 2007.
Coronaviridae: The viruses and their replication. In: Fields, B.N., Knipe, D.E., Howley, P.M. (Ed.). *Fields Virology*. 5th ed, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1305-1336.
- Landes, C., Kriegleder, H., Lengfelder, C.D., 1984.
Todes- und Erkrankungsursachen bei Katzen anhand der Sektionsstatistik 1969-1982.
Tierärztliche Praxis 12, 369-382.
- Leukert, W., 2002.
Untersuchung der Wirksamkeit eines Impfstoffes gegen die feline infektiöse Peritonitis unter Tierheimbedingungen.
Vet. Med. Diss., Gießen.
- Li, X., Scott, F.W., 1994.
Detection of feline coronaviruses in cell cultures and in fresh and fixed feline tissues using polymerase chain reaction.
Vet. Microbiol. 42, 65-77.
- Licitra, B.N., Millet, J.K., Regan, A.D., Hamilton, B.S., Rinaldi, V.D., Duhamel, G.E., Whittaker, G.R., 2013.
Mutation in spike protein cleavage site and pathogenesis of feline coronavirus.
Emerging Infect. Dis. 19, 1066-1073
- Lin, C.N., Su, B.L., Wang, C.H., Hsieh, M.W., Chueh, T.J., Chueh, L.L., 2009.
Genetic diversity and correlation with feline infectious peritonitis of feline coronavirus type I and II: A 5-year study in taiwan.
Vet. Microbiol. 136, 233-239.
- Marioni-Henry, K., Vite, C.H., Newton, A.L., van Winkle, T.J., 2004.
Prevalence of diseases of the spinal cord of cats.
J. Vet. Intern. Med. 18, 851-858.
- Meli, M., Kipar, A.M., Müller, C., Jenal, K., Gönczi, E., Borel, N. et al., 2004.
High viral loads despite absence of clinical and pathological findings in cats experimentally infected with feline coronavirus (FCoV) type I and in naturally FCoV-infected cats.
J. Feline Med. Surg. 6, 69-81.
- Motokawa, K., Hohdatsu, T., Hashimoto, H., Koyama, H., 1996.
Comparison of the amino acid sequence and phylogenetic analysis of the peplomer, integral membrane and nucleocapsid proteins of feline, canine and porcine coronaviruses.
Microbiol. Immunol. 40, 425-433.
- Neu, H., Pfeifer, E.G., 1985.
FIP (feline infektiöse peritonitis): Klinische Frühsymptome und vorausgegangene Belastungen.
Kleintierpraxis 30, 277-332.
- Olsen, C.W., Corapi, W.V., Ngichabe, C.K., Baines, J.D., Scott, F.W., 1992.
Monoclonal antibodies to the spike protein of feline infectious peritonitis virus mediate antibody-dependent enhancement of infection of feline macrophages.
J. Virol. 66, 956-965.
- O'Reilly, K.J., Fishman, B., Hitchcock, L.M., 1979.
Feline infectious peritonitis: Isolation of a coronavirus.
Vet. Rec. 104, 348.
- Osterhaus, A.D.M.E., Horzinek, M.C., Ellens, D.J., 1976.
Untersuchungen zur Ätiologie der feline infektiösen Peritonitis.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 89, 135-137.

- Paltrinieri, S., Cammarata, M.P., Cammarata, G., Comazzi, S., 1998.
Some aspects of humoral and cellular immunity in naturally occurring feline infectious peritonitis.
Vet. Immunol. Immunopathol. 65, 205-220.
- Parodi, M.C., Cammarata, G., Paltrinieri, S., Lavazza, A., Ape, F., 1993.
Using direct immunofluorescence to detect coronaviruses in peritoneal in peritoneal and pleural effusions.
J. Small Anim. Pract. 34, 609-613.
- Pedersen, N.C., 2009.
A review of FIP virus infection: 1963-2008.
J. Feline Med. Surg. 11, 225-258.
- Pedersen, N.C., Liu, H., Dodd, K.A., Pesavento, P.A., 2009.
Significance of coronavirus mutants in feces and diseased tissues of cats suffering from FIP.
Viruses 1, 166-184.
- Pedersen, N.C., Allen, C.E., Lyons, L.A., 2008.
Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection.
J. Feline Med. Surg. 10, 529-541.
- Pedersen, N.C., 1987.
Virologic and immunologic aspects of feline infectious peritonitis infection.
Adv. Exp. Med. Biol. 218, 529-550.
- Pedersen, N.C., Black, J.W., Boyle, J.F., Evermann, J.F., McKeirnan, A.J., Ott, R.L., 1984.
Pathogenic differences between various feline coronavirus isolates.
Adv. Exp. Med. Biol. 173, 365-380.
- Pedersen, N.C., Boyle, J.F., Floyd, K., Fudge, A., Barker, J., 1981.
An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis.
Am. J. Vet. Res. 42, 368-377.
- Pedersen, N.C., Ward, J., Mengeling, W.L., 1978.
Antigenic relationship of the feline infectious peritonitis virus to coronaviruses of other species.
Arch. Virol. 58, 45-53.
- Pedersen, N.C., 1976.
Morphologic and physical characteristics of feline infectious peritonitis virus and its growth in autochthonous peritoneal cell cultures.
Am. J. Vet. Res. 37, 567-572.
- Pesteanu-Somogyi, L.D., Radzai, C., Pressler, B.M., 2006.
Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds.
J. Feline Med. Surg. 8, 1-5.
- Pewsner, D., Bleuer, J.P., Bucher, H.C., Battaglia, M., Jüni, P., Egger, M., 2001.
Der Intuition auf der Spur? Das Bayes'sche Theorem und die Diagnostik in der Grundversorgung.
Teil I und II.
Schweizerisches Medizin-Forum 3, 41-52.
- Pfeiffer, M.L., Evermann, J.F., Roelke, M.E., Gallina, A.M., Ott, R.L., McKeinan, A.J., 1983.
Feline infectious peritonitis in a captive cheetah.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 183, 1317-1319.
- Pinches, M.D.G., Diesel, G., Helps, C.R., Tasker, S., Egan, K., Gruffydd-Jones, T.J., 2007.
An update on FIV and FeLV test performance using a bayesian statistical approach.
Vet. Clin. Pathol. 36, 141-147.

