

Aus der Medizinischen Kleintierklinik
Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Bedeutung verschiedener Infektionserreger bei der chronischen Gingivostomatitis der Katze

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Sylvia Belgard
aus Ulm

München 2010

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Referent: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Sutter

Tag der Promotion: 24. Juli 2010

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

I. EINLEITUNG.....	1
II. LITERATURÜBERSICHT	2
1. Infektionserreger bei chronischer Gingivostomatitis	2
1.1. Felines Calicivirus.....	2
1.1.1. Prävalenz bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis	3
1.1.2. Beteiligung an der Pathogenese chronischer Gingivostomatitis.....	4
1.2. Felines Herpesvirus.....	5
1.2.1. Prävalenz bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis	6
1.2.2. Beteiligung an der Pathogenese chronischer Gingivostomatitis.....	6
1.3. Felines Immunschwächevirus	7
1.3.1. Prävalenz bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis	7
1.3.2. Beteiligung an der Pathogenese chronischer Gingivostomatitis.....	8
1.4. Felines Leukämievirus	9
1.4.1. Prävalenz bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis	10
1.4.2. Beteiligung an der Pathogenese chronischer Gingivostomatitis.....	10
1.5. <i>Bartonella henselae</i>	11
1.5.1. Prävalenz bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis	12
1.5.2. Beteiligung an der Pathogenese chronischer Gingivostomatitis.....	13
1.6. Andere Bakterien	14
2. Nicht-infektiöse Ursachen chronischer Gingivostomatitis	14
2.1. Immunologische Ursachen.....	14
2.1.1. Immunsuppression	15
2.1.2. Immunmedierte und autoimmune Erkrankungen	16
2.2. Systemische Erkrankungen	16
2.2.1. Mangelernährung	17
2.2.2. Nierenerkrankungen.....	17
2.3. Zahnerkrankungen.....	17
2.4. Eosinophiles Granulom.....	18
2.5. Feline juvenile hyperplastische Gingivitis.....	18
2.6. Neoplasien.....	19
2.7. Fremdkörpergranulome.....	19

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>V</u>
III. VERÖFFENTLICHUNG	20
IV. DISKUSSION	45
V. ZUSAMMENFASSUNG	56
VI. SUMMARY	58
VII. LITERATURVERZEICHNIS	60
VIII. DANKSAGUNG	76

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIDS	acquired immunodeficiency syndrome
<i>B. henselae</i>	<i>Bartonella henselae</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FCV	Felines Calicivirus
FHV	Felines Herpesvirus-1
FIV	Felines Immunschwächevirus
FeLV	Felines Leukämievirus
IFT	Immunfluoreszenztest
p	p-Wert
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	Reverse Transkriptase Polymerase-Kettenreaktion

I. Einleitung

Entzündliche Veränderungen in der Maulhöhle bei Katzen werden in der Kleintierpraxis häufig gesehen (LUND et al., 1999). Klinische Symptome betroffener Tiere beinhalten vor allem Ptyalismus, Foetor ex ore und Dysphagie, welche im fortgeschrittenem Verlauf zu erheblichem Gewichtsverlust führen können (JOHNESSEE UND HURVITZ, 1983). Bei der Untersuchung der Maulhöhle zeigen sich häufig proliferative und/oder ulzerative Entzündungen der Maulschleimhaut und des Zahnfleisches. Die chronische Gingivostomatitis bei der Katze variiert von geringgradiger Gingivitis bis hin zu unterschiedlichen Graden an Stomatitis. Die Ätiologie chronischer Gingivostomatitis bei der Katze konnte bislang nicht vollständig geklärt werden, und die Pathogenese scheint multifaktoriell zu sein. Diversen Infektionserregern wird eine große Bedeutung an der Entstehung chronischer GS bei der Katze beigemessen. Anaerobe Bakterien, darunter vor allem Gram-negative schwarz pigmentierte *Bacteroides* Spezies und *Peptostreptococcus anaerobius* wurden mit chronischer Stomatitis in Verbindung gebracht (LOVE et al., 1989; SIMS et al., 1990), wobei ihre definitive Rolle nie aufgeklärt wurde. Auch verschiedene Viren, wie das feline Calicivirus (FCV), das feline Immunschwächevirus (FIV), das feline Leukämievirus (FeLV) und das feline Herpesvirus-1 (FHV) wurden mit chronischer Stomatitis assoziiert (BARRETT et al., 1975; COTTER et al., 1975; THOMPSON et al., 1984; KNOWLES et al., 1989; YAMAMOTO et al., 1989; TENORIO et al., 1991; REUBEL et al., 1992b; WATERS et al., 1993; LOMMER und VERSTRAETE, 2003, DOWERS et al., 2009). Des Weiteren fanden zwei Studien einen möglichen Zusammenhang zwischen *Bartonella henselae* (*B. henselae*) und chronischer Gingivostomatitis bei Katzen (UENO et al., 1996; GLAUS et al., 1997).

Im Rahmen dieser Studie wurde die Prävalenz von Infektionen mit FCV, FHV, FeLV, FIV und *B. henselae* bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und bei gesunden, altersgematchten Kontrolltieren untersucht, um einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen Infektionserregern und chronischer Gingivostomatitis bei Katzen zu finden. Zudem wurden zusätzliche Faktoren, wie zum Beispiel umgebungsbedingte Einflüsse, untersucht.

II. Literaturübersicht

1. Infektionserreger bei chronischer Gingivostomatitis

Verschiedenen Infektionserregern wird im Zusammenhang mit chronischer Gingivostomatitis bei der Katze eine Bedeutung beigemessen. Zu diesen Erregern zählen das feline Calicivirus (FCV), das feline Herpesvirus-1 (FHV), das feline Immunschwächevirus (FIV), das feline Leukämievirus (FeLV) und *Bartonella henselae* (*B. henselae*) (BARRETT et al., 1975; COTTER et al., 1975; THOMPSON et al., 1984; KNOWLES et al., 1989; YAMAMOTO et al., 1989; TENORIO et al., 1991; REUBEL et al., 1992b; WATERS et al., 1993; UENO et al., 1996; GLAUS et al., 1997; LOMMER und VERSTRAETE, 2003; DOWERS et al. 2009). Läsionen, welche bei chronischer Gingivostomatitis auftreten, betreffen häufig den kaudalen Bereich der Maulhöhle, welche den palatoglossalen Bereich einschließt. Die Entzündung kann sich auch weiter nach rostral, entlang der Backenschleimhaut und des Zahnfleisches erstrecken. Der Pharynx und das Gaumensegel können ebenfalls betroffen sein und weniger häufig können Entzündungen im Bereich des harten Gaumens und der Zunge gesehen werden (HENNETT, 1997).

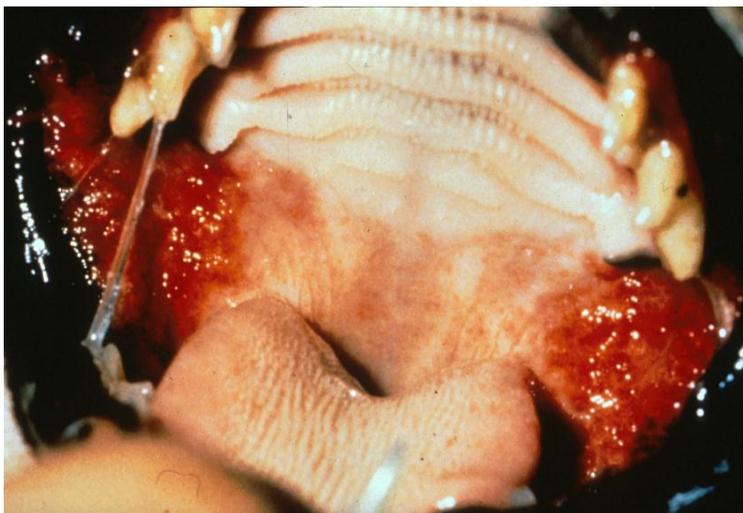


Abb. 1: Katze mit chronischer Gingivostomatitis

1.1. Felines Calicivirus

FCV wurde erstmalig von FASTIER im Jahre 1957 isoliert und gehört zur Familie

der *Caliciviridae*, in der wichtige Pathogene sowohl für den Menschen (Noroviren und Sapoviren) als auch für Tiere (Vesiviren und Lagoviren) zu finden sind. FCV gehört dem Genus *Vesivirus* an und ist ein kleines, unbehülltes, positiv-einsträngiges RNA-Virus, welches als hochinfektiös und in der Katzenpopulation weit verbreitet gilt (GREEN et al., 2000). FCV persistiert in den Tonsillen und anderen oropharyngealen Geweben (DICK und JOHNSON, 1989) und wird von infizierten Katzen kontinuierlich, über Wochen bis Monate und Jahre ausgeschieden. Das Virus kann während der gesamten Ausscheidungsdauer auf andere Katzen übertragen werden.

FCV kann mit einer Vielfalt an Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Häufig auftretende klinische Symptome, welche mit einer FCV Infektion bei der Katze assoziiert sein können, sind akute Erkrankungen des oberen Respirationstraktes, akute Maulhöhlenentzündungen (REUBEL et al., 1992b), transiente akute Gelenkentzündungen („limping syndrome“) (DAWSON et al., 1994). Zudem wird eine Beteiligung bei chronischer Gingivostomatitis diskutiert (THOMPSON et al., 1984; KNOWLES et al., 1989; REUBEL et al., 1992b, DOWERS et al., 2009). Weiterhin wurde FCV auch mit einer hochvirulenten systemischen Erkrankung bei Katzen („hämorrhagisches Fieber“) in Verbindung gebracht (PEDERSEN et al., 2000; SCHORR-EVANS et al., 2003; HURLEY et al., 2003; FOLEY, 2006).

1.1.1. Prävalenz von FCV bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis

Einige Studien haben sich mit der Prävalenz von FCV bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis befasst. THOMPSON und Mitarbeiter (1984) konnten bei acht von zehn (80,0 %) untersuchten Katzen mit chronischer Stomatitis FCV isolieren. Bei keinem der zehn Kontrolltiere, welche unter ähnlichen Bedingungen gehalten wurden, konnte FCV nachgewiesen werden. In den Studien von KNOWLES und Mitarbeitern (1989), REUBEL und Mitarbeitern (1992b) lag die Prävalenz von FCV bei Katzen mit chronischer Stomatitis ebenfalls hoch (78,1 – 100,0 %); allerdings konnte auch bei den gesunden Kontrolltieren eine höhere Prävalenz (bis 18,4 %) als in der Studie von THOMPSON und Mitarbeitern (1992) festgestellt werden. In einer anderen Studie wurden Maulhöhlentupfer von 6866 Katzen auf FCV (und FHV) untersucht (HARBOUR et al., 1991). Dabei konnte bei 70,0 %

der Katzen mit chronischer Stomatitis und bei 18,5 % der gesunden Kontrollgruppe FCV isoliert werden. In einer neuen Studie von DOWERS und Mitarbeitern (2009) wurden bei 40,5 % der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und bei keiner der gesunden Kontrolltiere FCV nachgewiesen. TENORIO und Mitarbeiter (1991) untersuchten ebenfalls einen möglichen Zusammenhang zwischen chronischer Entzündung der Maulhöhle und FCV. Sie konnten im Gegensatz zu den anderen Studien keinen Zusammenhang zwischen einer alleinigen FCV-Infektion und chronischer Gingivostomatitis bei der Katze feststellen. Auch QUIMBY und Mitarbeiter (2008) konnten in ihrer Studie bei keiner von neun untersuchten Katzen mit chronischer Gingivostomatitis FCV isolieren.

1.1.2. Beteiligung von FCV an der Pathogenese chronischer Gingivostomatitis

Obwohl von vielen eine Beteiligung postuliert wird, konnte bislang die Rolle von FCV nicht vollständig geklärt werden. In experimentellen Studien, in denen spezifisch Pathogen-freie Katzen mit verschiedenen FCV-Stämmen infiziert wurden (darunter auch Stämme, welche von Katzen mit chronischer Stomatitis isoliert wurden) konnten zwar akute Stomatitis und akute Katzenschnupfensymptomatik ausgelöst werden, aber keine chronische Gingivostomatitis induziert werden (KNOWLES et al., 1991; REUBEL et al., 1992b; TRUYEN et al., 1999; POULET et al., 2000). Gegenwärtig wird davon ausgegangen, dass spezifische FCV-Biotypen, welche genau diese Krankheitssymptome auslösen, nicht existieren (POULET et al., 2000). Es konnte keine spezifische Gewebeaffinität bei den unterschiedlichen FCV-Stämmen nachgewiesen werden (TRUYEN et al., 1999). Einige Studien befassten sich mit der Entwicklung und genetischen Veränderung von FCV in persistent infizierten Katzen und wiesen auf die Möglichkeit hin, dass antigenetische Variationen, welche bei RNA-Viren vor allem in immundominanten Regionen des Capsid-Proteins häufig vorkommt, eine Umgehung der Immunantwort des Wirtes erlauben könnte (KREUTZ et al., 1998; RADFORD et al., 1998). Diese Auffassung wird insbesondere dadurch gestützt, dass sich das Virus in kontrolliert isoliert gehaltenen Katzen innerhalb von Monaten antigenetisch ändert und mittels polyklonaler Seren vom ursprünglichen Virus unterschieden werden kann

(KREUTZ et al., 1998; RADFORD et al., 1998; POULET et al., 2000). Kürzlich wurde die Region-E-Domäne von Gingivostomatitis-assoziierten FCV-Isolaten sequenziert und auf neue Residuen, welche eine mögliche Rolle bei der Entwicklung chronischer Gingivostomatitis spielen könnten, analysiert. Dabei konnten vier nicht-synonyme Mutationen, die in vier Virusstämmen vorkamen, gesehen werden. Möglicherweise könnten diese in der 3'-Region gelegenen Substitutionen zu einem neuen, übereinstimmenden Epitop führen, welches die Entwicklung chronischer Gingivostomatitis während einer FCV-Infektion fördert (STEWART et al., 2008). Da es bislang nicht möglich war mittels experimenteller FCV-Infektion chronische Gingivostomatitis in spezifisch Pathogen-freien Katzen hervorzurufen, stellten REUBEL und Mitarbeiter (1992b) die Hypothese auf, dass chronische Entzündungen der Maulhöhle möglicherweise aufgrund der persistierenden FCV-Infektion, die zu einer abweichenden und unzulänglichen Immunantwort auf Virus-infizierte Zellen in der Maulhöhle führt zustande kommen könnte.

1.2. Felines Herpesvirus

FHV, auch als Rhinotracheitisvirus bezeichnet, wurde erstmals 1958 von CRANDELL und MAURER aus der Nase einer Katze isoliert und gehört der Familie der *Herpesviridae* und der Subfamilie der *Alphaherpesvirinae* an. FHV ist ein behülltes, doppelsträngiges DNA-Virus, welches genetisch und antigenetisch mit dem caninen Herpesvirus-1 und dem phocinen Herpesvirus-1 eng verwandt ist (WILLOUGHBY et al., 1999). FHV gilt, genauso wie FCV, als hochinfektiös und weit verbreitet (GASKELL und POVEY, 1982b). FHV wird von infizierten Katzen, im Gegensatz zu FCV, intermittierend ausgeschieden. Die Ausscheidung wird meist durch eine stressbelastete Situation (z. B. Umgebungsänderung, Geburt, Laktation, chronische Erkrankungen anderer Genese, Glukokortikoidbehandlung) ausgelöst (GASKELL et al., 1985): Bei über 80 % (vermutlich sogar allen) der infizierten Katzen zieht sich FHV nach einer akuten Infektion als latent vorhandenes Virus zurück, ohne sich zu vermehren (GASKELL und POVEY, 1977; REUBEL et al., 1993). Es persistiert vorwiegend in den Ganglien des Trigeminusnervs und der Nervi optici, im Chiasma opticum, im Bulbus olfactorius, in der Kornea, in den Glandulae lacrimales sowie in Tonsillen und Nasenmuscheln (GASKELL und POVEY, 1977; GASKELL, 1985;

REUBEL et al., 1993; WEIGLER et al., 1997).

Klinische Symptome, welche mit einer FHV-Infektion bei der Katze in Verbindung gebracht werden können, sind vor allem akute Entzündungen des oberen Respirationstraktes, aber auch Konjunktivitis und Keratitis, faziale Dermatitis, Aborte, akute und möglicherweise auch chronische Stomatitis (BARRETT et al., 1975; COTTER et al., 1975; PEDERSEN, 1992; MERCHANT und TABOADA, 1995; STILES et al., 1997; HARGIS und GINN, 1999).

1.2.1. Prävalenz von FHV bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis

Die Prävalenz von FHV bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis wurde in mehreren Studien untersucht. LOMMER and VERSTRAETE (2003) konnten bei 23 von 25 untersuchten Katzen mit chronischer Stomatitis (92,0 %) FHV aus der Maulhöhle isolieren. Allerdings konnte bei 22 der untersuchten, FHV-positiven Katzen auch FCV aus der Maulhöhle isoliert werden. Im Gegensatz dazu konnte in der Studie von HARBOUR und Mitarbeitern (1991) bei keiner der 412 untersuchten Katzen mit chronischer Gingivostomatitis FHV nachgewiesen werden, während bei einer von 601 gesunden Katzen (0,2 %) FHV isoliert werden konnte. THOMPSON und Mitarbeiter (1984) konnten ebenfalls bei keiner von zehn Katzen mit chronischer Stomatitis FHV nachweisen (unveröffentlichte Daten), und auch QUIMBY und Mitarbeiter (2008) fanden bei keiner von neun untersuchten Katzen mit chronischer Gingivostomatitis FHV in der Maulhöhle.

1.2.2. Beteiligung von FHV an der Pathogenese chronischer Gingivostomatitis

Obwohl bei einer akuten FHV-Infektion Ulzerationen in der Maulhöhle bei Katzen auftreten können (HARGIS und GINN, 1999), konnte in den meisten Studien keine oder keine eindeutige Assoziation zwischen FHV und chronischer Gingivostomatitis bei der Katze nachgewiesen werden (HARBOUR et al., 1991; THOMPSON et al., 1984; QUIMBY et al., 2008), und ein Einfluss von FHV auf die Entwicklung chronischer Gingivostomatitis bei der Katze bleibt fraglich.

1.3. Felines Immunschwächevirus

FIV wurde erstmals 1986 bei einer Gruppe von Katzen in Petaluma, Kalifornien isoliert (PEDERSEN et al., 1987) und wird der Familie der *Retroviridae* und dem Genus *Lentivirus* zugeordnet (PEDERSEN et al., 1987; YAMAMOTO et al., 1989). FIV ist ein behülltes, positiv-einsträngiges RNA-Virus und besitzt, wie alle Retroviren, das Enzym Reverse Transkriptase, welches die virale RNA in eine doppelsträngige DNA umschreibt. Diese kann dann ins Genom des Wirtes eingebaut werden (PEDERSEN et al., 1987). FIV ist weltweit verbreitet und scheint nur Katzenartige zu befallen. Es gibt keinen Hinweis, dass FIV auf Menschen übertragen werden kann (PEDERSEN et al., 1987; YAMAMOTO et al., 1989). Das Virus kann im Blut, Serum, Plasma, Liquor und Speichel von infizierten Katzen gefunden werden (YAMAMOTO et al., 1988, 1989). Unter natürlichen Bedingungen wird FIV hauptsächlich durch Virus-haltigen Speichel und Blut übertragen. Dabei spielt der Biss als Übertragungsform die Hauptrolle (PEDERSEN et al., 1989; YAMAMOTO et al., 1989).

Eine FIV-Infektion kann zu einer chronisch fortschreitenden Erkrankung des Immunsystems führen (HARTMANN und HINZE, 1991). Die Krankheitsstadien beinhalten eine akute Phase (Initialstadium), welche bei natürlich infizierten Katzen vom Besitzer oder Tierarzt meist unbemerkt bleibt, bei experimentell infizierten Katzen jedoch beschrieben wurde (PEDERSEN et al., 1987; YAMAMOTO et al., 1988; DAWSON et al., 1991; REUBEL et al., 1994). Nach dieser akuten Phase schließt sich die asymptomatische Phase an, in der die Tiere klinisch unauffällig erscheinen. Diese Phase kann jahrelang anhalten (PEDERSEN et al., 1989; YAMAMOTO et al., 1989). Im weiteren Verlauf schließt sich die Phase der unspezifischen Krankheitssymptome an, welche mehrere Monate (bis zu Jahren) dauern kann (HOPPER et al., 1989; ISHIDA et al., 1989; YAMAMOTO et al., 1989). Anschließend kommt es zur terminalen Phase (AIDS-ähnlichen Phase), in der Sekundärinfektionen, Neoplasien und zentralnervöse Symptome auftreten können (HOPPER et al., 1989; ISHIDA et al., 1989; PEDERSEN et al., 1989; YAMAMOTO et al., 1989).

1.3.1. Prävalenz von FIV bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis

Die Antikörperprävalenz von FIV ist in der Katzenpopulation je nach Region

unterschiedlich und von bestimmten Faktoren abhängig. Bei den FIV-infizierten Katzen mit klinischen Symptomen, konnten bei 56,5 % entzündliche Veränderungen in der Maulhöhle festgestellt werden (YAMAMOTO et al., 1989). In einer weiteren Studie (ISHIDA et al., 1989) wurden bei 52,4 % der FIV-infizierten, klinisch auffälligen Katzen chronische Maulhöhlenentzündungen diagnostiziert. In einer Studie von HOSIE und Mitarbeitern (1989) waren 18,6 % der klinisch auffälligen Katzen FIV-infiziert, im Vergleich zu 5,8 % der gesunden Tiere. In dieser Studie wurde bei den erkrankten, FIV-infizierten Katzen signifikant häufiger chronische Gingivostomatitis festgestellt als bei den erkrankten, nicht FIV-infizierten Katzen. KNOWLES und Mitarbeiter (1989) untersuchten die Prävalenz von FIV-Antikörpern bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und bei gesunden Kontrolltieren. Dabei konnte eine FIV-Prävalenz von 81,5 % bei den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und von 15,8 % bei den gesunden Kontrolltieren festgestellt werden. Im Gegensatz dazu lag in der Studie von HEALEY und Mitarbeitern (2007) die Prävalenz von FIV bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis bei 13,0 % (eine von acht untersuchten Katzen). TENORIO und Mitarbeiter (1991) stellten ebenfalls eine niedrigere Prävalenz von FIV bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis fest (zwischen 0 und 20 %).

1.3.2. Beteiligung von FIV an der Pathogenese chronischer Gingivostomatitis

Bisher konnte auch die Rolle von FIV nicht vollständig geklärt werden. Die Pathogenese von FIV ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende Immunschwäche betroffener Tiere. FIV vermehrt sich hauptsächlich in $CD4^+$ -T-Lymphozyten, welche typischerweise als T-Helferzellen fungieren (PEDERSEN et al., 1987; MIYAZAWA et al., 1989; KAWAGUCHI et al., 1990). Des Weiteren zeigt FIV einen Tropismus für $CD8^+$ -T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und Nervenzellen (BRUNNER und PEDERSEN, 1989; DOW et al., 1990). Während einer FIV-Infektion kommt es zu einer Abnahme der $CD4^+$ -T-Lymphozyten. Gleichzeitig nimmt die Anzahl an $CD8^+$ -T-Lymphozyten zu, was zu einer Umkehr und zu einer Abnahme des $CD4^-/CD8^-$ -Verhältnisses führt (TORTEN et al., 1991; DIEHL et al., 1995). Eine Abnahme der $CD4^+$ -T-Lymphozyten beeinträchtigt das Immunsystem, da diese Zellen eine

zentrale Rolle bei der Entwicklung humoraler und zellmediierter Immunität spielen. Während der asymptomatischen Phase der Infektion nehmen die CD4⁺-Zellen nur langsam ab, während eine schnelle Abnahme dieser Zellen in der terminalen Phase (AIDS) erfolgt (BARLOUGH et al., 1991; TORTEN et al., 1991). Dadurch werden Sekundärinfektionen und auch chronische Krankheiten (z. B. chronische Gingivostomatitis) begünstigt (PEDERSEN und BARLOUGH, 1991a; HARTMANN und KRAFT, 1993). In mehreren Studien konnte zwar ein Zusammenhang zwischen FIV-infizierten Katzen und chronischer Gingivostomatitis festgestellt werden (HOSIE et al., 1989; ISHIDA et al., 1989; KNOWLES et al., 1989; YAMAMOTO et al., 1989), welche Rolle FIV bei der Pathogenese chronischer Gingivostomatitis hat ist allerdings unklar. Anhand histologischer Untersuchungen entzündeter Bereiche der Maulhöhle wurden häufig Lymphozyten und Plasmazellen als Infiltrate gesehen werden (JOHNESSEE und HURVITZ, 1983). HOSIE und Mitarbeiter (2009) stellten aufgrund dessen die Hypothese auf, dass chronische Gingivostomatitis durch eine anhaltende Immunantwort infolge chronischer Antigenstimulation und im weiteren Verlauf durch immunmedierte Erkrankungen begünstigt werden könnte. Andererseits könnte die chronische Gingivostomatitis durch eine Dysregulation des Immunsystems, welche Sekundärinfektionen begünstigt, ausgelöst werden. TENORIO und Mitarbeiter (1991) und WATERS und Mitarbeiter (1993) konnten bei Katzen, welche gleichzeitig FIV und FCV infiziert waren, schwerwiegendere Entzündungen in der Maulhöhle feststellen, als bei Katzen, welche nur mit FIV infiziert waren.

1.4. Felines Leukämievirus

FeLV wurde erstmals 1964 von JARRETT und Mitarbeitern beschrieben. FeLV gehört der Familie der *Retroviridae* und dem Genus *Mammalian Type C* an. Das Virus ist ein behülltes, positiv-einsträngiges RNA-Virus und besitzt, wie FIV, das Enzym Reverse Transkriptase. FeLV ist weltweit verbreitet und infiziert vor allem Hauskatzen. Das Virus repliziert sich in vielen Geweben, unter anderem dem Knochenmark, dem Oropharynx, der Harnblase, dem Verdauungstrakt, dem Respirationstrakt und den Speicheldrüsen (HOOVER et al., 1977; ROJKO et al., 1979). FeLV wird von progressiv infizierten Katzen kontinuierlich vor allem mit dem Speichel, aber auch mit Urin und Kot ausgeschieden (HARDY et al., 1973;

FRANCIS et al., 1977). Die Überlebenszeit des Virus in der äußeren Umgebung ist sehr kurz (Minuten) (FRANCIS et al., 1977). Daher wird FeLV vor allem direkt, bei engem sozialem Kontakt, von infizierten Katzen auf empfängliche Tiere übertragen (FRANCIS et al., 1977; HOOVER et al., 1977).

Eine FeLV-Infektion kann unterschiedliche Verläufe nehmen (abortiv, regressiv, progressiv). Während einer Infektion mit FeLV kann es sowohl zu proliferativen als auch zu suppressiven Erkrankungen kommen. Zu den FeLV-induzierten, neoplastischen Erkrankungen zählen Lymphome, Leukämien und Fibrosarkome (COTTER et al., 1975; REINACHER, 1989). Myelosuppressive Erkrankungen werden ebenfalls häufig bei FeLV-Infektionen gesehen. Zudem kommt es zu Immunsuppression; dadurch spielen auch unterschiedliche Koinfektionen eine wichtige Rolle (COTTER et al., 1975; HARDY, 1982; ROJKO und OLSEN, 1984). Zu den weiteren klinischen Symptomen, welche auftreten können, zählen neurologische Dysfunktionen, reproduktive Störungen und das „Fading Kitten Syndrome“ (ANDERSON et al., 1971; PERRYMAN et al., 1972; HOOVER et al., 1976; REINACHER, 1989).

1.4.1. Prävalenz von FeLV bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis

Die Prävalenz von FeLV bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis wurde ebenfalls in mehreren Studien untersucht. In den Untersuchungen von JOHNESSEE und HURVITZ (1983) und THOMPSON und Mitarbeitern (1984) war keine Katze mit chronischer Gingivostomatitis FeLV-Antigen-positiv. Auch in zwei neueren Studien (HEALEY et al., 2007; QUIMBY et al., 2008) konnte bei keiner von sechs bzw. neun untersuchten Katzen mit chronischer Gingivostomatitis FeLV nachgewiesen werden. KNOWLES und Mitarbeiter (1989) fanden bei 7,0 % der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis FeLV, wobei kein signifikanter Unterschied zu der gesunden Kontrollgruppe bestand. Im Gegensatz dazu diagnostizierten COTTER und Mitarbeiter (1975) bei 13 von 26 Katzen mit Gingivostomatitis (50,0 %) eine FeLV-Infektion.

1.4.2. Beteiligung von FeLV an der Pathogenese chronischer Gingivostomatitis

Bislang konnte die Rolle von FeLV bei der Pathogenese der chronischen Gingivostomatitis bei der Katze ebenfalls nicht vollständig geklärt werden. FeLV-infizierte Katzen zeigen eine funktionelle Immunschwäche, welche Sekundärinfektionen und dadurch chronische Krankheiten (z. B. Infektionen des oberen Respirationstraktes) begünstigt (REINACHER, 1989; REINACHER et al., 1995). Neben der Immunsuppression kann eine FeLV-Infektion über eine übermäßige und unregulierte Immunantwort auf das Virus auch zu immunmedierten Erkrankungen mit der Bildung von Antigen-Antikörperkomplexen führen (HARTMANN, 2006). Möglicherweise spielen diese Komplexe auch bei der Entstehung einer chronischen Gingivostomatitis eine Rolle.

1.5. *Bartonella henselae*

B.-henselae-Infektionen bei Katzen wurden erstmals 1992 von REGNERY und Mitarbeitern entdeckt. *Bartonella* Spezies sind kleine, bogenförmige, Gram-negative Bakterien, welche früher die Genera *Bartonella*, *Rochalimaea* und *Grahamella* umfassten (SCHWARTZMAN, 1992; BRENNER et al., 1993; BIRTLES et al., 1995). *B. henselae* wurde als Erreger einiger Krankheiten beim Menschen, wie der Katzenkratzkrankheit („cat scratch disease“) (DOLAN et al., 1993; ZANGWILL et al., 1993), der bazillären Angiomatose (KOEHLER et al., 1992), Endokarditis (HADFIELD et al., 1993) und bazillärer Peliose (WELCH et al., 1992) nachgewiesen. Katzen sind das Hauptreservoir des Erregers (CHILDS et al., 1995; CHOMEL et al., 1995; UENO et al., 1995) und *B.-henselae*-Infektionen sind bei Katzen weltweit verbreitet (GLAUS et al., 1997; BIRTLES et al., 2002). Das Bakterium wurde in Erythrozyten, extrazellulär im peripheren Blut und in diversen Geweben nachgewiesen (KORDICK und BREITSCHWERDT, 1995; GUPTILL et al., 2000; SEUBERT et al., 2002). Eine Übertragung des Erregers von Katze zu Katze findet vor allem durch Katzenflöhe (*Ctenocephalides felis*) statt (CHOMEL et al., 1996; GUPTILL et al., 1998; BREITSCHWERDT und KORDICK, 2000). Andere Vektoren, wie Zecken und Stechfliegen, können ebenfalls eine Rolle spielen (CHANG et al., 2001, 2002; CHUNG et al., 2004). *B. henselae* vermehren sich im Digestionstrakt von Katzenflöhen und können einige Tage in der Fäzes der Flöhe überleben (BOULOUIS et al., 2005). Das Bakterium wird mit dem Flohkot ausgeschieden. Dieser dringt über Hautläsionen (Kratzer, Schnittwunden) in Wirte (z. B. Menschen) ein (FOIL et al., 1998).

Das klinische Bild einer *B. henselae*-Infektion bei Katzen ist noch nicht vollständig untersucht, aber natürlich infizierte Katzen sind meist klinisch völlig unauffällig (BREITSCHWERDT und KORDICK, 2000; BOULOUIS et al., 2005). Allerdings wurden Fälle von Uveitis mit einer *B. henselae*-Infektion in Verbindung gebracht (LAPPIN und BLACK, 1999; LAPPIN et al., 2000). In einer weiteren experimentellen Studie zeigten zudem persistent *B. henselae*- oder *B. clarridgeiae*-infizierte Katzen histologische Veränderungen in mehreren Organen (follikuläre Milzhyperplasie, Lymphknotenhyperplasie, lymphozytäre Cholangitis und Hepatitis, lymphoplasmazytäre Myokarditis und interstitielle lymphozytäre Nephritis) (KORDICK et al., 1999). Bei experimentell infizierten Katzen konnten leichtes Fieber, Lymphadenopathie, milde neurologische Ausfallerscheinungen und Reproduktionsstörungen nachgewiesen werden (GUPTILL et al., 1997, 1998; KORDICK et al., 1999). Zwei Studien diskutierten auch einen Zusammenhang zwischen einer *B. henselae*-Infektion und Erkrankungen der Nieren, des Harntraktes, Lymphadenopathie und Gingivostomatitis (UENO et al., 1996; GLAUS et al., 1997).

1.5.1. Prävalenz von *B. henselae* bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis

DOWERS und LAPPIN (2005) konnten bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis *B. henselae* in 8,9 % der Fälle aus dem Blut isolieren, wobei kein Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe (8,9 %) bestand. In der Studie von QUIMBY und Mitarbeiter (2008) wurde bei 11,1 % der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und bei 0 % der gesunden Kontrolltiere *B. henselae* im Blut nachgewiesen werden. Der Unterschied war allerdings auch in dieser Studie nicht signifikant.

Über das Vorkommen von *B. henselae* in der Maulhöhle von Katzen ist wenig bekannt. DOWERS und LAPPIN (2005) untersuchten mittels PCR bei 18 Katzen mit chronischer Gingivostomatitis Gewebeproben der Maulhöhle. Aus diesen Proben wurde nur bei einer Katze *B. henselae* nachgewiesen (Prävalenz: 5,6 %). In der Studie von QUIMBY und Mitarbeitern (2008) wurden mittels Maulhöhlentupfer bei 11,1 % der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis *B. henselae* festgestellt. Dabei bestand kein Unterschied zur gesunden

Kontrollgruppe (11,1 %).

Andere Studien untersuchten die Antikörperprävalenz. In der Studie von DOWERS und LAPPIN (2005) lag die Prävalenz von *B.-henselae*-Antikörpern bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis bei 67,6 %. Es wurde allerdings kein signifikanter Unterschied zur Prävalenz der gesunden Kontrollgruppe (58,8 %) festgestellt. QUIMBY und Mitarbeiter (2008) konnten ebenfalls keinen Unterschied in der Antikörper-Prävalenz zwischen den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und den Kontrolltieren nachweisen (44,4 % bzw. 44,4 %). In einer Studie von GLAUS und Mitarbeitern (1997) war die Prävalenz von *B.-henselae*-Antikörpern bei klinisch kranken Katzen und den gesunden Kontrolltieren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (9,2 % bzw. 7,2 %). In dieser Studie fiel allerdings auf, dass die kranken Katzen, die *B.-henselae*-Antikörper hatten, vermehrt Maulhöhlenentzündungen aufwiesen. In einer Studie von UENO und Mitarbeiter (1996) wurde die Prävalenz von *B.-henselae*-Antikörpern bei FIV-infizierten und FIV-negativen Katzen untersucht. Dabei wurde nur ein geringgradiger Unterschied bei der Prävalenz von *B.-henselae*-Antikörpern zwischen den zwei Gruppen festgestellt (18,4 % bzw. 16,0 %). In dieser Studie fiel auf, dass Katzen mit Antikörpern gegen FIV und *B. henselae* häufiger Gingivostomatitis aufwiesen.

1.5.2. Beteiligung von *B. henselae* an der Pathogenese chronischer Gingivostomatitis

Obwohl zwei Studien einen möglichen Zusammenhang zwischen chronischer Gingivostomatitis und einer Infektion mit *B. henselae* vermuteten (UENO et al., 1996; GLAUS et al., 1997), konnte in Folgestudien kein Zusammenhang zwischen einer *B.-henselae*-Infektion und chronischer Gingivostomatitis bei der Katze festgestellt werden (DOWERS und LAPPIN, 2005; QUIMBY et al., 2008). KORDICK und Mitarbeiter (1999) konnten zwar bei persistent *B. henselae*- oder *B. clarridgeiae*-infizierten Katzen histologische Veränderungen in anderen Organen nachweisen, über Veränderungen in der Maulhöhle wurde bei Katzen dieser Studie aber nicht berichtet.

1.6. Andere Bakterien

Anaeroben Bakterien, darunter vor allem Gram-negative schwarz pigmentierte *Bacteroides*-Spezies und *Peptostreptococcus anaerobius* wurden mit der Pathogenese der chronischen Gingivostomatitis in Verbindung gebracht (LOVE et al., 1989; SIMS et al., 1990). Bei Katzen mit schwerer Maulhöhlenentzündung wurden Antikörpertiter gegen *Bacteroides gingivalis* und *Bacteroides intermedius* festgestellt (HARVEY, 1991). Welche definitive Rolle verschiedene *Bacteroides* Spezies und *Peptostreptococcus anaerobius* bei der chronischen Gingivostomatitis bei der Katze spielen, wurde allerdings nie aufgeklärt.

2. Nicht-infektiöse Ursachen chronischer Gingivostomatitis

Neben den Infektionserregern wird einigen nicht-infektiösen Faktoren (ursächlich oder mitwirkend) eine Rolle in der Ätiologie der chronischen Gingivostomatitis beigemessen. Die Schleimhaut und das Gewebe der Maulhöhle sind kontinuierlich mechanischer Beanspruchung und Plaque-Bakterien ausgesetzt. Es bestehen im gesunden Zustand unterschiedliche Abwehrmechanismen, welche die Maulhöhle vor Entzündungen schützen sollen, die aber bei einer überschießenden Immunreaktion zu Gewebszerstörung und chronischer Entzündung führen können. Nicht-infektiöse Faktoren können sowohl direkt eine chronische Gingivostomatitis hervorrufen, als auch indirekt zu chronischer Gingivostomatitis führen, wenn sich das Gleichgewicht zwischen den Abwehrmechanismen der Maulhöhle und der bakteriellen Maulhöhlenflora verschiebt (WILLIAMS und ALLER, 1992).