- Poelma, F.G., Peters, J.C., Mieog, W.H.W., Zwart, P., 1971.
Infektiöse Peritonitis bei Karakal (*felis caracal*) und Nordluchs (*felis lynx lynx*). In: Ippen, R.,
Erkrankungen der Zootiere: Verhandlungsbericht des XIII. Internationalen Symposiums über die
Erkrankungen der Zootiere vom 02. bis 96. Juni 1971 in Helsinki. Akademie-Verlag, Berlin. 249-283
- Poland, A.M., Vennema, H., Foley, J.E., Pedersen, N.C., 1996.
Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats
infected with a feline enteric coronavirus.
J. Clin. Microbiol. 34, 3180-3184.
- Pratelli, A., Yesilbag, K., Siniscalchi, M., Yalcm, E., Yilmaz, Z., 2009.
Prevalence of feline coronavirus antibodies in cats in bursa province, turkey, by an enzyme-linked
immunosorbent assay.
J. Feline Med. Surg. 11, 881-884.
- Reinacher, M., Theilen, G., 1987.
Frequency and significance of feline leukemia virus infection in necropsied cats.
Am. J. Vet. Res. 48, 939-945
- Ritz, S., Egberink, H.F., Hartmann, K., 2007.
Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious
peritonitis.
J. Vet. Intern. Med. 21, 1193-1197.
- Robinson, R.L., Holzworth, J., Gilmore, C.E., 1971.
Naturally occurring feline infectious peritonitis: signs and clinical diagnosis.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 158, 981-986.
- Rohrer, C., Suter, P.F., Lutz, H., 1993.
Die Diagnostik der feline infektiösen Peritonitis (FIP): Retrospektive und prospektive
Untersuchungen.
Kleintierpraxis 38, 379-389.
- Rottier, P.J.M., Nakamura, K., Schellen, P., Volders, H., Haijema, B.J., 2005.
Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is
determined by mutations in the feline coronavirus spike protein.
J. Virol. 79, 14122-14130
- Scott, F.W., Olsen, C.W., Corapi, W.V., 1995.
Antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection.
Feline Pract. 23, 77-80.
- Sharif, S., Arshaf, S.S., Hair-Bejo, M., Omar, A.-R., Zeenathul, N.A., Rahman, N.-A., Alazawy, A., 2011.
Evaluation of feline coronavirus viraemia in clinically healthy and ill cats with feline infectious
peritonitis.
J. Anim. Vet. Adv. 10, 18-22.
- Shiba, N., Maeda, K., Kato, H., Mochizuki, M., Iwata, H., 2007.
Differentiation of feline coronavirus type I and II infections by virus neutralization test.
Vet. Microbiol. 124, 348-352.
- Siddell, S., Wege, H., Ter Meulen, V., 1982.
The structure and replication of coronaviruses.
Curr. Top. Microbiol. Immunol. 99, 131-161.
- Stoddart, C., Scott, F.W., 1989.
Intrinsic resistance of feline peritoneal macrophages to coronavirus infection correlates with in vivo
virulence.
J. Virol. 63, 436-440.