2.1. Immunologische Ursachen

Einige Studien befassten sich mit immunologischen Ursachen für chronische Gingivostomatitis bei Katzen. Anhand von histopathologischen Biopsien der entzündlich veränderten Bereiche der Maulschleimhaut und des Zahnfleisches

werden in den meisten Fällen (etwa 70 %) Infiltrate von Entzündungszellen, vorwiegend Lymphozyten und Plasmazellen, gesehen (JOHNESSEE und HURVITZ, 1983; DIEHL und ROSYCHUCK, 1993). Des Weiteren wurde festgestellt, dass chronische Gingivostomatitis bei Katzen häufig (etwa 50 %) mit einer polyklonalen Hypergammaglobulinämie vergesellschaftet ist (JOHNESSEE und HURVITZ, 1983; WHITE et al., 1992). Bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis wurden im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren, erhöhte Konzentrationen an Messenger-RNA für bestimmte Interleukine und Interferon- γ nachgewiesen, was auf eine aktivierte zelluläre und humorale Immunabwehr hindeutet (HARLEY et al., 1999, 2003). Die Ähnlichkeit des Zytokin-Profiles in vorhandenen Läsionen bei den erkrankten Katzen lässt eine gemeinsame zugrunde liegende Pathogenese chronischer Gingivostomatitis vermuten (HARLEY et al., 1999). HARLEY und Mitarbeiter (1999, 2003) zeigten zudem, dass es bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis im Krankheitsverlauf zu einer Verschiebung der Th1-/Th2-Balance zugunsten der Th2-Zellen kommt, was zu einer verminderten zellulären Abwehr führt und zur Vermehrung intrazellulärer Organismen (z. B. Viren) führen kann.

2.1.1. Immunsuppression

WILLIAMS und ALLER (1992) stellten die Hypothese auf, dass Immunschwäche zu chronischer Gingivostomatitis bei der Katze führen könnte. Genetische Defekte des Immunsystems (angeboren oder erworben) könnten eine veränderte Immunantwort auf die normal vorhandene Maulhöhlenflora hervorrufen, welche eine Entzündungsreaktion in der Maulhöhle zur Folge haben könnte. Bei von WILLIAMS und ALLER (1992) untersuchten Katzen wurden schwere Maulhöhlenentzündungen im Zusammenhang mit zyklischen oder chronischen Leukopenien gesehen. Die Globulin-Konzentrationen im Blut lagen trotz schwerer Maulhöhlenentzündungen im Referenzbereich oder waren erniedrigt. Auch in weiteren Studien wurden zyklische oder chronische Neutropenien mit Gingivostomatitis bei Katzen in Verbindung gebracht (SWENSON et al., 1988). Bei Perserkatzen wurde das Chediak-Higashi Syndrom beschrieben. Es handelt sich dabei um eine erbliche Erkrankung, welche durch einen funktionellen Defekt der neutrophilen Granulozyten und Monozyten gekennzeichnet ist. Betroffene

Tiere können aufgrund dieses funktionellen Defektes chronische Entzündungen in der Maulhöhle und periodontale Erkrankungen mit rapidem Zahnverlust entwickeln (WILLIAMS und ALLER, 1992).

2.1.2. Immunmedierte und autoimmune Erkrankungen

Immunmedierte und autoimmune Erkrankungen scheinen ebenfalls eine Rolle bei der chronischen Gingivostomatitis bei Katzen zu spielen. So konnte ein Zusammenhang zwischen chronischer Gingivostomatitis bei der Katze und Pemphigus vulgaris, systemischem Lupus erythematosus und Vaskulitis festgestellt werden (BROWN und HURVITZ, 1979; MAC DONALD, 1983; PEDERSEN und BARLOUGH, 1991b). 90 % der Katzen mit Pemphigus vulgaris haben Läsionen (vesikobullös, erosiv oder ulzerativ) in der Maulhöhle (BROWN und HURVITZ, 1979). Systemischer Lupus erythematosus geht mit ulzerativer Glossitis, ulzerativen Läsionen des Gaumens und Vesikeln in der Maulhöhle einher (PEDERSEN und BARLOUGH, 1991b). Antigen-Antikörper-Komplex-Ablagerungen infolge von Infektionen, Medikamentenreaktionen, Neoplasien oder autoimmunen Erkrankungen können zu Vaskulitis führen (DIEHL und ROSYCHUCK, 1993). HEALY und Mitarbeiter (1996) fanden erhöhte Anti-Endothelialzell-Autoantikörper bei Katzen mit rezidivierenden Ulzerationen in der Maulhöhle. Dies unterstützte die Hypothese, dass eine Vaskulitis infolge einer hypersensitiven Reaktion Grundlage chronischer Gingivostomatitis sein könnte.

2.2. Systemische Erkrankungen

Die normale und gesunde Maulschleimhaut ist abhängig von der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen der normalen Bakterienflora in der Maulhöhle und der zellulären und humoralen Immunabwehr. Während primäre bakterielle Infektionen der Maulhöhle selten sind (DIEHL und ROSYCHUCK, 1993), können Krankheiten, welche zu einer Beeinträchtigung der Immunabwehr führen, häufig eine Entzündung oder Infektion der Maulhöhle hervorrufen (PEDERSEN, 1992; WILLIAMS und ALLER, 1992; DIEHL und ROSYCHUCK, 1993). In diesen Fällen, kann entweder die normale Bakterienflora der Maulhöhle sich zu pathogenen Keimen verändern oder

opportunistischen Erregern, welche Entzündungen hervorrufen, wird die Möglichkeit zur Vermehrung geben.

2.2.1. Mangelernährung

Eine Mangelernährung kann zur Unterdrückung der zellmedierten Immunität und anderer Komponenten des Immunsystems führen (DIEHL und ROSYCHUCK, 1993). Des Weiteren kann ein Protein- oder Energiemangel möglicherweise über eine verminderte Epithelzellerneuerung eine Maulhöhlenentzündung hervorrufen (DIEHL und ROSYCHUCK, 1993).

2.2.2. Nierenerkrankungen

Urämie aufgrund einer Nierenerkrankung führt häufig zu Ulzera in der Maulhöhle. Eine Nierenerkrankung führt über eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate zur Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Substanzen, die normalerweise über die Nieren ausgeschieden werden. Folge ist eine Akkumulation von harnpflichtigen Substanzen (darunter auch Harnstoff) im Blut und auf den Schleimhäuten. Urease-produzierende Bakterien, welche sich in der Maulhöhle befinden, degradieren anfallenden Harnstoff zu Ammoniak, welcher zusammen mit ebenfalls vorhandener Dehydratation und Ischämie zu Reizungen der Maulschleimhaut führt (POLZIN et al., 2005).

2.3. Zahnerkrankungen

Zahnerkrankungen zählen zu den häufigsten Ursachen chronischer Gingivostomatitis und Periodontitis bei der Katze (FROST und WILLIAMS, 1986). Die Ansammlung von Plaque (eine sich ständig verändernde Bakterienflora, mit sich beimischenden anderen organischen Ablagerungen und anorganischen Substanzen wie Kalzium und Phosphat) und Zahnstein (mineralisierter Plaque) (DIEHL und ROSYCHUCK, 1993) kann direkt eine Entzündung des Zahnfleisches hervorrufen oder wiederum eine Immunreaktion verursachen, die zu einer Gewebeerstörung führen kann (WILLIAMS und ALLER, 1992). In diesem Zusammenhang wird davon ausgegangen, dass

Bakterien (auch diejenigen der normalen Maulhöhlenflora), welche auf empfindliches Gewebe treffen oder sich aus verschiedenen Gründen übermäßig vermehren, Entzündungsreaktionen in der Maulhöhle potenzieren. Dabei scheinen Bakterien über eine Produktion verschiedener Toxine oder Enzyme oder über eine Modifizierung der Immunantwort des Wirtes, Entzündungsreaktionen in der Maulhöhle hervorzurufen (WILLIAMS und ALLER, 1992).

Katzen leiden möglicherweise auch an autoimmunmedierter Stomatitis sekundär zu Zahnerkrankungen. In der Studie von WILLIAMS und ALLER (1992) wurden anhand von Biopsien des Zahnfleisches Auto-Antikörper mittels Immunfluoreszenztest (IFT) bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis nachgewiesen. Nach erfolgreicher Maulhöhlensanierung mit Behandlung der erkrankten Zähne zeigten die Tiere keine Auto-Antikörper mehr.

2.4. Eosinophiles Granulom

Der Krankheitskomplex des felinen eosinophilen Granuloms umfasst indolente Ulzera, eosinophile Plaques und kollagenolytische Granulome. Die Maulhöhle von Katzen ist dabei nur selten betroffen, wenn dann werden gleichzeitig Veränderungen der Haut gesehen. Ursächlich kommt meist eine hypersensitive Reaktion, z. B. aufgrund von Atopie oder Futtermittel-/Medikamenten-Hypersensitivität in Betracht (PEDERSEN, 1992; DIEHL und ROSYCHUCK, 1993).

2.5. Feline juvenile hyperplastische Gingivitis

Gerötetes und proliferatives (hyperplastisches) Zahnfleisch wurde bei einer Reihe von jungen Rassekatzen beschrieben (WILLIAMS und ALLER, 1992). Abessinierkatzen und Perserkatzen scheinen prädisponiert zu sein. Betroffene Tiere beginnen gewöhnlich erste Veränderungen des Zahnfleisches nach dem Zahnwechsel zu zeigen. Im Alter von einem Jahr kann hyperplastisches Gewebe die Zahnkronen der Prämolaren und der Molaren überdecken (WILLIAMS und ALLER, 1992). Die Ursache konnte bislang nicht geklärt werden.

2.6. Neoplasien

Neoplasien müssen als zugrunde liegende Ursache chronisch entzündeter Bereiche in der Maulhöhle ebenfalls in Betracht gezogen werden. Die Mehrzahl der oropharyngealen Tumoren bei der Katze sind maligne (> 80 %). Plattenepithelkarzinome kommen in der Maulhöhle am häufigsten vor (70 % der Neoplasien). Weiterhin treten Fibrosarkome (10 – 20 % der Neoplasien), Hämangiosarkome, Adenokarzinome, Osteosarkome, Lymphome, fibröse Histiozytome, Karzinome der Tonsillen, Melanome und undifferenzierte Tumoren auf (BRADLEY, 1986; PEDERSEN, 1992).

2.7. Fremdkörpergranulome

Fremdkörper (z. B. pflanzliches Material, Federn) in der Maulschleimhaut können dort zu Läsionen und im weiteren Verlauf zur Bildung von proliferativem Granulationsgewebe (sog. Fremdkörpergranulome) führen. Diese können mit chronischer Gingivostomatitis verwechselt werden. Proliferative granulomatöse Läsionen unter der Zunge werden auch bei Katzen gesehen, wenn Fadenmaterial um das Frenulum gewunden ist und den Digestionstrakt abwärts führt (PEDERSEN, 1992).

III. Veröffentlichung

Akzeptiert in „Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift“

Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München¹

Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen der Universität Leipzig²

Merial, Frankreich³

Klinik für Wiederkäuer der Ludwig-Maximilians-Universität München⁴

Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München⁵

Relevance of feline calicivirus, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, feline herpesvirus and *Bartonella henselae* in cats with chronic gingivostomatitis

Bedeutung feliner Caliciviren, feliner Herpesviren, feliner Immunschwäheviren, feliner Leukämieviren sowie von *Bartonella henselae* bei der chronischen Gingivostomatitis der Katze

Sylvia Belgard¹, Uwe Truyen², Jean-Christophe Thibault³, Carola Sauter-Louis⁴,
Katrin Hartmann⁵

Summary

Despite its common occurrence, the aetiology of chronic gingivostomatitis in cats remains uncertain. Aetiology is likely multifactorial, and several infectious agents may be associated with chronic gingivostomatitis. The purpose of this study was to investigate the prevalence of feline calicivirus (FCV), feline immunodeficiency virus (FIV), feline leukemia virus (FeLV), feline herpesvirus (FHV), and *Bartonella henselae* (*B. henselae*) in cats with chronic gingivostomatitis and in an age-matched control group. In addition, other factors, e. g., environmental conditions were investigated. In 52 cats with chronic gingivostomatitis and 50 healthy age-matched control cats, the presence of FCV ribonucleic acid (RNA), and FHV deoxyribonucleic acid (DNA) (polymerase chain reaction [PCR] from oropharyngeal swabs), and *B. henselae* DNA (PCR from oropharyngeal swabs and blood), as well as FeLV antigen (serum), and antibodies against FCV, *B. henselae*, and FIV (serum) were examined.

FCV RNA was significantly more common in cats with chronic gingivostomatitis (53.8%, $p < 0.001$) than in controls (14.0%); a significant difference was also found in the prevalence of antibodies to FCV between the cats with chronic gingivostomatitis (78.8%, $p = 0.023$) and controls (58.0%). Of the other infectious agent investigated, there was no significant difference in the prevalence between the cats with chronic gingivostomatitis and the controls. The results of this study allow the conclusion that FCV, but no other infectious agents, is commonly associated with chronic gingivostomatitis in cats.

Keywords: feline calicivirus, feline herpesvirus, *Bartonella henselae*, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus

Zusammenfassung

Die Ätiologie der chronischen Gingivostomatitis bei der Katze konnte bislang nicht vollständig geklärt werden, obwohl dieses Krankheitsbild häufig in der Kleintierpraxis auftritt. Die Ätiologie scheint multifaktoriell zu sein, und verschiedenen Infektionserregern wird eine Bedeutung zugeschrieben. Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz von feline Caliciviren (FCV), feline Herpesviren (FHV), feline Immunschwächeviren (FIV), feline Leukämieviren (FeLV) sowie *Bartonella henselae* bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und bei gesunden, altersgematchten Kontrolltieren zu untersuchen. Zusätzlich wurden weitere Faktoren, wie zum Beispiel Umweltfaktoren, untersucht. Bei 52 Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und 50 altersgematchten gesunden Kontrolltieren wurde die Prävalenz von FCV (RNA) und FHV (DNA) mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus Maulhöhlentupfern und die Prävalenz von *Bartonella henselae* (DNA) mittels PCR aus Maulhöhlentupfern und Blut bestimmt. Zudem wurde das Vorhandensein von Antikörpern gegen FCV, *Bartonella henselae* und FIV, sowie FeLV-Antigen im Serum untersucht. FCV-RNA wurde signifikant häufiger bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis nachgewiesen (53,8 %, $p < 0.001$) als bei den gesunden Kontrolltieren (14,0 %); eine Katze mit einer FCV-Infektion hat ein siebenfach erhöhtes Risiko, eine Gingivostomatitis zu entwickeln (ODDs-Ratio 7,17). Auch Antikörper gegen FCV waren statistisch signifikant häufiger bei den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis vorhanden (78,8 %, $p = 0,023$). Für alle anderen Erreger wurde kein Unterschied in der Prävalenz bei den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und den Kontrolltieren nachgewiesen. Die Ergebnisse dieser Studie lassen den Schluss zu, dass die chronische Gingivostomatitis der Katze häufig mit FCV-Infektionen assoziiert ist, andere Erreger aber eine untergeordnete Rolle spielen.

Schlüsselwörter: felines Calicivirus, felines Herpesvirus, *Bartonella henselae*, felines Immunschwächevirus, felines Leukämievirus

Introduction:

Chronic inflammatory diseases of the oral cavity of cats are commonly seen in veterinary practice. In a study by Lund et al. (1999), inflammation of the oral cavity was present in 13.1% of cats examined in private veterinary practice in the United States. Cats with chronic gingivostomatitis are presented for ptyalism, halitosis, and dysphagia often leading to significant weight loss (Johnessee and Hurvitz, 1983). Chronic gingivostomatitis may appear as an uncomplicated gingivitis, in which the only tissue affected is the gingiva itself, but also as severe stomatitis in which oral examination may reveal proliferative and/or ulcerative inflammation of the gingiva, the fauces, and less commonly the buccal mucosa and the tongue.

Despite its common occurrence, the aetiology of chronic stomatitis is not fully understood. The pathogenesis seems to be multifactorial, and it has been suggested that infectious agents may be associated with chronic stomatitis. Certain anaerobic bacterial species have been discussed as secondary invaders, or may even play a primary role, e. g., particularly gram-negative anaerobic black-pigmented *Bacteroides* species and *Peptostreptococcus anaerobius* (Love et al., 1989; Sims et al., 1990), but their definitive role has never been clarified. A number of feline viruses, including feline calicivirus (FCV), feline immunodeficiency virus (FIV), feline leukemia virus (FeLV), and feline herpesvirus (FHV) can be detected in some cats with chronic stomatitis (Barrett et al., 1975; Cotter et al., 1975; Thompson et al., 1984; Knowles et al., 1989; Yamamoto et al., 1989; Tenorio et al., 1991; Reubel et al., 1992; Waters et al., 1993; Lommer and Verstraete, 2003; Dowers et al., 2009). Recent work further suggests that *Bartonella henselae* (*B. henselae*) may play a role in the pathophysiology of chronic stomatitis in cats (Ueno et al., 1996; Glaus et al., 1997).

The purpose of this study was to examine the association between the presence of infectious agents and chronic gingivostomatitis in cats. Therefore, the prevalence of FCV, FHV, FeLV, FIV, and *B. henselae* was investigated in cats with chronic gingivostomatitis and in an age-matched control group. In addition, other factors, such as environmental conditions, that might be associated with these inflammatory conditions were investigated.

Materials and methods

Cats

The study was conducted as a prospective study. The cats were divided in two groups; one group included 52 cats with chronic gingivostomatitis, the second group included 50 healthy age-matched control cats. Chronic gingivostomatitis was defined as the presence of slight to severe reddening and swelling of the gingiva or as the presence of reddening and swelling in addition to proliferation and ulceration of the mucous membrane of the fauces. Blood samples and oral swabs were collected from the 52 cats with chronic gingivostomatitis (median age five years) and 50 healthy age-matched control cats (median age five years, no significant difference between age of the gingivostomatitis group and the control group; $p = 0.912$). The cats with chronic gingivostomatitis were sampled first and were categorised in four groups: less than one year (five cats), one to three years (14 cats), three to nine years (19 cats), and older than nine years (14 cats). Afterwards, cats in the control group were sampled and were selected by age. Control cats had nearly the same age as the cats in the gingivostomatitis group: less than one year (five cats), one to three years (15 cats), three to nine years (17 cats), and older than nine years (13 cats).

All cats were privately owned and presented to the Clinic of Small Animal Medicine, LMU University of Munich, Germany, between January 2006 and May 2007. Cats were included in the gingivostomatitis group if they showed gingivostomatitis, respectively, for at least three weeks. The control group included clinically healthy cats with no changes in the oral cavity and no history of previous gingivostomatitis (including gingivitis, periodontitis, faucitis, glossitis) in the last three years. Cats with visible dental tartar, or obviously dental changes, or oral lesions from ingesting caustic substances, or young cats at an age at which they might have gingivitis from cutting permanent teeth were excluded from the gingivostomatitis group. Information concerning signalment, disease history (e. g., previous episodes of gingivostomatitis, conjunctivitis, or feline upper respiratory tract disease [FURTD]), vaccination history, and environmental conditions were obtained from cat owners using a standardized questionnaire.

Testing for infectious agents

The presence of FCV ribonucleic acid (RNA), FHV deoxyribonucleic acid (DNA) (Real-time reverse transcription polymerase chain reaction [RT PCR] and PCR from oropharyngeal swabs, respectively), and *B. henselae* DNA (PCR from oropharyngeal swabs and blood), as well as FeLV antigen (serum), and antibodies against FCV, *B. henselae*, and FIV (serum) was investigated. Oropharyngeal swabs were taken from the inflamed area of the oral cavity using a sterile cotton swab in the cats with chronic gingivostomatitis and from the pharyngeal area in the healthy controls. The swabs were placed into sodium chloride and stored at -80°C until further investigation. Blood samples were collected for a complete blood count (CBC), serum biochemistry, the detection of *B. henselae* by PCR, and the presence of FeLV antigen and antibodies against FCV, *B. henselae*, and FIV.

RNA and DNA were isolated from the oropharyngeal swabs using a commercial kit (RNeasy Micro Kit 74004 with QIAshredder 79654, and QIAamp DNA Micro Kit 56304, Qiagen GmbH, DE) according to the manufacturer's instructions. A 320-nucleotide region of the ORF3 (VP2 protein) of FCV was amplified using a RT PCR as described previously (Wilhelm and Truyen, 2006). PCR to detect FHV was performed as described previously, covering the nucleotide sequence 421–1620 (Harder et al., 1998). For the *B. henselae* PCR, DNA was isolated from the oropharyngeal swabs using a DNA Isolation Kit (Gentra Systems, USA). A seminested PCR to detect *B. henselae* was performed as described previously covering the nucleotide sequences 796–814, 957–976, and 83–860 (Margolis et al., 2003).

Antibodies to *B. henselae* and FCV were detected by an immunofluorescence assay (IFA), using a commercial *in vitro* diagnostic kit (*B. henselae*: MegaScreen[®] Bartonella h.; FCV: MegaScreen[®] FLUO FCV, Laboklin, DE). The IFA was considered positive for *B. henselae* antibodies if specific fluorescence was present at a titer of $\geq 1 : 40$, and positive for FCV antibodies if specific fluorescence was present at a titer of $\geq 1 : 20$. These tests are based on routine quality control and false positive and false negative results are excluded by use of control positive and negative sera in every run. Sera were screened for FeLV antigen and antibodies against FIV using a commercial ELISA (IDEXX SNAP[®] Combo Plus FeLV Ag/FIV Ab, DE).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 15.0 (SPSS Inc., USA) and Statcalc version 6 (EpiInfo, Centers for Disease Control and Prevention, USA). For univariate analysis, chi-square tests (expected cell value > 5) and Fisher's exact tests (expected cell value < 5) were used for the determination of significant associations between two categorical variables. For prevalences, the 95% confidence interval was calculated using the exact binomial test. Odds ratios with 95% Confidence intervals were assessed and presented in tables. The Mann-Whitney U-test was used for the identification of significant differences between the medians of two variables. P-values of ≤ 0.05 were considered significant.

Due to multiple testing, the univariate analysis was followed by a multivariable analysis. Variables with a p-value less than 0.2 in the univariate analysis were retained in the multivariable analysis after testing the variables for correlation. The same procedure was used for FCV PCR-positive/-negative cats.

The following biologically plausible interactions were investigated: an association between purebred and outdoor access; between results of the FCV PCR and FURTD; between outdoor access and FURTD; between enlarged mandibular lymph nodes and neutrophilia with left shift, between the results of the FCV PCR and outdoor access; between the results of the FCV PCR and male sex; between the results of the FCV PCR and purebred; between the results of the FCV PCR and multicat-household. The multivariate analysis was carried out by logistic regression. A backward stepwise elimination procedure with a cut-off level of $p = 0.05$ was used.

Results

Prevalence of infectious agents

The prevalence rate of FCV achieved by PCR was significantly more common in cats with chronic gingivostomatitis (53.8%, 28/52) than in controls (14.0%, 7/50) (Table 1). A significant difference was also found in the prevalence of antibodies to FCV between cats with chronic gingivostomatitis (78.8%, 41/52) and controls (58.0%, 29/50). The presence of FHV was not significantly different in cats with chronic gingivostomatitis (13.5%) and in controls (6.0%), and no significant difference was found in the prevalence of *B. henselae* (blood samples and oropharyngeal swabs) between cats with chronic gingivostomatitis (17.3%, 19.2%) and the controls (8.0%, 12.0%). *B. henselae* antibodies were not significantly more common in cats with chronic gingivostomatitis (9.6%) than in the controls (10.0%). There was also no significant difference between the prevalence of FIV and FeLV infection in the cats with chronic gingivostomatitis (FIV: 5.8%, FeLV: 9.6%) and controls (FIV: 0%, FeLV: 0%). Furthermore, there was no difference in the presence of FIV and FCV coinfection between the cats with chronic gingivostomatitis and the controls (3.8% *versus* 0%, $p = 0.495$). A correlation between a concomitant FIV and *B. henselae* infection and chronic gingivostomatitis in cats was also not found in the present study (1.9% *versus* 0%, $p = 1.000$ for *B. henselae* DNA in blood and concomitant FIV infection; confidence limits for the proportions between 0.0–6.8% for FIV and 0.0–7.1% for *B. henselae* DNA in swabs; both groups 0%). In addition, there was no difference in the presence of FIV and FHV coinfection between the cats with chronic gingivostomatitis and the controls (confidence limits for the proportions between 0.0–6.8% for FIV and 0.0–7.1% for FHV; both groups 0%).

Association with history, signalment, and clinical and laboratory parameter

The age of the 52 cats with chronic gingivostomatitis ranged from three month to 17 years. Thirty one were male (26 neutered) and 21 female (15 neutered). Of these cats, 78.8% (41/52) were domestic short hair (or mixed breed) cats, 21.2% (11/52) were pure breed cats. Twenty five cats had received a complete primary vaccination and routine booster immunization, ten cats had not received a complete primary vaccination, but had received booster immunizations, 15 cats

were not at all vaccinated, and in two cats, vaccination history was unknown. None of the cats had received complete primary vaccination without booster immunization. Twenty two of the cats with chronic gingivostomatitis had outdoor access, 30 lived exclusively indoors. Of 48/52 cats in the gingivostomatitis group, in which the number of cats in the household was known, 21 came from single cat households, 22 from a household with two to seven cats, and five from households with more than seven cats. Of the cats in the gingivostomatitis group, 15 had experienced prior periods of gingivostomatitis, and 18 had a history of FURTD.

The age of the 50 clinically healthy control cats ranged from six month to 16 years. In the control group, 29 were male (24 neutered), 21 female (all neutered). Of these cats, 92% (46/50) were domestic short hair (or mixed breed) cats, 8% (4/50) were pure breed cats. Twenty two cats had received a complete primary vaccination and routine boosters, 19 cats had not received a full primary vaccination, but had received routine booster immunizations, and nine cats were not at all vaccinated. Twenty eight of the controls had outdoor access, 22 lived exclusively indoors. Of 41/50 control cats, in which the number of cats in the household was known, 15 originated from single cat households, 19 from households with two to seven cats, and seven from households with more than seven cats. There was only one control cat with a history of prior gingivostomatitis (four years ago); four cats had experienced FURTD in earlier times (one to four years ago).

There were no significant differences in the univariate analysis covering age, sex, breed, vaccination history, or environmental conditions between cats with chronic gingivostomatitis and controls (Table 2). Enlarged mandibular lymph nodes, neutrophilia with and without a left shift, hyperglobulinaemia, and azotaemia (elevated urea levels of ≥ 21.3 mmol/l and elevated creatinine levels of ≥ 182 μ mol/l) were significantly more common in cats with chronic gingivostomatitis than in the controls. Most of the cats with chronic gingivostomatitis and azotaemia showed severely elevated urea and creatinine levels (elevated urea levels of ≥ 54.18 mmol/l and elevated creatinine levels of ≥ 533 μ mol/l) No difference was found in the other laboratory parameters.

In the logistic regression model (multivariable analysis) only three parameters were significant different between the cats with chronic gingivostomatitis and the

controls: outdoor access ($p = 0.013$; ODDS ratio = 0.15; 95% confidence interval $0.03 < OR < 0.64$); enlarged mandibular lymph nodes ($p < 0.001$; ODDS ratio = 39.7; 95% confidence interval $7.8 < OR < 202.6$); FCV AB ($p = 0.013$; ODDS ratio = 5.8; 95% confidence interval $1.5 < OR < 23.4$). Furthermore, one interaction was significant different: the results of the FCV PCR and male sex ($p = 0.026$; ODDS ratio = 15.5; 95% confidence interval $1.4 < OR < 173.3$).

Between FCV PCR-positive and FCV PCR-negative cats, there were no significant differences in age, sex, breed, vaccination history, or environmental conditions (Table 3). Enlarged lymph nodes, neutrophilia with and without a left shift, and hyperglobulinaemia were significantly more common in FCV PCR-positive than in FCV PCR-negative cats.

Discussion

The purpose of this study was to examine the association of infectious agents with chronic gingivostomatitis in cats. Of all infectious agents investigated, a significantly higher prevalence between cats with chronic gingivostomatitis compared to controls was only demonstrated for the presence of FCV. Approximately 54% (28/52) of cats with chronic gingivostomatitis were shedding FCV compared to only 14% (7/50) in the control group (ODDS ratio 7.17, 95% confidence interval $2.50 < OR < 21.31$). A significant difference was also found in the prevalence of antibodies to FCV between the cats with chronic gingivostomatitis and controls. This is in accordance with previous studies that have described an association of FCV infection with chronic stomatitis in cats showing that between 40.5% and even up to 100% of cats with chronic stomatitis were carriers of FCV (Thompson et al., 1984; Knowles et al., 1989; Harbour et al., 1991; Reubel et al., 1992; Dowers et al., 2009). The results of our study are in accordance with the study of Dowers et al. (2009), where an association of FCV and gingivostomatitis was also shown and where an appropriate, well defined number of healthy and affected cats were also examined. Most of these older studies, however, only included a relatively low number of cats. The prevalence of FCV found in cats with chronic gingivostomatitis was lower in the present study compared to most of the older studies. One reason may be the different diagnostic methods. In this study, PCR was used for the identification of FCV. Most of the older studies used virus isolation that was considered gold standard in earlier times. However, PCR is usually not assumed to be less sensitive than virus isolation (Sykes et al., 1998). In addition, the RT PCR assay used in the present study (Wilhelm and Truyen, 2006) is able to detect 100% of FCV samples examined, and isolates of other infectious agents (none FCV) were not detected by this assay (the specificity was also 100%). Therefore, it seems rather unlikely that the PCR resulted in an underestimation of the true prevalence. Alternatively, it is possible that sampling and storage could have influenced the prevalence. Most likely, however, regional differences are responsible for the different prevalence. In contrast, Quimby et al. (2008) did not find a correlation between FCV infection and chronic gingivostomatitis in cats from southern California. None of the nine cats with gingivostomatitis in their study was positive for FCV. Furthermore, Tenorio et al. (1991) found that Californian cats infected solely with

FCV did not have a higher likelihood of oral lesions than cats that were FCV-free (76% *versus* 71%).

Neither the pathogenesis of chronic stomatitis is fully understood nor the role of FCV. Experimental studies failed to create chronic oral inflammation in specific pathogen free cats through experimental FCV infection, even using FCV isolates from cats with chronic stomatitis (Knowles et al., 1991; Reubel et al., 1992; Truyen et al., 1999; Poulet et al., 2000). It is currently believed that specific FCV biotypes for distinct disease manifestations are unlikely (Poulet et al., 2000), and a specific tissue affinity for different strains could not be demonstrated (Truyen et al., 1999). Several studies have looked at virus evolution in progressively evolving carrier cats and suggested that, as for other persistent RNA viruses, viral evolution, particularly in immunodominant regions of the capsid protein, leads to antigenic variation and allows the virus to evade the host immune response (Kreutz et al., 1998; Radford et al., 1998). The region E domains of gingivitis-associated FCV isolates were recently sequenced and analysed for novel residues that may play a role in the development of gingivostomatitis. Four non-synonymous mutations were observed, that were conserved between four viral strains (Stewart et al., 2008). Therefore, it is possible that these substitutions located in the 3'-region may contribute to a novel conformational epitope that enhances the development of gingivostomatitis during FCV infection. However, the pathogenesis of the chronic form of this syndrome is still not well understood. Several hypotheses have been put forward, including the presence of FCV pathotypes able to induce chronic disease, an aberrant mismatched host immune response, or the presence of novel pathogens.

Since it is not possible to create chronic oral inflammation in specific pathogen-free cats through experimental FCV infection, Reubel et al. (1992) hypothesized, that chronic oral disease may result from FCV persistence combined with an aberrant mismatched host immune response to virus-infected cells in the oral fauces. Of all cats exposed to FCV or the FCV vaccine in this study the ones that are unable to clear FCV (despite antibody response) seems to be more likely to have a strange immune-mediated reaction in their oral cavity. It may be that these cats are not able to eliminate FCV because of a strong individual (e. g., genetic) influence. On the other hand, an aberrant mismatched host immune response to virus-infected cells in the oral fauces or immunosuppression may also be

responsible for FCV persistence. Chronic oral inflammation may be seen as a reaction on FCV persistence. But both factors (persistence of FCV and gingivostomatitis) could actually be not directly related as cause and effect but be the sequelae of an inadequate immune response. In cats with chronic gingivostomatitis, histological findings in gingival biopsies are usually lymphocytic/plasmacytic infiltrates (Johnessee and Hurvitz, 1983), also supporting the assumption that the disease may have an immunologic basis. Harley et al. (1999) found, that in cats with non-inflamed oral mucosa, the cell population is predominantly biased towards a (TH) type 1 profile of gene expressions. In cats with chronic gingivostomatitis, the immunological and histological features would tend to suggest that a predominantly classical type 1 response switches to a mixed type 1-type 2 cytokine response as the lesion progresses. A decreased Th1 response with concurrent decreased IFN concentrations may lead to a higher rate of viral infection in these cats. In addition, Harley et al. (1999, 2003) showed a higher level of messenger RNA for interleukines and interferon- γ in cats with chronic gingivostomatitis, also supporting the theory that the disease has an immunologic background. Furthermore, the presence of polyclonal gammopathy in cats with chronic plasma cell gingivitis-pharyngitis may be indicative of a chronic immune response against FCV (Johnessee and Hurvitz, 1983). Supporting this theory, significantly more cats with chronic gingivostomatitis as well as significantly more FCV-shedding cats showed hyperglobulinaemia in the present study (Tables 2 and 3).

The association of FHV with chronic gingivostomatitis in cats has also been investigated. Lommer and Verstraete (2003) demonstrated that 92% (23/25) of cats with chronic gingivostomatitis were actively shedding FHV in the saliva. In contrast, Harbour et al. (1991) and Thompson et al. (1984) were not able to isolate FHV from any of 412 or ten cats, respectively, that were presented with chronic gingivitis/stomatitis. In this study, FHV was detected in 13.5% of cats with chronic gingivostomatitis by PCR but there was no significant difference between the prevalence of FHV in cats with chronic gingivostomatitis compared to the control group (Table 1). This is in accordance with the findings of Dowers et al. (2009), who also failed to show a significant difference between both groups. The results indicate that FHV may not be associated with chronic gingivostomatitis in cats. Possible reasons for the controversial results of Lommer and Verstraete

(2003) could be attributed to the shedding pattern of FHV. FHV carriers only shed intermittently, usually following stress, and most of the time, the virus is undetectable due to its latent stage in the trigeminal ganglia (Gaskell et al., 1985). Therefore, it is possible, that prior stress exposure could explain different results. Furthermore, 88% (22/25) of the cats with chronic gingivostomatitis (and positive for FHV) also tested positive for FCV in the study of Lommer and Verstraete (2003), and no control group was investigated. Therefore, the true influence of FHV infection on its own on chronic gingivostomatitis in cats could not really be elucidated in that latter study.

Several studies found an association of FIV infection with chronic stomatitis in cats (Ishida et al., 1989; Knowles et al., 1989; Yamamoto et al., 1989). In contrast, no significant difference in FIV infection rate was determined between the cats with gingivostomatitis and the controls in this study (Table 1). One possible reason might be the low prevalence of FIV in this study. Approximately 6.0% of the cats with chronic gingivostomatitis were FIV-positive, compared to 0% of the controls. In a study of Knowles et al. (1989), in which a significant difference in FIV prevalence between stomatitis-affected cats and controls was determined, 81% of the cats with stomatitis and only 16% of the controls were FIV-positive. This may also be linked to the stage of FIV infection. As long as the CD4/CD8 ratio is not affected, not many clinical consequences will be seen, and there is no impact on gingivostomatitis either. Alternatively, missing statistical difference also could be attributed to the low number of FIV-infected cats in this study. FIV prevalence in Germany is generally low, and a recent study showed a FIV-prevalence of 3.2% in German cats (Gleich et al., 2009). Tenorio et al. (1991) and Waters et al. (1993) found that cats coinfecting with FIV and FCV have a higher prevalence of oral cavity inflammation than FIV- and FCV-negative cats. In the present study, no significant difference of FIV and FCV coinfection between the cats with gingivostomatitis and the controls could be found. Reubel et al. (1992) showed that experimentally infected cats in the chronic asymptomatic stage of FIV infection developed significantly more severe FHV disease than non-FIV infected cats. In the present study, an influence of FIV infection on FHV infection in cats with chronic gingivostomatitis could also not be elucidated. This is again likely associated with the low prevalence of FIV-infected cats in this study.

FeLV also is immunosuppressive, but most studies failed to demonstrate a

relationship between FeLV infection and chronic oral disease (Johnessee and Hurvitz 1983; Thompson et al., 1984; Knowles et al., 1989; Tenorio et al., 1991; Quimby et al., 2008). No statistically difference with respect to FeLV could be demonstrated between the affected cats and the controls in the present study (Table 1). FeLV prevalence in Germany is also low, and a recent study showed a FeLV-prevalence of 3.6% in German cats (Gleich et al., 2009).