- Stoddart, M.E., Gaskell, R.M., Harbour, D.A., Gaskell, C.J., 1988.
Virus shedding and immune responses in cats inoculated with cell culture-adapted feline infectious peritonitis virus.
Vet. Microbiol. 16, 145-158.
- Suntz, M., Failing, K., Hecht, W., Schwartz, D., Reinacher, M., 2010.
High prevalence of non-productive FeLV infection in necropsied cats and significant association with pathological findings.
Vet. Immunol. Immunopathol. 136, 71-80
- Theobald, J., 1978.
Felidae. In: Fowler, M.E. (ed). *Zoo and wild animal medicine*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 650-667.
- Timmann, D., Cizinauskas, S., Tomek, A., Doherr, M., Vandevelde, M., Jaggy, A., 2008.
Retrospective analysis of seizures associated with feline infectious peritonitis in cats.
J. Feline Med. Surg. 10, 9-5.
- Tresnan, D.B., Levis, R., Holmes, K.V., 1996.
Feline aminopeptidase N serves as a receptor for feline, canine, porcine, and human coronaviruses in serogroup I.
J. Virol. 70, 8669-8674.
- Tsai, H.-Y., Chueh, L.-L., Lin, C.-N., Su, B.-L., 2011.
Clinicopathological findings and disease staging of feline infectious peritonitis: 51 cases from 2003 to 2009 in taiwan.
J. Feline Med. Surg. 13, 74-80.
- Tuch, K., Witte, K.H., Wüller, H., 1974.
Feststellung der feline infektiösen Peritonitis (FIP) bei Hauskatzen und Leoparden in Deutschland.
J. Vet. Med., Ser. B. 21, 426-441.
- Vennema, H., 1999.
Genetic drift and genetic shift during feline coronavirus evolution.
Vet. Microbiol. 69, 139-141.
- Vennema, H., Poland, A., Foley, J., Pedersen, N.C., 1998.
Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses.
Virology 243, 150-157.
- Ward, J.M., 1970.
Morphogenesis of a virus in cats with experimental feline infectious peritonitis.
Virology 41, 191-194.
- Ward, J.M., Munn, R.J., Gribble, D.H., Dungworth, D.L., 1968.
An observation of feline infectious peritonitis.
Vet. Rec. 83, 416-417.
- Weiss, R.C., Scott, F.W., 1981.
Antibody-mediated enhancement of disease in feline infectious peritonitis: comparisons with dengue hemorrhagic fever.
Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. 4, 175-189.
- Wisser, J., 1983.
Feline infektiöse Peritonitis – Sektionsbild bei einer Löwin (*panthera leo*). In: Ippen, R., *Erkrankungen der Zootiere: Verhandlungsbericht des XXV. Internationalen Symposiums über die Erkrankungen der Zootiere vom 11. bis 15. Mai 1983 in Wien*. Akademie-Verlag, Berlin. 341-348.

Wittmer, G., 1993.

Statistische Untersuchungen zur Infektion mit dem feline Leukämievirus (FeLV) bei Sektionskatzen.
Vet. Med. Diss., Gießen.

Wolfe, L.G., Griesemer, R.A., 1966.

Feline infectious peritonitis.
Path. Vet. 3, 255-270.

Worthing, K.A., Wigney, D.I., Dhand, N.K., Fawcett, A., McDonagh, P., Malik, R., Norris, J.R., 2012.

Risk factors for feline infectious peritonitis in Australian cats.
J. Feline Med. Surg. 14, 405-412.

Zoia, A., Slater, L.A., Heller, J., Connolly, D.J., Church, D.B., 2009.

A new approach to pleural effusion in cats: markers for distinguishing transudates from exudates.
J. Feline Med. Surg. 11, 847-855.

Zook, B.C., King, N.W., Robinson R.L., McCombs, H.L., 1968.

Ultrastructural evidence for the viral etiology of feline infectious peritonitis.
Path. Vet. 5, 91-95.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Reto Neiger für die Möglichkeit diese Dissertation anfertigen zu dürfen und die damit verbundene Ausbildung im Bereich der Inneren Medizin der Kleintiere. Ohne die gute Betreuung, die stets konstruktive Kritik und die zeitnahen Korrekturen wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen. Danke für das immer richtige Maß von Drängeln und Geduld!

Weiterhin möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Zentrallabors, des diagnostischen Labors des Instituts für Virologie, des hessisches Landeslabors, des Instituts für Pathologie und den Marburger Statistikern für die gute und stets nette Zusammenarbeit sowie für die geduldige Beantwortung meiner Fragen bedanken.

Ein großer Dank gilt allen Mitarbeitern der Klinik für Kleintiere und der Klinik in Hofheim, die auch nachts und am Wochenende an mich gedacht und mir geholfen haben. Besonders danke ich meinen Kollegen Estelle, Esther, Gabriel und Eva, die mir längst gute Freunde geworden sind und die bereit waren, jederzeit mit mir einen Kaffee zu trinken, wenn das nötig war.

Der größte Dank geht an meine Familie, die mir in all den Jahren immer den Rücken frei gehalten hat und nie daran zweifelte, dass ich das hier schaffen werde. Danke, dass ihr so oft verständnisvoll auf mich verzichtet habt.

Außerdem möchte ich mich bei meiner langjährigen Mitbewohnerin Jelena dafür bedanken, dass wir trotz meiner Arbeitszeiten ohne Putzplan ausgekommen sind. Danke für die entspannte Zeit!

Nicht zuletzt geht mein Dank an alle Freunde aus der Kantorei, die mich durch alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit begleitet haben und immer ein offenes Ohr für mich hatten. Danke, dass ihr mich regelmäßig aus der Welt der Tiermedizin entführt habt!



ISBN 978-3-86345-201-8



**Verlag: Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft Service GmbH
35392 Gießen · Friedrichstraße 17 · Tel. 0641 / 24466 · Fax: 0641 / 25375
E-Mail: info@dvf.de · Internet: www.dvf.de**