Few data are available concerning the importance of *B. henselae* in the pathogenesis of chronic gingivostomatitis. It is recognized that cats infected with *B. henselae* primarily appear clinically normal (Chomel et al., 2004; Boulouis et al., 2005); however, two earlier reports suggests that *B. henselae* may play a role in chronic stomatitis in cats (Ueno et al., 1996; Glaus et al., 1997). Glaus et al. (1997) collected serum samples from 728 cats (304 healthy, 424 sick) and found two abnormalities in cats with antibodies against *B. henselae*: an increased prevalence of stomatitis and urinary tract disease. Ueno et al. (1996) further suggested that *B. henselae* infection in cats with concomitant FIV infection is associated with gingivitis and lymphadenopathy. In the present study, there were no significant differences in the prevalence of *B. henselae* (detected by PCR) in blood samples nor in oropharyngeal swabs between cats with chronic gingivostomatitis and control cats, and no difference was found concerning the presence of antibodies either. The results of the present study confirm the findings of Dowers and Lappin (2005), Quimby et al. (2008), and Dowers et al. (2009) who also failed to show an association between *B. henselae* and gingivostomatitis in cats. In contrast to the findings of Ueno et al. (1996), a correlation between a concomitant FIV and *B. henselae* infection and chronic gingivostomatitis in cats was also not found in the present study.

Enlarged lymph nodes and neutrophilia with or without a left shift were significantly more often present in cats with chronic gingivostomatitis (Table 2). Enlargement of the lymph nodes was limited to the mandibular nodes in almost all cases. With an inflammation of the oral cavity, enlarged mandibular nodes can occur as a reaction of the infection/inflammation. Neutrophilia with or without left shift also represents infection/inflammation. There were no significant differences in age, sex, breed, vaccination history, or environment between the cats with chronic gingivostomatitis and the controls (Table 2). Furthermore, there were no significant differences in age, sex, breed, vaccination history, environment

between FCV-positive and FCV-negative cats (Table 3). In contrast to the present study, Helps et al. (2005) and Wardley et al. (1974) found a higher prevalence of FCV in cats visiting shows and in multicat-households. In the latter studies, cats with and without FURTD were included. It is astonishing that cats in multicat-environment have a higher risk to develop FURTD, but not to have gingivostomatitis. The results support the assumption that rather non-infectious factors may contribute to the chronic gingivostomatitis.

It is known that vaccines against FCV are available that reduce clinical signs but do not prevent infection or the development of the carrier state (Gaskell et al., 1982). Most vaccines are based on single strains including FCV F9 or FCV 255. In contrast, a new vaccine that has been marketed in Europe is based on two new strains (FCV 431 and FCV G1) (Poulet et al., 2005). This vaccine, however, was not on the market at the time when most cats of this study were vaccinated. It is possible that the use of a limited number of strains of FCV in the older vaccines could have led to selecting for escape FCV mutants in the field, which are antigenically more different to the vaccine strains, thus, leading to a lack of protection. FCV was detectable in vaccinated, as well as in non-vaccinated cats, and no statistical significant difference between cats with chronic gingivostomatitis and the controls (Table 2) or between FCV-positive and -negative cats (Table 3) was found. Therefore, the current vaccines do not seem to prevent development of gingivostomatitis.

The role of infectious agents in chronic stomatitis of cats has been the topic of several studies and the results vary greatly within these studies. There are several problems with all studies linking infectious agents to oral cavity inflammatory disorders in cats. The first problem is the missing classification of oral infections. There is no uniform nomenclature for oral cavity disease in cats. It would be helpful for future studies to come up with an accurate classification scheme for the various oral inflammatory disorders of cats. Subsequently, the role of various infectious agents should be studied in the different oral cavity disorders in cats.

Another problem implies the limitations of statistics. There is need to consider background incidences for infection with various agents in calculating the numbers of animals needed to achieve significance.

In conclusion, an association of FCV with chronic gingivostomatitis was

demonstrated in this study. This study was unable to demonstrate a link between the other infectious agents investigated and chronic gingivostomatitis in German cats. No influence of environment, sex, or breed on the occurrence of chronic gingivostomatitis or FCV infection in cats was found in this study. Finally, an association between vaccination status and either the occurrence of chronic gingivostomatitis or the presence of FCV infection was not demonstrated.

References

- Barrett RE, Post JE, Schultz RD (1975):** Chronic relapsing stomatitis in a cat associated with feline leukemia virus infection. *Feline Pract* 5: 34–38
- Boulouis HJ, Chang CC, Henn JB, Kasten RW, Chomel BB (2005):** Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. *Vet Res* 36(3): 383–410
- Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB (2004):** Cat scratch disease and other zoonotic *Bartonella* infections. *J Am Vet Med Assoc* 224(8): 1270–1279.
- Cotter SM, Hardy WD, Jr., Essex M (1975):** Association of feline leukemia virus with lymphosarcoma and other disorders in the cat. *J Am Vet Med Assoc* 166(5): 449–454.
- Dowers K, Lappin M (2005):** The association of *Bartonella* spp. infection with chronic stomatitis in cats, (Abstract). *J Vet Intern Med*(19): 471.
- Dowers KL, Hawley JR, Brewer MM, Morris AK, Radecki SV, Lappin MR (2009):** Association of *Bartonella* species, feline calicivirus, and feline herpesvirus 1 infection with gingivostomatitis in cats. *J Feline Med Surg*.
- Gaskell CJ, Gaskell RM, Dennis PE, Wooldridge MJ (1982):** Efficacy of an inactivated feline calicivirus (FCV) vaccine against challenge with United Kingdom field strains and its interaction with the FCV carrier state. *Res Vet Sci* 32(1): 23–26.
- Gaskell RM, Dennis PE, Goddard LE, Cocker FM, Wills JM (1985):** Isolation of felid herpesvirus 1 from the trigeminal ganglia of latently infected cats. *J Gen Virol* 66: 391–394.
- Glaus TR, Hofmann-Lehmann R, Greene C, Glaus B, Wolfensberger C, Lutz H (1997):** Seroprevalence of *Bartonella henselae* infection and correlation with disease status in cats in Switzerland. *J Clin Microbiol* 35(11): 2883–2885.
- Gleich SE, Krieger S, Hartmann K (2009):** Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany. *J Feline Med Surg*.
- Harbour DA, Howard PE, Gaskell RM (1991):** Isolation of feline calicivirus

and feline herpesvirus from domestic cats 1980 to 1989." *Vet Rec* 128(4): 77–80.

Harder TC, Harder M, de Swart RL, Osterhaus AD, Liess B (1998): Major immunogenic proteins of phocid herpes-viruses and their relationships to proteins of canine and feline herpesviruses. *Vet Q* 20(2): 50–55.

Harley R, Gruffydd-Jones TJ, Day MJ (2003): Salivary and serum immunoglobulin levels in cats with chronic gingivostomatitis. *Vet Rec* 152(5): 125–129.

Harley R, Helps CR, Harbour DA, Gruffydd-Jones TJ, Day MJ (1999): Cytokine mRNA expression in lesions in cats with chronic gingivostomatitis. *Clin Diagn Lab Immunol* 6(4): 471–478.

Helps CR, Lait P, Damhuis A, Bjornehammar U, Bolta D, Brovida C, Chabanne L, Egberink H, Ferrand G, Fontbonne A, Pennisi MG, Gruffydd-Jones T, Gunn-Moore D, Hartmann K, Lutz H, Malandain E, Mostl K, Stengel C, Harbour DA, Graat EA (2005): Factors associated with upper respiratory tract disease caused by feline herpesvirus, feline calicivirus, *Chlamydomphila felis* and *Bordetella bronchiseptica* in cats: experience from 218 European catteries. *Vet Rec* 156(21): 669–673.

Ishida T, Washizu T, Toriyabe K, Motoyoshi S, Tomoda I, Pedersen NC (1989): Feline immunodeficiency virus infection in cats of Japan. *J Am Vet Med Assoc* 194(2): 221–225.

Johnessee J, Hurvitz A (1983): Feline plasma cell gingivitis-pharyngitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 19: 179–181.

Knowles JO, Gaskell RM, Gaskell CJ, Harvey CE, Lutz H (1989): Prevalence of feline calicivirus, feline leukaemia virus and antibodies to FIV in cats with chronic stomatitis. *Vet Rec* 124(13): 336–338.

Knowles JO, McArdle F, Dawson S, Carter SD, Gaskell CJ, Gaskell RM (1991): Studies on the role of feline calicivirus in chronic stomatitis in cats. *Vet Microbiol* 27(3-4): 205–219.

Kreutz LC, Johnson RP, Seal BS (1998): Phenotypic and genotypic variation of feline calicivirus during persistent infection of cats. *Vet Microbiol* 59(2-3):

229–236.

Lommer MJ, Verstraete FJ (2003): Concurrent oral shedding of feline calicivirus and feline herpesvirus 1 in cats with chronic gingivostomatitis. *Oral Microbiol Immunol* 18(2): 131–134.

Love DN, Johnson JL, Moore LV (1989): Bacteroides species from the oral cavity and oral-associated diseases of cats. *Vet Microbiol* 19(3): 275–281.

Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, Kolar LM, Klausner JS (1999): Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 214(9): 1336–1341.

Margolis B, Kuzu I, Herrmann M, Raible MD, Hsi E, Alkan S (2003): Rapid polymerase chain reaction-based confirmation of cat scratch disease and *Bartonella henselae* infection. *Arch Pathol Lab Med* 127(6): 706–710.

Poulet H, Brunet S, Leroy V, Chappuis G (2005): Immunisation with a combination of two complementary feline calicivirus strains induces a broad cross-protection against heterologous challenges. *Vet Microbiol* 106(1-2): 17–31.

Poulet H, Brunet S, Soulier M, Leroy V, Goutebroze S, Chappuis G (2000): Comparison between acute oral/respiratory and chronic stomatitis/gingivitis isolates of feline calicivirus: pathogenicity, antigenic profile and cross-neutralisation studies. *Arch Virol* 145(2): 243–261.

Quimby JM, Elston T, Hawley J, Brewer M, Miller A, Lappin MR (2008): Evaluation of the association of *Bartonella* species, feline herpesvirus 1, feline calicivirus, feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus with chronic feline gingivostomatitis. *J Feline Med Surg* 10(1): 66–72.

Radford AD, Turner PC, Bennett M, McArdle F, Dawson S, Glenn MA, Williams RA, Gaskell RM (1998): Quasispecies evolution of a hypervariable region of the feline calicivirus capsid gene in cell culture and in persistently infected cats. *J Gen Virol* 79 (Pt 1): 1–10.

Reubel GH, George JW, Barlough JE, Higgins J, Grant CK, Pedersen NC (1992): Interaction of acute feline herpesvirus-1 and chronic feline

immunodeficiency virus infections in experimentally infected specific pathogen free cats. *Vet Immunol Immunopathol* 35(1-2): 95–119.

Reubel GH, Hoffmann DE, Pedersen NC (1992): Acute and chronic faucitis of domestic cats. A feline calicivirus-induced disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 22(6): 1347–1360.

Sims TJ, Moncla BJ, Page RC (1990): Serum antibody response to antigens of oral gram-negative bacteria by cats with plasma cell gingivitis-pharyngitis. *J Dent Res* 69(3): 877–882.

Stewart H, Willett BJ, Hosie MJ (2008): Genetic and antigenic characterisation of gingivitis-associated feline calicivirus strains, (Abstract). 9th International Feline Retrovirus Research Symposium, Vienna, August 24th–27th: 60.

Sykes JE, Studdert VP, Browning GF (1998): Detection and strain differentiation of feline calicivirus in conjunctival swabs by RT-PCR of the hypervariable region of the capsid protein gene. *Arch Virol* 143(7): 1321–1334.

Tenorio AP, Franti CE, Madewell BR, Pedersen NC (1991): Chronic oral infections of cats and their relationship to persistent oral carriage of feline calici-, immunodeficiency, or leukemia viruses. *Vet Immunol Immunopathol* 29(1-2): 1–14.

Thompson RR, Wilcox GE, Clark WT, Jansen KL (1984): Association of calicivirus infection with chronic gingivitis and pharyngitis in cats. *J Small Anim Pract*(25): 207–210.

Truyen UK, Geissler K, Hirschberger J (1999): Tissue distribution of virus replication in cats experimentally infected with distinct feline calicivirus isolates. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 112(9): 355–358.

Ueno H, Hohdatsu T, Muramatsu Y, Koyama H, Morita C (1996): Does coinfection of *Bartonella henselae* and FIV induce clinical disorders in cats? *Microbiol Immunol* 40(9): 617–620.

Wardley RC, Gaskell RM, Povey RC (1974): Feline respiratory viruses--their prevalence in clinically healthy cats. *J Small Anim Pract* 15(9): 579–586.

Waters L, Hopper CD, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA (1993): Chronic

gingivitis in a colony of cats infected with feline immunodeficiency virus and feline calicivirus. *Vet Rec* 132(14): 340–342.

Wilhelm S, Truyen U (2006): Real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay to detect a broad range of feline calicivirus isolates. *J Virol Methods* 133(1): 105–108.

Yamamoto JK, Hansen H, Ho EW, Morishita TY, Okuda T, Sawa TR, Nakamura RM, Pedersen NC (1989): Epidemiologic and clinical aspects of feline immunodeficiency virus infection in cats from the continental United States and Canada and possible mode of transmission. *J Am Vet Med Assoc* 194(2): 213–220.

Corresponding Author:

Prof. Dr. Katrin Hartmann

Medizinische Kleintierklinik

Ludwig-Maximilians-Universität München

Veterinärstrasse 13

80539 München

Tel.: 089 2180-2653,

e-mail: hartmann@lmu.de

Acknowledgments: We thank Merial GmbH, France, for the financial support of this study.

Conflict of interest: This study was financially supported by Merial GmbH, France.

Tables

Table 1: Presence of feline calicivirus, feline herpesvirus, and *Bartonella henselae* in oropharyngeal swabs, of *Bartonella henselae* in blood, of feline leukaemia virus antigen and antibodies against feline immunodeficiency virus, feline calicivirus, and *Bartonella henselae* in serum of 52 cats with chronic gingivostomatitis and 50 controls (univariate analysis)

	number of cats		p	ODDS ratio	confidence interval
	chronic gingivostomatitis	controls			
FCV RNA	28/52 (53.8%)	7/50 (14.0%)	< 0.001	7.17	2.50 < OR < 21.31
FCV AB	41/52 (78.8%)	29/50 (58.0%)	0.023	2.70	1.04 < OR < 7.09
FHV DNA	7/52 (13.5%)	3/50 (6.0%)	0.319	2.44	0.52 < OR < 12.79
FIV AB	3/52 (5.8%)	0/50 (0%)	0.242	undefined	
FeLV AG	5/52 (9.6%)	0/50 (0%)	0.057	undefined	
<i>B. henselae</i> DNA (blood)	9/52 (17.3%)	4/50 (8.0%)	0.159	2.41	0.61 < OR < 10.13
<i>B. henselae</i> DNA (swab)	10/52 (19.2%)	6/50 (12.0%)	0.315	1.75	0.52 < OR < 6.00
<i>B. henselae</i> AB	5/52 (9.6%)	5/50 (10.0%)	1.000	0.96	0.22 < OR < 4.16

FCV, feline calicivirus; FHV, feline herpesvirus; FIV, feline immunodeficiency virus; FeLV, feline leukemia virus; *B. henselae*, *Bartonella henselae*; swabs, oropharyngeal swabs; AB, antibodies; AG, antigen; DNA, deoxyribonucleic acid; RNA, ribonucleic acid; p, p-value; OR, ODDS ratio;

Table 2: Association of history, signalement, as well as clinical and laboratory findings (of the clinical and laboratory findings only significant differences included in the table) in 52 cats with chronic gingivostomatitis and in 50 control cats (univariate analysis)

	number of cats				
	chronic gingivo-stomatitis	controls	p	ODDS ratio	confidence interval
mean/median age (years)	6.0/5.0	6.1/5.0	0.912	un-defined	
outdoor access	22/52 (42.3%)	28/50 (56.0%)	0.167	0.58	0.24 < OR < 1.36
multicat-household*	27/48 (56.3%)	26/41 (63.4%)	0.492	0.74	0.29 < OR < 1.90
male sex	31/52 (59.6%)	29/50 (58.0%)	0.868	1.07	0.45 < OR < 2.54
purebred	11/52 (21.2%)	4/50 (8.0%)	0.061	3.09	0.82 < OR < 12.58
regularly vaccinated**	25/50 (50.0%)	22/50 (44.0%)	0.548	1.27	0.54 < OR < 3.02
history of FURTD***	18/45 (40.0%)	4/41 (9.8%)	0.001	6.17	1.69 < OR < 24.51
enlarged mandibular lymph nodes	35/52 (67.3%)	4/50 (8.0%)	< 0.001	23.68	6.64 < OR < 92.94
neutrophilia with left shift	20/52 (38.5%)	4/50 (8.0%)	< 0.001	7.19	2.05 < OR < 27.66
hyperglobulinemia	16/52 (30.8%)	2/50 (4.0%)	< 0.001	16.67	2.13 < OR < 71.93
azotemia	9/52 (17.3%)	1/50 (2.0%)	0.016	10.26	1.24 < OR < 224.89

p, p-value; OR, ODDS ratio; FURTD, feline upper respiratory tract disease

* households with more than one cat

** complete primary vaccination and routine booster immunization

*** FURTD in earlier times (one month to four years ago)

Table 3: Association of history, signalement, as well as clinical and laboratory findings (of the clinical and laboratory findings only significant differences included in this table) in 35 FCV PCR-positive and 67 FCV PCR-negative cats (univariate analysis)

	number of cats		p	ODDS ratio	confidence interval
	FCV-positive	FCV-negative			
mean/median age (years)	6.5/5.0	5.8/5.0	0.482	un-defined	
outdoor access	17/35 (48.6%)	33/67 (49.3%)	0.948	0.97	0.40 < OR < 2.39
multicat-household*	17/31 (54.8%)	36/58 (62.1%)	0.508	0.74	0.28 < OR < 1.97
male sex	22/35 (62.9%)	38/67 (56.7%)	0.550	1.29	0.52 < OR < 3.26
purebred	7/35 (20%)	8/67 (11.9%)	0.275	1.84	0.53 < OR < 6.35
regularly vaccinated**	16/33 (48.5%)	31/67 (46.3%)	0.835	1.09	0.44 < OR < 2.74
history of FURTD***	10/28 (35.7%)	12/58 (20.7%)	0.135	2.13	0.70 < OR < 6.51
enlarged mandibular lymph nodes	21/35 (60%)	18/67 (26.9%)	0.001	4.08	1.58 < OR < 10.69
neutrophilia with left shift	13/35 (37.1%)	10/67 (16.4%)	0.011	3.37	1.17 < OR < 9.83
hyperglobulinemia	12/35 (34.3%)	6/67 (9.0%)	0.001	5.30	1.60 < OR < 18.27

FCV, feline calicivirus; p, p-value; OR, ODDS ratio; FURTD, feline upper respiratory tract disease

* households with more than one cat

** complete primary vaccination and routine booster immunization

*** FURTD in earlier times (one month to four years ago)

IV. Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurde die Prävalenz von FCV, FHV, FIV, FeLV und *B. henselae* bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und bei gesunden, altersgematchten Kontrolltieren untersucht, um einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen Infektionserregern und chronischer Gingivostomatitis bei Katzen zu finden. Von den untersuchten Erregern konnte nur FCV signifikant häufiger bei den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis isoliert werden als bei den klinisch gesunden Kontrolltieren. Bei 53,8 % (28 von 52) der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis wurde FCV mittels PCR in der Maulhöhle nachgewiesen, im Gegensatz zu 14,0 % (7 von 50) der gesunden Kontrollgruppe ($p < 0,001$, Odds ratio = 7,17, Konfidenzintervall: $2,50 < OR < 21,31$). Es konnte auch ein signifikanter Unterschied in der FCV-Antikörper-Prävalenz zwischen den an chronischer Gingivostomatitis erkrankten Katzen und der gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden ($p = 0,023$, Odds ratio = 2,70, Konfidenzintervall: $1,04 < OR < 7,09$). Bei 78,8 % (41 von 52) der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis wurden Antikörper mittels Serumneutralisation nachgewiesen. Von den gesunden Kontrolltieren waren 58,0 % (29 von 50) Antikörper-positiv. Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Einklang mit früher durchgeführten Studien. So konnten THOMPSON und Mitarbeiter (1984) das Virus bei acht von zehn (80,0 %) untersuchten Katzen mit chronischer Gingivostomatitis isolieren. Bei keiner der zehn gesunden Kontrolltieren der Studie, welche unter ähnlichen Bedingungen gehalten wurden, konnte FCV nachgewiesen werden. In drei weiteren Studien wurde FCV bei 45,5 – 100,0 % der an chronischer Gingivostomatitis erkrankten Katzen nachgewiesen. Die Prävalenz von FCV bei den gesunden Kontrollgruppen lag in diesen Studien zwischen 0 % und 18,4 % (KNOWLES et al., 1989; REUBEL et al., 1992b; DOWERS et al. 2009). In einer Studie von HARBOUR und Mitarbeiter (1991), wurden von 6866 Katzen oropharyngeale Tupferproben entnommen und auf FCV untersucht. Dabei wurde FCV bei 70,4 % der Tiere mit chronischer Stomatitis und bei 18,5% der klinisch gesunden Kontrolltiere isoliert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen und der jetzt hier vorgelegten Studie legen den Verdacht nahe, dass eine der möglichen Formen chronischer Gingivostomatitis bei Katzen durch FCV verursacht wird. Die Prävalenz von FCV ist nach den Ergebnissen der hier vorliegenden Untersuchung allerdings niedriger als bei früher durchgeführten

Studien. Ein möglicher Grund hierfür könnten die unterschiedlichen Nachweisverfahren von FCV darstellen. In früheren Studien wurde FCV mittels Virusisolation, welche damals als Goldstandard galt, nachgewiesen. In der jetzigen Studie erfolgte der Nachweis von FCV mittels PCR. Die hier angewandte PCR-Methode ist sehr sensitiv. In einer Studie von WILHELM und TRUYEN (2006) wurde FCV in allen infizierten Proben nachgewiesen. Isolate anderer Infektionserreger (nicht FCV) waren mit der PCR nicht positiv (Spezifität 100 %). Da davon ausgegangen wird, dass der Nachweis mittels PCR nicht weniger sensitiv ist als die Virusisolation (SYKES et al., 1998), scheint eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz in dieser Studie eher unwahrscheinlich zu sein. Ein Fehler beim Probensammeln oder bei der Aufbewahrung der Proben könnte für die relativ niedrige Prävalenz von FCV in Betracht gezogen werden. Aber auch das ist unwahrscheinlich, da das Probesammeln und die Aufbewahrung immer von derselben Person in der gleichen Weise durchgeführt wurden. Am ehesten kommen jedoch regionale Unterschiede als Ursache für die unterschiedliche FCV-Prävalenz in Betracht.

Es konnte bislang weder die Ätiologie der chronischen Gingivostomatitis bei der Katze noch die Rolle von FCV vollständig geklärt werden. In experimentellen Studien, in denen spezifisch Pathogen-freie Katzen mit verschiedenen Stämmen von FCV (auch Stämme, die von Katzen mit chronischer Stomatitis isoliert wurden) infiziert wurden, konnten zwar akute Stomatitis und akute Katzenschnupfensymptomatik ausgelöst, aber keine chronische Gingivostomatitis induziert werden (KNOWLES et al., 1991; REUBEL et al., 1992b; POULET et al., 2000; TRUYEN et al., 1999). Es wird auch davon ausgegangen, dass es keine FCV-Biotypen gibt, die spezifisch dieses Krankheitsbild auslösen (POULET et al., 2000). Eine spezifische Gewebeaffinität konnte zwischen unterschiedlichen Stämmen nicht demonstriert werden (TRUYEN et al., 1999). KREUTZ und Mitarbeiter (1998) und RADFORD und Mitarbeiter (1998) befassten sich mit der Entwicklung von FCV in infizierten Katzen und fanden, dass eine, bei RNA-Viren vor allem in immundominanten Regionen des Capsid-Proteins häufig vorkommende antigenetische Variation, eine Umgehung der Immunantwort des Wirtes erlauben könnte. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass FCV sich in kontrolliert isoliert gehaltenen Katzen innerhalb von Monaten antigenetisch ändern und vom ursprünglichen Virus mittels polyklonaler Seren unterschieden werden kann (KREUTZ et al., 1998; RADFORD et al., 1998; POULET et al.,

2000). Die Region-E-Domäne von Gingivostomatitis-assoziierten FCV-Isolaten wurde in einer neueren Studie sequenziert und auf neue Residuen, die möglicherweise eine Rolle bei der Entwicklung chronischer Gingivostomatitis spielen könnten, analysiert. Dabei traten vier verschiedene Mutationen auf, die in vier Virusstämmen vorkamen. Die in der 3'-Region gelegenen Substitutionen könnten eventuell zu einem neuen, übereinstimmenden Epitop führen, welches während einer FCV-Infektion die Entwicklung chronischer Gingivostomatitis vorantreibt (STEWART et al., 2008).

Da es bislang nicht möglich war, mittels experimenteller FCV-Infektion chronische Stomatitis in spezifisch Pathogen-freien Katzen hervorzurufen, stellten REUBEL und Mitarbeiter (1992b) die Hypothese auf, dass chronische Entzündungen der Maulhöhle möglicherweise aufgrund einer persistierenden FCV-Infektion, kombiniert mit einer abweichenden und unzulänglichen Immunantwort auf Virus-infizierte Zellen in der Maulhöhle zustande kommen. Bei allen FCV infizierten oder geimpften Katzen in der hier vorliegenden Studie schienen diejenigen, welche nicht in der Lage waren, FCV (trotz der Bildung von Antikörpern) zu bekämpfen, häufiger immunmedierte Entzündungsreaktionen in der Maulhöhle zu zeigen. Möglicherweise konnten diese Katzen FCV, aufgrund eines individuellen (z. B. genetischen) Einflusses, nicht eliminieren. Eine unzulängliche Immunantwort dieser Katzen auf Virus-infizierte Zellen in der Maulhöhle oder Immunsuppression könnte jedoch auch zu FCV-Persistenz führen. Chronische Maulhöhlenentzündung könnte also infolge einer FCV-Persistenz entstehen. FCV-Persistenz und Gingivostomatitis könnten beide als Folgeerscheinung einer unzureichenden Immunantwort auftreten und nicht in kausalem Zusammenhang stehen.

Vergleichszahlen bezüglich der FCV-Antikörperprävalenz bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis sind kaum vorhanden, da in den oben erwähnten Studien nicht der Antikörpernachweis, sondern der direkte Erregernachweis zum Nachweis einer FCV-Infektion bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis herangezogen wurde. Gründe hierfür liegen zum einen in dem weit verbreiteten Einsatz von FCV-Impfstoffen. Dadurch haben viele Katzen Antikörper, unabhängig davon, ob sie sich mit FCV infiziert haben oder nicht. SYKES (2001) stellte zudem die Hypothese auf, dass mittels Antikörpernachweis aufgrund der antigenetischen Variabilität von FCV keine zuverlässige Aussage getroffen werden kann.

Auch FHV wird oft als potentieller Erreger chronischer Gingivostomatitis bei der Katze genannt. LOMMER und VERSTRAETE (2003) konnten bei 92,0 % (23 von 25) der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis FHV aus der Maulhöhle isolieren. Im Gegensatz dazu, konnten HARBOUR und Mitarbeiter (1991) sowie THOMPSON und Mitarbeiter (1984) keinen Zusammenhang zwischen einer FHV-Infektion und chronischer Gingivostomatitis feststellen. In der hier vorgelegten Studie wurde, mittels PCR, bei 13,5 % (7 von 52) der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und bei 6,0 % (3 von 50) der gesunden Kontrollkatzen FHV nachgewiesen. Ein signifikanter Unterschied konnte allerdings zwischen den zwei Gruppen nicht festgestellt werden. ($p = 0,319$). Da davon ausgegangen wird, dass der FHV-Nachweis mittels PCR nicht weniger sensitiv ist als die Virusisolation (SYKES et al., 1997; BURGESSER et al., 1999) scheint eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz in dieser Studie allerdings eher unwahrscheinlich zu sein. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass FHV nicht in Zusammenhang mit chronischer Gingivostomatitis bei der Katze steht. Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse von LOMMER und VERSTRAETE (2003) könnten im Ausscheidungsmuster von FHV liegen. FHV-Trägertiere scheiden das Virus nur intermittierend, meist nach einer stressbedingten Situation (z.B. Umgebungsänderung, Geburt, Laktation, chronische Erkrankungen anderer Genese, Glukokortikoidbehandlung) aus (GASKELL et al., 1985). Möglicherweise standen die in der Studie von LOMMER und VERSTRAETE (2003) untersuchten Tiere zum Zeitpunkt der Probeentnahme bereits unter Stress (eventuell ausgelöst durch eine chronische Krankheit). Dies könnte zu einer höheren Prävalenz von FHV führen. Des Weiteren waren in dieser Studie 88,0 % der FHV-positiven Katzen mit chronischer Stomatitis gleichzeitig FCV-positiv. Es wurde zudem keine Kontrollgruppe untersucht. Der genaue Einfluss einer alleinigen FHV-Infektion auf die Entwicklung chronischer Gingivostomatitis bei der Katze kann daher nicht beurteilt werden. Obwohl in seltenen Fällen bei einer FHV-Infektion Ulzerationen in der Maulhöhle auftreten (HARGIS und GINN, 1999), konnte bislang keine eindeutige Assoziation zwischen FHV und chronischer Gingivostomatitis bei der Katze nachgewiesen werden. Auch in der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen einer FHV-Infektion und chronischer Gingivostomatitis gefunden werden.

Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen einer FIV-Infektion und chronischer Gingivostomatitis bei der Katze nachweisen (HOSIE et al., 1989; ISHIDA et al. 1989; KNOWLES et al., 1989; YAMAMOTO et al., 1989). So haben YAMAMOTO und Mitarbeiter (1989) bei 56,5 % der untersuchten, klinisch auffälligen und gleichzeitig FIV-infizierten Katzen entzündliche Veränderungen in der Maulhöhle festgestellt. Auch in einer weiteren Studie wurden bei 52,4 % der klinisch auffälligen, FIV-infizierten Katzen chronische Gingivostomatitis festgestellt (ISHIDA et al., 1989). In der Studie von KNOWLES und Mitarbeitern (1989), in der ein signifikanter Unterschied zwischen den Katzen mit chronischer Stomatitis und den gesunden Kontrolltieren festgestellt wurde, waren 81,5 % der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und 15,8 % der gesunden Kontrollkatzen FIV-positiv. Im Gegensatz dazu wurde in der hier vorgelegten Studie kein signifikanter Unterschied bei der FIV-Infektionsrate zwischen den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und den gesunden Kontrolltieren festgestellt ($p = 0,242$). Ein möglicher Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte in der hier festgestellten niedrigen Prävalenz von FIV liegen. Bei 5,8 % (3 von 52) der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und bei keiner der 50 gesunden Kontrollkatzen wurde FIV nachgewiesen. FIV-Antikörper wurden in dieser Studie mittels eines kommerziell erhältlichen ELISA (IDEXX SNAP[®] Combo Plus FeLV Ag/FIV Ab, DE) nachgewiesen. HARTMANN und Mitarbeiter (2007) untersuchten die Qualität verschiedener, kommerziell verfügbarer FIV- und FeLV-Testsysteme. Dabei zeigte der IDEXX SNAP[®] Combo Plus Test für FIV eine hohe Spezifität und Sensitivität (100 % bzw. 99,6 %). Daher scheint eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz in dieser Studie eher unwahrscheinlich zu sein. Ein weiterer Grund für die in der vorliegenden Studie festgestellte niedrige Prävalenz von FIV könnte in den verschiedenen Stadien der FIV-Infektion gesehen werden. Solange das Verhältnis zwischen CD4-/CD8-Zellen physiologisch ist, sind klinische Symptome und somit auch chronische Gingivostomatitis unwahrscheinlich. Die Prävalenz von FIV in Deutschland ist allgemein niedrig und in einer kürzlich durchgeführten Studie konnte eine FIV-Prävalenz von 3,2 % in Deutschland nachgewiesen werden (GLEICH et al., 2009). In mehreren Studien wurde zwar ein Zusammenhang zwischen FIV infizierten Katzen und chronischer Gingivostomatitis festgestellt (HOSIE et al, 1989; ISHIDA et al., 1989; KNOWLES et al., 1989; YAMAMOTO et al., 1989), welche Rolle FIV bei der

Pathogenese chronischer Gingivostomatitis hat ist allerdings unklar. Da anhand histologischer Untersuchungen entzündeter Bereiche der Maulhöhle häufig Infiltrate von Lymphozyten und Plasmazellen gesehen wurden (JOHNESSEE und HURVITZ, 1983), sollte der Hypothese von HOSIE und Mitarbeitern (2009) Beachtung geschenkt werden. Sie nahmen an, dass chronische Gingivostomatitis durch eine anhaltende Immunantwort infolge chronischer Antigenstimulation und im weiteren Verlauf durch immunmedierte Erkrankungen begünstigt werden könnte. Andererseits könnte die chronische Gingivostomatitis durch eine Dysregulation des Immunsystems, welche Sekundärinfektionen begünstigt, ausgelöst werden (BARLOUGH et al., 1991; YAMAMOTO et al., 1989).

Einige Studien untersuchten verschiedene Koinfektionen im Zusammenhang mit chronischer Stomatitis bei der Katze. TENORIO und Mitarbeiter (1991) sowie WATERS und Mitarbeiter (1993) stellten bei Katzen, die gleichzeitig mit FIV- und FCV-infiziert waren, häufiger chronische Gingivostomatitis fest als bei FIV- und FCV-negativen Tieren. Im Gegensatz dazu wurde in der hier vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich einer FIV-/FCV-Koinfektion bei den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und den Kontrolltieren nachgewiesen ($p = 0,495$). REUBEL und Mitarbeiter (1992a) stellten fest, dass FIV-infizierte Katzen, welche sich in dem asymptomatischem Stadium befanden, signifikant schwerer an FHV erkrankten als FIV-negative Katzen. Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse der hier vorgelegten Untersuchung keinen Einfluss einer FIV-Infektion auf den Schweregrad einer FHV-Erkrankung (Konfidenzintervall für die Proportion von FIV reichte von 0,0 bis 6,8 % und Konfidenzintervall für die Proportion von FHV reichte von 0,0 bis 7,1 %; beide Konfidenzintervalle überlappten sich, daher kein statistisch signifikanter Unterschied). Ein möglicher Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der vorliegenden Studie könnte wiederum in der niedrigen Prävalenz von FIV gesehen werden.

FeLV wurde als weiterer möglicher Erreger chronischer Gingivostomatitis in Betracht gezogen. COTTER und Mitarbeiter (1975) wiesen bei 13 von 26 Katzen mit Gingivostomatitis (50,0 %) FeLV nach. Im Gegensatz dazu, war in späteren Studien die Prävalenz von FeLV bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis eher gering. JOHNESSEE und HURVITZ (1983) sowie THOMPSON und Mitarbeitern (1984) zufolge war keine Katze mit chronischer Stomatitis FeLV-

Antigen-positiv. Auch in zwei neueren Studien (HEALEY et al., 2007; QUIMBY et al., 2008) wurde bei keiner der sechs bzw. neun untersuchten Katzen mit chronischer Gingivostomatitis FeLV festgestellt. KNOWLES und Mitarbeiter (1989) wiesen bei 7,0 % der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis FeLV-Antigen nach. Dabei bestand kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe. In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied bei der FeLV-Infektionsrate zwischen den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und den gesunden Kontrolltieren festgestellt ($p = 0.057$). Der Unterschied in der FeLV-Prävalenz zwischen den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und den gesunden Kontrolltieren war beinahe statistisch signifikant. Ein möglicher Grund dafür könnte die niedrige Prävalenz von FeLV sein. Nur bei 9,6 % (5 von 52) der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und bei keiner der 50 gesunden Kontrollkatzen wurde FeLV nachgewiesen. FeLV-Antigen wurde in dieser Studie mittels kommerziell erhältlichem ELISA (IDEXX SNAP[®] Combo Plus FeLV Ag/FIV Ab, DE) nachgewiesen. HARTMANN und Mitarbeiter (2007) untersuchten die Qualität verschiedener, kommerziell verfügbarer FIV- und FeLV-Testsysteme. Dabei zeigte der IDEXX SNAP[®] Combo Plus Test für FeLV eine hohe Spezifität und Sensitivität (92.3 % bzw. 97.3 %). Eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz scheint in dieser Studie daher eher unwahrscheinlich zu sein. Die Prävalenz von FeLV in Deutschland ist allgemein niedrig und in einer kürzlich durchgeführten Studie konnte eine FeLV-Prävalenz von 3,6 % in Deutschland nachgewiesen werden (GLEICH et al., 2009). Eine FeLV-Infektion führt neben der Immunsuppression auch zu immunmedierten Erkrankungen, bei denen infolge einer übermäßigen oder unregulierten Immunantwort auf das Virus Antigen-Antikörperkomplexe gebildet werden (HARTMANN, 2006). Inwiefern FeLV an der Pathogenese chronischer Gingivostomatitis beteiligt ist, ist allerdings unklar, da in den meisten Studien kein Zusammenhang zwischen einer FeLV-Infektion und chronischer Gingivostomatitis bei der Katze festgestellt wurde (JOHNESSEE und HURVITZ, 1983; THOMPSON et al., 1984; KNOWLES et al., 1989; HEALEY et al., 2007; QUIMBY et al., 2008).

Über die Beteiligung von *B. henselae* an der Pathogenese der chronischen Gingivostomatitis ist wenig bekannt. *B.-henselae*-infizierte Katzen erschienen meist klinisch unauffällig (CHOMEL et al., 2004; BOULOUIS et al., 2005). Zwei Studien vermuteten jedoch einen möglichen Zusammenhang zwischen

chronischer Gingivostomatitis und einer *B.-henselae*-Infektion (UENO et al., 1996; GLAUS et al., 1997). GLAUS und Mitarbeiter (1997) untersuchten Serumproben von insgesamt 728 Katzen (304 gesunde Katzen und 424 kranke Katzen) und stellten fest, dass die kranken Katzen, die Antikörper gegen *B. henselae* hatten, häufiger Maulhöhlenentzündungen und Erkrankungen des Harntraktes aufwiesen als Antikörper-negative Katzen. UENO und Mitarbeiter (1996) vermuteten, dass eine *B.-henselae*-Infektion zusammen mit einer FIV-Infektion möglicherweise zu Gingivostomatitis und Lymphadenopathie führen könnte. In der hier vorliegenden Studie wurde kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz von *B.-henselae*-DNA im Blut oder in der Maulhöhle bei den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und den gesunden Kontrolltieren festgestellt ($p = 0,159$ und $p = 0,315$). Auch Antikörper gegen *B. henselae* waren nicht signifikant häufiger bei den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis vorhanden ($p = 1,000$). Die Sensitivität und Spezifität der in diese Studie angewandten und in weiteren Studien beschriebenen PCR ist sehr hoch (ROY et al., 2001; MARGOLIS et al., 2003). *B.-henselae*-Antikörper wurden mittels kommerziell erhältlichem IFT (MegaScreen[®] Bartonella h.; Laboklin, DE) nachgewiesen. Die Nachweismethode wurde einer routinemäßigen Qualitätskontrolle unterzogen und falsch-positive oder falsch-negative Proben durch positive und negative Kontrollseren in jeder Untersuchung ausgeschlossen. Daher scheint eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz in der hier vorgelegten Studie eher unwahrscheinlich. Die Ergebnisse dieser Untersuchung stehen auch im Einklang mit früher durchgeführten Studien, welche ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einer *B.-henselae*-Infektion und chronischer Gingivostomatitis bei der Katze feststellen konnten (DOWERS und LAPPIN, 2005; QUIMBY et al., 2008; DOWERS et al., 2009;). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von UENO und Mitarbeitern (1996) konnte in der hier vorgelegten Studie auch kein signifikanter Unterschied bezüglich einer FIV-/*B.-henselae*-Koinfektion zwischen den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und den Kontrolltieren nachgewiesen werden ($p = 1.000$ für *B. henselae* DNA im Blut und gemeinsame FIV-Infektion; Konfidenzintervall für die Proportion von FIV reichte von 0,0 bis 6,8 % und Konfidenzintervall für die Proportion von *B. henselae* DNA in Tupferproben der Maulhöhle reichte von 0,0 bis 7,1 %; beide Konfidenzintervalle überlappten sich, daher kein statistisch signifikanter Unterschied). KORDICK und Mitarbeiter (1999) konnten zwar bei persistent *B.-*

henselae- oder *B.-clarridgeiae*-infizierten Katzen histologische Veränderungen in einigen Organen nachweisen (follikuläre Milzhyperplasie, Lymphknotenhyperplasie, lymphozytäre Cholangitis und Hepatitis, lymphoplasmazytäre Myokarditis und interstitielle lymphozytäre Nephritis), dabei wurde über pathologische Veränderungen in der Maulhöhle jedoch nicht berichtet. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass *B. henselae* eher eine untergeordnete Rolle in der Pathogenese der chronischen Gingivostomatitis bei der Katze spielt.

Einige Studien befassten sich mit immunologischen Ursachen für chronische Gingivostomatitis bei Katzen. Anhand von Biopsien der entzündlich veränderten Bereiche der Maulschleimhaut und des Zahnfleisches wurden häufig (70,0 % der Fälle) Infiltrate von Entzündungszellen, vorwiegend Lymphozyten und Plasmazellen, gesehen (JOHNESSEE und HURVITZ, 1983; DIEHL und ROSYCHUCK, 1993). Dies macht ein immunologisches Geschehen wahrscheinlich. Des Weiteren wurde festgestellt, dass chronische Gingivostomatitis bei Katzen häufig (50,0 % der Fälle) mit einer polyklonalen Hypergammaglobulinämie vergesellschaftet ist (JOHNESSEE und HURVITZ, 1983; WHITE et al., 1992). In Übereinstimmung damit zeigten auch in der hier vorgelegten Studie signifikant mehr Katzen mit chronischer Gingivostomatitis eine Hypergammaglobulinämie ($p < 0,001$). Weiterhin zeigten in der hier vorliegenden Studie Tiere mit chronischer Gingivostomatitis signifikant häufiger Azotämie als die Kontrollgruppe ($p = 0,016$). Azotämie führt häufig zu Ulzera in der Maulhöhle. Bei Urämie kommt es durch Urease-produzierende Bakterien zur Degradierung von Harnstoff zu Ammoniak, welcher zusammen mit ebenfalls vorhandener Dehydratation und Ischämie zu Reizungen der Maulschleimhaut führt (POLZIN et al., 2005). Katzen mit offensichtlichem Zahnstein, Zahnerkrankungen und Fremdkörper-Granulomen wurden nicht in die Studie aufgenommen, um die Beteiligung dieser nicht-infektiösen Faktoren auszuschließen.

In der vorliegenden Studie wurde kein Zusammenhang zwischen möglichen Einflussfaktoren wie Geschlecht, Rasse, umgebungsbedingte Faktoren oder Impfstatus und chronischer Gingivostomatitis oder einer FCV-Infektion nachgewiesen. Einige Studien befassten sich mit möglichen Einflussfaktoren einer FCV-Infektion (WARDLEY et al. 1974; BINNS et al., 2000; HELPS et al.,

2005). HELPS und Mitarbeiter (2005) und WARDLEY und Mitarbeiter (1974) fanden eine höhere Prävalenz von FCV bei den Katzen, die auf Katzensausstellungen gingen oder in Mehrkatzenhaushalten lebten. In diesen zwei Studien wurden Katzen mit und ohne Katzenschnupfensymptomatik untersucht. Die vorliegende Studie beinhaltet Katzen mit chronischer Gingivostomatitis. Erstaunlicherweise scheinen Katzen, die in Mehrkatzenhaushalten leben eher Katzenschnupfen als Gingivostomatitis zu entwickeln. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eher nicht-infektiöse Ursachen an der Pathogenese der chronischen Gingivostomatitis beteiligt sind. Auch ein individueller (z. B. genetischer) Einfluss könnte zur Entwicklung von chronischer Gingivostomatitis infolge einer FCV-Infektion führen. COUTTS und Mitarbeiter (1994) fanden bei Rassenkatzen signifikant häufiger eine FCV-Infektion als bei Hauskatzen. Dabei war die Prävalenz von FCV unter den Langhaar-Rassen am höchsten. In der vorliegenden Studie wurden vor allem Europäische Hauskatzen oder Mischlingskatzen untersucht. Die geringe Anzahl an untersuchten Rassekatzen könnte möglicherweise dafür verantwortlich sein, dass kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden wurde. Es ist bekannt, dass Impfstoffe Katzen zwar vor FCV-assoziierten Erkrankungen schützen, aber eine Infektion oder die Entwicklung von Trägertieren nicht verhindern (GASKELL et al., 1982a). Die meisten Impfstoffe beinhalten Stämme von FCV F9 oder FCV 255. Im Gegensatz dazu ist ein neuer Impfstoff auf dem europäischen Markt erhältlich, welcher zwei neue FCV-Stämme (FCV 431 and FCV G1) beinhaltet (POULET et al., 2005). Dieser Impfstoff war jedoch noch nicht auf dem Markt, als die meisten Katzen der hier vorliegenden Studie geimpft wurden. Möglicherweise führte der Einsatz einer begrenzten Anzahl an Stämmen in älteren Impfstoffen zu antigenetisch variablen Feldimpfstämmen, die unterschiedlich zu den Impfstämmen sind und vor denen die älteren Impfstoffe nicht mehr schützen können. In der vorliegenden Studie wurde FCV in geimpften und ungeimpften Katzen nachgewiesen und es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und den Kontrolltieren oder zwischen FCV-positiven und FCV-negativen Katzen festgestellt. Demzufolge scheinen die bisher erhältlichen Impfstoffe vor der Entwicklung chronischer Gingivostomatitis nicht zu schützen.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen den Schluss zu, dass die chronische Gingivostomatitis der Katze mit FCV-Infektionen assoziiert ist, während

Infektionen mit den anderen untersuchten Erregern in Deutschland eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen. Hinweise auf eine immunologische Ursache chronischer Gingivostomatitis bei Katzen gibt die in der vorliegenden Studie festgestellten Hypergammaglobulinämie. Auch ein Zusammenhang zwischen Azotämie und chronischer Gingivostomatitis wurde gezeigt. Der Einfluss weiterer, nicht-infektiöser Ursachen auf die Entstehung chronischer Gingivostomatitis wurde in der hier vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Ein Zusammenhang zwischen möglichen Einflussfaktoren wie Geschlecht, Rasse oder umgebungsbedingte Faktoren und chronischer Gingivostomatitis wurde in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen. Des Weiteren wurde kein Zusammenhang zwischen dem Impfstatus der untersuchten Tiere und dem Auftreten chronischer Gingivostomatitis oder einer FCV-Infektion festgestellt.

V. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz von FCV, FHV, FeLV, FIV und *B. henselae* bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und bei gesunden Kontrolltieren zu bestimmen, um einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen Infektionserregern und chronischer Gingivostomatitis bei Katzen beurteilen zu können. Zudem wurden zusätzliche Faktoren, wie zum Beispiel umgebungsbedingte Einflüsse, welche einen möglichen Zusammenhang mit chronischer Gingivostomatitis haben könnten, untersucht.

Bei 52 Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und 50 altersgematchten gesunden Kontrolltieren wurde die Prävalenz von FCV, FHV (PCR aus Maulhöhlentupfern) und *B. henselae* (PCR aus Maulhöhlentupfern und Blut) bestimmt. Zudem wurden im Blut Antikörper gegen FCV, *Bartonella henselae* und FIV sowie FeLV-Antigen untersucht. Mögliche Einflussfaktoren wurden mittels Fragebogen erfasst.

FCV wurde signifikant häufiger bei Katzen mit chronischer Gingivostomatitis nachgewiesen als bei den gesunden Kontrolltieren ($p < 0,001$). Bei 53,8 % der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und nur bei 14,0 % der gesunden Kontrolltiere wurde FCV gefunden. Auch Antikörper gegen FCV waren statistisch signifikant häufiger bei den Katzen mit Gingivostomatitis vorhanden ($p = 0,023$). So konnten bei 78,8 % der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und bei 58,0 % der gesunden Kontrollkatzen FCV-Antikörper nachgewiesen werden. Die FHV-Prävalenz bei den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis lag bei 13,5 %, die von FIV-Antikörpern bei 5,8 %, von FeLV-Antigen bei 9,6 %, für den Nachweis von *B. henselae* im Blut mittels PCR bei 17,3 %, für *B. henselae* in der Maulhöhle mittels PCR bei 19,2 % und für *B.-henselae*-Antikörper bei 9,6 %. In der gesunden Kontrollgruppe wurden bei 6,0 % der Katzen FHV, bei keiner der Katzen FIV-Antikörper oder FeLV-Antigen, bei 8,0 % der Katzen *B. henselae* im Blut, bei 12,0 % der Katzen *B. henselae* in Maulhöhlentupfern und bei 10,0 % *B.-henselae*-Antikörper nachgewiesen. Für keinen dieser Erreger wurde ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz bei den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und den Kontrolltieren gefunden.

Bei den an Gingivostomatitis erkrankten Katzen waren signifikant häufiger eine Neutrophilie, eine Linksverschiebung ($p < 0,001$), eine Azotämie ($p = 0,016$), eine

Hypergammaglobulinämie ($p < 0,001$) und vergrößerte Mandibularlymphknoten ($p < 0,001$) vorhanden. Für alle anderen klinischen Parameter und Laborparameter wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und den Kontrolltieren festgestellt. Tiere mit vorberichtlichem Katzenschnupfen zeigten signifikant häufiger chronische Gingivostomatitis ($p = 0,001$). Andere Einflussfaktoren, wie Geschlecht, Rasse oder umgebungsbedingte Faktoren, wurden nicht signifikant häufiger bei den an Gingivostomatitis erkrankten Katzen nachgewiesen. Es wurde auch kein signifikanter Unterschied bezüglich des Impfstatus der Katzen mit chronischer Gingivostomatitis und der gesunden Kontrollkatzen festgestellt.

Eine Neutrophilie, eine Linksverschiebung ($p = 0,011$), eine Hypergammaglobulinämie ($p = 0,001$) und vergrößerte Mandibularlymphknoten ($p = 0,001$) wurden ebenfalls signifikant häufiger bei den FCV-positiven als bei den FCV-negativen Katzen nachgewiesen. Ein Zusammenhang zwischen Einflussfaktoren, wie Geschlecht, Rasse, oder umgebungsbedingte Faktoren und einer FCV-Infektion wurde in der vorliegenden Studie nicht festgestellt und es wurde auch kein signifikanter Unterschied bezüglich des Impfstatus der FCV-positiven und FCV-negativen Katzen nachgewiesen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die chronische Gingivostomatitis der Katze mit FCV-Infektionen assoziiert ist, während Infektionen mit den anderen untersuchten Erregern in Deutschland eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen. Katzen mit chronischer Gingivostomatitis haben signifikant häufiger eine Neutrophilie mit oder ohne Linksverschiebung, Azotämie, Hypergammaglobulinämie und vergrößerten Mandibularlymphknoten. Auch ein Zusammenhang zwischen vorberichtlichem Katzenschnupfen und späterer chronischer Gingivostomatitis wurde gefunden. Die in der vorliegenden Studie untersuchten zusätzlichen Faktoren, wie Geschlecht, Rasse oder umgebungsbedingte Faktoren scheinen keinen Einfluss auf die Entstehung chronischer Gingivostomatitis zu haben. Auch ein Zusammenhang zwischen dem Impfstatus der Katzen und dem Vorhandensein chronischer Gingivostomatitis wurde nicht nachgewiesen.

VI. Summary

The aim of this study was to determine the prevalence of feline calicivirus (FCV), feline immunodeficiency virus (FIV), feline leukemia virus (FeLV), feline herpesvirus (FHV), and *Bartonella henselae* (*B. henselae*) in cats with chronic gingivostomatitis and in healthy, age-matched control cats. In addition, other factors, e. g., environmental conditions, were investigated.

In 52 cats with chronic gingivostomatitis and 50 healthy age-matched control cats, the presence of FCV ribonucleic acid (RNA), and FHV deoxyribonucleic acid (DNA) (using polymerase chain reaction [PCR] from oropharyngeal swabs), and *B. henselae* DNA (using PCR from oropharyngeal swabs and blood), as well as FeLV antigen (in serum), and antibodies against FCV, *B. henselae*, and FIV (in serum) were examined.

FCV was significantly more common in cats with chronic gingivostomatitis than in healthy control cats ($p < 0.001$). Of the cats with with chronic gingivostomatitis, 53.8% were FCV-positive by PCR compared to 14.0% of controls. Furthermore, a significant difference was found in the prevalence of antibodies to FCV between the cats with chronic gingivostomatitis (78.8%, $p = 0.023$) and controls (58.0%). In cats with chronic gingivostomatitis and in healthy controls the prevalence of FHV was 13.5% and 6.0%, of FIV antibodies 5.8% and 0%, of FeLV antigen 9.6% and 0%, of *B. henselae* in blood by PCR 17.3% and 8.0%, of *B. henselae* in oropharyngeal swabs by PCR 19.2% and 12.0%, and of *B. henselae* antibodies 9.6% and 10.0%. None of the pathogens was significantly more common in cats with chronic gingivostomatitis compared to healthy control cats.

Furthermore, neutrophilia with and without a left shift ($p < 0.001$), azotaemia ($p = 0.016$), hyperglobulinaemia ($p < 0.001$), and enlarged mandibular lymph nodes ($p < 0.001$) were significantly more common in cats with chronic gingivostomatitis than in controls. Cats with a history of feline upper respiratory tract disease (FURTD) showed significantly more often chronic gingivostomatitis ($p = 0.001$). There were no significant differences in age, sex, breed, vaccination history, or environmental conditions between cats with chronic gingivostomatitis and controls. Neutrophilia with and without a left shift ($p = 0.011$), hyperglobulinaemia ($p = 0.001$), and enlarged mandibular lymph nodes

($p = 0.001$) were also significantly more common in FCV-positive cats than in FCV-negative cats. There were no significant differences in age, sex, breed, vaccination history, or environmental conditions between the FCV-positive and FCV-negative cats.

In conclusion, an association of FCV with chronic gingivostomatitis was found in this study. This study was unable to demonstrate a link between the other infectious agents investigated and chronic gingivostomatitis in cats. Neutrophilia with and without a left shift, azotaemia, hyperglobulinaemia, and enlarged mandibular lymph nodes were found more commonly in cats with chronic gingivostomatitis. Furthermore, a link between a history of FURTD and chronic gingivostomatitis was demonstrated, but no influence of environment, sex, breed, or vaccination status on the occurrence of chronic gingivostomatitis or FCV infection in cats was found in this study.

VII. Literaturverzeichnis

Anderson LJ, Jarrett WF, Jarrett O, Laird HM. Feline leukemia-virus infection of kittens: mortality associated with atrophy of the thymus and lymphoid depletion. *J Natl Cancer Inst.* 1971;47:807-17.

Barlough JE, Ackley CD, George JW, Levy N, Acevedo R, Moore PF, Rideout BA, Cooper MD, Pedersen NC. Acquired immune dysfunction in cats with experimentally induced feline immunodeficiency virus infection: comparison of short-term and long-term infections. *J Acquir Immune Defic Synd.* 1991;4:219-27.

Barrett R, Post J, Schultz R. Chronic relapsing stomatitis in a cat associated with feline leukemia virus infection. *Feline Pract.* 1975;5:34-8.

Binns SH, Dawson S, Speakman AJ, Cuevas LE, Hart CA, Gaskell CJ, Morgan KL, Gaskell RM. A study of feline upper respiratory tract disease with reference to prevalence and risk factors for infection with feline calicivirus and feline herpesvirus. *J Feline Med Surg.* 2000;2:123-33.

Birtles RJ, Harrison TG, Saunders NA, Molyneux DH. Proposals to unify the genera *Grahamella* and *Bartonella*, with descriptions of *Bartonella talpae* comb. nov., *Bartonella peromysci* comb. nov., and three new species, *Bartonella grahamii* sp. nov., *Bartonella taylorii* sp. nov., and *Bartonella doshiae* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol.* 1995;45:1-8.

Birtles RJ, Laycock G, Kenny MJ, Shaw SE, Day MJ. Prevalence of *Bartonella* species causing bacteraemia in domesticated and companion animals in the United Kingdom. *Vet Rec.* 2002;151:225-9.

Boulouis HJ, Chang CC, Henn JB, Kasten RW, Chomel BB. Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. *Vet Res.* 2005;36:383-410.

Bradley RL, Sponenberg DP, Martin RA. Oral neoplasia in 15 dogs and four cats. *Semin Vet Med Surg.* 1986;1:33-42.

Breitschwerdt EB, Kordick DL. Bartonella infection in animals: carriership, reservoir potential, pathogenicity, and zoonotic potential for human infection. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:428-38.

Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, Steigerwalt AG. Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella vinsonii* comb. nov., *Bartonella henselae* comb. nov., and *Bartonella elizabethae* comb. nov., and to remove the family *Bartonellaceae* from the order *Rickettsiales*. *Int J Syst Bacteriol.* 1993;43:777-86.

Brown NO, Hurvitz AI. A mucocutaneous disease in a cat resembling human pemphigus. *J Am Anim Assoc.* 1979;15:25-28.

Brunner D, Pedersen NC. Infection of peritoneal macrophages in vitro and in vivo with feline immunodeficiency virus. *J Virol.* 1989;63:5483-8.

Burgesser KM, Hotaling S, Schiebel A, Ashbaugh SE, Roberts SM, Collins JK. Comparison of PCR, virus isolation, and indirect fluorescent antibody staining in the detection of naturally occurring feline herpesvirus infections. *J Vet Diagn Invest.* 1999;11:122-6.

Chang CC, Chomel BB, Kasten RW, Romano V, Tietze N. Molecular evidence of *Bartonella* spp. in questing adult *Ixodes pacificus* ticks in California. *J Clin Microbiol.* 2001;39:1221-6.

Chang CC, Hayashidani H, Pusterla N, Kasten RW, Madigan JE, Chomel BB. Investigation of Bartonella infection in ixodid ticks from California. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2002;25:229-36.

Childs JE, Olson JG, Wolf A, Cohen N, Fakile Y, Rooney JA, Bacellar F,

Regnery RL. Prevalence of antibodies to *Rochalimaea* species (cat-scratch disease agent) in cats. *Vet Rec.* 1995;136:519-20.

Chomel BB, Abbott RC, Kasten RW, Floyd-Hawkins KA, Kass PH, Glaser CA, Pedersen NC, Koehler JE. *Bartonella henselae* prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. *J Clin Microbiol.* 1995;33:2445-50.

Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins K, Chi B, Yamamoto K, Roberts-Wilson J, Gurfield AN, Abbott RC, Pedersen NC, Koehler JE. Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. *J Clin Microbiol.* 1996;34:1952-6.

Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Cat scratch disease and other zoonotic *Bartonella* infections. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;224:1270-9.

Chung CY, Kasten RW, Paff SM, Van Horn BA, Vayssier-Taussat M, Boulouis HJ, Chomel BB. *Bartonella* spp. DNA associated with biting flies from California. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1311-3.

Cotter SM, Hardy WD, Jr., Essex M. Association of feline leukemia virus with lymphosarcoma and other disorders in the cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1975;166:449-54.

Coutts AJ, Dawson S, Willoughby K, Gaskell RM. Isolation of feline respiratory viruses from clinically healthy cats at UK cat shows. *Vet Rec.* 1994;135:555-6.

Crandell RA, Maurer FD. Isolation of a feline virus associated with intranuclear inclusion bodies. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1958;97:487-90.

Dawson S, Smyth NR, Bennett M, Gaskell RM, McCracken CM, Brown A, Gaskell CJ. Effect of primary-stage feline immunodeficiency virus infection on subsequent feline calicivirus vaccination and challenge in cats. *Aids.*

1991;5:747-50.

Dawson S, Bennett D, Carter SD, Bennett M, Meanger J, Turner PC, Carter MJ, Milton I, Gaskell RM. Acute arthritis of cats associated with feline calicivirus infection. *Res Vet Sci.* 1994;56:133-43.

Dick CP, Johnson RP, Yamashiro S. Sites of persistence of feline calicivirus. *Res Vet Sci.* 1989;47:367-73.

Diehl K, Rosychuk RA. Feline gingivitis-stomatitis-pharyngitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1993;23:139-53.

Diehl LJ, Mathiason-Dubard CK, O'Neil LL, Obert LA, Hoover EA. Induction of accelerated feline immunodeficiency virus disease by acute-phase virus passage. *J Virol.* 1995;69:6149-57.

Dolan MJ, Wong MT, Regnery RL, Jorgensen JH, Garcia M, Peters J, Drehner D. Syndrome of *Rochalimaea henselae* adenitis suggesting cat scratch disease. *Ann Intern Med.* 1993;118:331-6.

Dow SW, Poss ML, Hoover EA. Feline immunodeficiency virus: a neurotropic lentivirus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1990;3:658-68.

Dowers K, Lappin M. The association of *Bartonella* spp. infection with chronic stomatitis in cats, (Abstract). *J Vet Intern Med.* 2005;19:471.

Dowers KL, Hawley JR, Brewer MM, Morris AK, Radecki SV, Lappin MR. Association of *Bartonella* species, feline calicivirus, and feline herpesvirus 1 infection with gingivostomatitis in cats. *J Feline Med Surg.* 2009;12:314-21.

Fastier LB. A new feline virus isolated in tissue culture. *Am J Vet Res.* 1957;18:382-9.

Foil L, Andress E, Freeland RL, Roy AF, Rutledge R, Triche PC, O'Reilly KL. Experimental infection of domestic cats with *Bartonella henselae* by inoculation of *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae) feces. *J Med Entomol.* 1998;35:625-8.

Foley J, Hurley K, Pesavento PA, Poland A, Pedersen NC. Virulent systemic feline calicivirus infection: local cytokine modulation and contribution of viral mutants. *J Feline Med Surg.* 2006;8:55-61.

Francis DP, Essex M, Hardy WD, Jr. Excretion of feline leukaemia virus by naturally infected pet cats. *Nature.* 1977;269:252-4.

Frost P, Williams CA. Feline dental disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1986;16:851-73.

Gaskell RM, Povey RC. Experimental induction of feline viral rhinotracheitis virus re-excretion in FVR-recovered cats. *Vet Rec.* 1977;100:128-33.

Gaskell CJ, Gaskell RM, Dennis PE, Wooldridge M. Efficacy of an inactivated feline calicivirus (FCV) vaccine against challenge with United Kingdom field strains and its interaction with the FCV carrier state. *Res Vet Sci.* 1982a;32:23-6

Gaskell RM, Povey RC. Transmission of feline viral rhinotracheitis. *Vet Rec.* 1982b;111:359-62.

Gaskell RM, Dennis PE, Goddard LE, Cocker FM, Wills JM. Isolation of felid herpesvirus I from the trigeminal ganglia of latently infected cats. *J Gen Virol.* 1985;66:391-4.

Glaus T, Hofmann-Lehmann R, Greene C, Glaus B, Wolfensberger C, Lutz H. Seroprevalence of *Bartonella henselae* infection and correlation with disease status in cats in Switzerland. *J Clin Microbiol.* 1997;35:2883-5.

Gleich SE, Krieger S, Hartmann K. Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany. *J Feline Med Surg.* 2009;11:985-92.

Green KY, Ando T, Balayan MS, Berke T, Clarke IN, Estes MK, Matson DO, Nakata S, Neill JD, Studdert MJ, Thiel HJ. Taxonomy of the caliciviruses. *J Infect Dis.* 2000;181:322-30.

Guptill L, Slater L, Wu CC, Lin TL, Glickman LT, Welch DF, HogenEsch H. Experimental infection of young specific pathogen-free cats with *Bartonella henselae*. *J Infect Dis.* 1997;176:206-16.

Guptill L, Slater LN, Wu CC, Lin TL, Glickman LT, Welch DF, Tobolski J, HogenEsch H. Evidence of reproductive failure and lack of perinatal transmission of *Bartonella henselae* in experimentally infected cats. *Vet Immunol Immunopathol.* 1998;65:177-89.

Guptill L, Wu CC, Glickman L, Turek J, Slater L, HogenEsch H. Extracellular *Bartonella henselae* and artifactual intraerythrocytic pseudoinclusions in experimentally infected cats. *Vet Microbiol.* 2000;76:283-90.

Hadfield TL, Warren R, Kass M, Brun E, Levy C. Endocarditis caused by *Rochalimaea henselae*. *Hum Pathol.* 1993;24:1140-1.

Harbour DA, Howard PE, Gaskell RM. Isolation of feline calicivirus and feline herpesvirus from domestic cats 1980 to 1989. *Vet Rec.* 1991;128:77-80.

Hardy WD Jr., Old LJ, Hess PW, Essex M, Cotter S. Horizontal transmission of feline leukaemia virus. *Nature.* 1973;244:266-9.

Hardy WD Jr. Immunopathology induced by the feline leukemia virus. *Springer Semin Immunopathol.* 1982;5:75-106.

Hargis AM, Ginn PE. Feline herpesvirus 1-associated facial and nasal dermatitis and stomatitis in domestic cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1999;29:1281-90.

Harley R, Helps CR, Harbour DA, Gruffydd-Jones TJ, Day MJ. Cytokine mRNA expression in lesions in cats with chronic gingivostomatitis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999;6:471-8.

Harley R, Gruffydd-Jones TJ, Day MJ. Salivary and serum immunoglobulin levels in cats with chronic gingivostomatitis. *Vet Rec.* 2003;152:125-9.

Hartmann K, Hinze K. Epidemiology and clinical aspects of FIV infection in Bavaria. *Tierarztl Prax.* 1991;19:545-51.

Hartmann K, Kraft W. Retrovirus infections of the cat: feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV). A review from the clinical viewpoint. *Tierarztl Prax.* 1993;21:541-57.

Hartmann K. Feline Leukemia Virus Infection. In: *Infectious Disease of the Dog and Cat*, 3rd ed. Greene CE, ed. Philadelphia: WB Saunders 2006;105-131.

Hartmann K, Griessmayr P, Schulz B, Greene CE, Vidyashankar AN, Jarrett O, Egberink HF. Quality of different in-clinic test systems for feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection. *J Feline Med Surg.* 2007;9:439-45.

Harvey CE. Oral inflammatory diseases in cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1991;27:585-91.

Healey KA, Dawson S, Burrow R, Cripps P, Gaskell CJ, Hart CA, Pinchbeck GL, Radford AD, Gaskell RM. Prevalence of feline chronic gingivo-stomatitis in first opinion veterinary practice. *J Feline Med Surg.* 2007;9:373-81.

Healy CM, Carvalho D, Pearson JD, Thornhill MH. Raised anti-endothelial cell autoantibodies (AECA), but not anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA), in recurrent oral ulceration: modulation of AECA binding by tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interferon-gamma (IFN-gamma). *Clin Exp Immunol.* 1996;106:523-8.

Helps CR, Lait P, Damhuis A, Bjornehammar U, Bolta D, Brovida C, Chabanne L, Egberink H, Ferrand G, Fontbonne A, Pennisi MG, Gruffydd-Jones T, Gunn-Moore D, Hartmann K, Lutz H, Malandain E, Mostl K, Stengel C, Harbour DA, Graat EA. Factors associated with upper respiratory tract disease caused by feline herpesvirus, feline calicivirus, *Chlamydomydia felis* and *Bordetella bronchiseptica* in cats: experience from 218 European catteries. *Vet Rec.* 2005;156:669-73.

Hennett P. Chronic gingivo-stomatitis in cats: longterm follow-up of 30 cases treated by dental extractions. *J Vet Dent.* 1997;14:15-21

Hoover EA, Olsen RG, Hardy WD, Jr., Schaller JP, Mathes LE. Feline leukemia virus infection: age-related variation in response of cats to experimental infection. *J Natl Cancer Inst.* 1976;57:365-9.

Hoover EA, Olsen RG, Mathes LE, Schaller JP. Relationship between feline leukemia virus antigen expression and viral infectivity in blood, bone marrow, and saliva of cats. *Cancer Res.* 1977;37:3707-10.

Hopper CD, Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Crispin SM, Muir P, Harbour DA, Stokes CR. Clinical and laboratory findings in cats infected with feline immunodeficiency virus. *Vet Rec.* 1989;125:341-6.

Hosie MJ, Robertson C, Jarrett O. Prevalence of feline leukaemia virus and antibodies to feline immunodeficiency virus in cats in the United Kingdom. *Vet Rec.* 1989;125:293-7.

Hosie MJ, Addie D, Belak S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG,

Radford AD, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. Feline immunodeficiency. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* 2009;11:575-84.

Hurley KF, Sykes JE. Update on feline calicivirus: new trends. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003;33:759-72.

Ishida T, Washizu T, Toriyabe K, Motoyoshi S, Tomoda I, Pedersen NC. Feline immunodeficiency virus infection in cats of Japan. *J Am Vet Med Assoc.* 1989;194:221-5.

Jarrett WF, Crawford EM, Martin WB, Davie F. A virus-like particle associated with leukemia (lymphosarcoma). *Nature.* 1964;202:567-9.

Johnessee J, Hurvitz A. Feline plasma cell gingivitis-pharyngitis. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1983;19:179-81.

Kawaguchi Y, Miyazawa T, Tohya Y, Takahashi E, Mikami T. Quantification of feline immunodeficiency virus in a newly established feline T-lymphoblastoid cell line (MYA-1 cells). *Arch Virol.* 1990;111:269-73.

Knowles JO, Gaskell RM, Gaskell CJ, Harvey CE, Lutz H. Prevalence of feline calicivirus, feline leukaemia virus and antibodies to FIV in cats with chronic stomatitis. *Vet Rec.* 1989;124:336-8.

Knowles JO, McArdle F, Dawson S, Carter SD, Gaskell CJ, Gaskell RM. Studies on the role of feline calicivirus in chronic stomatitis in cats. *Vet Microbiol.* 1991;27:205-19.

Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, LeBoit PE, Tappero JW. Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N Engl J Med.* 1992;327:1625-31.

Kordick DL, Breitschwerdt EB. Intraerythrocytic presence of *Bartonella*

henselae. J Clin Microbiol. 1995;33:1655-6.

Kordick DL, Brown TT, Shin K, Breitschwerdt EB. Clinical and pathologic evaluation of chronic *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. J Clin Microbiol. 1999;37:1536-47.

Kreutz LC, Johnson RP, Seal BS. Phenotypic and genotypic variation of feline calicivirus during persistent infection of cats. Vet Microbiol. 1998;59:229-36.

Lappin MR, Black JC. *Bartonella* spp infection as a possible cause of uveitis in a cat. J Am Vet Med Assoc. 1999;214:1205-7.

Lappin MR, Kordick DL, Breitschwerdt EB. *Bartonella* spp antibodies and DNA in aqueous humour of cats. J Feline Med Surg. 2000;2:61-8.

Lommer MJ, Verstraete FJ. Concurrent oral shedding of feline calicivirus and feline herpesvirus 1 in cats with chronic gingivostomatitis. Oral Microbiol Immunol. 2003;18:131-4.

Love DN, Johnson JL, Moore LV. Bacteroides species from the oral cavity and oral-associated diseases of cats. Vet Microbiol. 1989;19:275-81.

Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, Kolar LM, Klausner JS. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. J Am Vet Med Assoc. 1999;214:1336-41.

MacDonald JM. Gingivostomatitis. Vet Clin North Am. 1983;13:415-436.

Margolis B, Kuzu I, Herrmann M, Raible MD, Hsi E, Alkan S. Rapid polymerase chain reaction-based confirmation of cat scratch disease and *Bartonella henselae* infection. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:706-10.

Merchant SR, Taboada J. Systemic diseases with cutaneous manifestations. Vet

Clin North Am Small Anim Pract. 1995;25:945-59.

Miyazawa T, Furuya T, Itagaki S, Tohya Y, Takahashi E, Mikami T. Establishment of a feline T-lymphoblastoid cell line highly sensitive for replication of feline immunodeficiency virus. Arch Virol. 1989;108:131-5.

Pedersen NC, Ho EW, Brown ML, Yamamoto JK. Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. Science. 1987;235:790-3.

Pedersen NC, Yamamoto JK, Ishida T, Hansen H. Feline immunodeficiency virus infection. Vet Immunol Immunopathol. 1989;21:111-29.

Pedersen NC, Barlough JE. Clinical overview of feline immunodeficiency virus. J Am Vet Med Assoc. 1991a;199:1298-305.

Pedersen NC, Barlough JE. Systemic lupus erythematosus in the cat. Feline Pract. 1991b;19:5-13.

Pedersen NC. Inflammatory oral cavity diseases of the cat. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1992;22:1323-45.

Pedersen NC, Elliott JB, Glasgow A, Poland A, Keel K. An isolated epizootic of hemorrhagic-like fever in cats caused by a novel and highly virulent strain of feline calicivirus. Vet Microbiol. 2000;73:281-300.

Perryman LE, Hoover EA, Yohn DS. Immunologic reactivity of the cat: immunosuppression in experimental feline leukemia. J Natl Cancer Inst. 1972;49:1357-65.

Polzin DJ, Osborne C, Ross S. Chronic kidney disease. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6th ed. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Philadelphia: WB Saunders 2005;1756-85.

Poulet H, Brunet S, Soulier M, Leroy V, Goutebroze S, Chappuis G. Comparison between acute oral/respiratory and chronic stomatitis/gingivitis isolates of feline calicivirus: pathogenicity, antigenic profile and cross-neutralisation studies. Arch Virol. 2000;145:243-61.

Poulet H, Brunet S, Leroy V, Chappuis G. Immunisation with a combination of two complementary feline calicivirus strains induces a broad cross-protection against heterologous challenges. Vet Microbiol. 2005;106:17-31.

Quimby JM, Elston T, Hawley J, Brewer M, Miller A, Lappin MR. Evaluation of the association of Bartonella species, feline herpesvirus 1, feline calicivirus, feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus with chronic feline gingivostomatitis. J Feline Med Surg. 2008;10:66-72.

Radford AD, Turner PC, Bennett M, McArdle F, Dawson S, Glenn MA, Williams RA, Gaskell RM. Quasispecies evolution of a hypervariable region of the feline calicivirus capsid gene in cell culture and in persistently infected cats. J Gen Virol. 1998;79:1-10.

Regnery RL, Anderson BE, Clarridge JE, 3rd, Rodriguez-Barradas MC, Jones DC, Carr JH. Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. henselae* sp. nov., isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. J Clin Microbiol. 1992;30:265-74.

Reinacher M. Diseases associated with spontaneous feline leukemia virus (FeLV) infection in cats. Vet Immunol Immunopathol. 1989;21:85-95.

Reinacher M, Wittmer G, Koberstein H, Failing K. The significance of FeLV infection for diseases in necropsied cats. Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 1995;108:58-60.

Reubel GH, George JW, Barlough JE, Higgins J, Grant CK, Pedersen NC. Interaction of acute feline herpesvirus-1 and chronic feline immunodeficiency virus infections in experimentally infected specific pathogen free cats. Vet

Immunol Immunopathol. 1992a;35:95-119.

Reubel GH, Hoffmann DE, Pedersen NC. Acute and chronic faucitis of domestic cats. A feline calicivirus-induced disease. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1992b;22:1347-60.

Reubel GH, Ramos RA, Hickman MA, Rimstad E, Hoffmann DE, Pedersen NC. Detection of active and latent feline herpesvirus 1 infections using the polymerase chain reaction. Arch Virol. 1993;132:409-20.

Reubel GH, George JW, Higgins J, Pedersen NC. Effect of chronic feline immunodeficiency virus infection on experimental feline calicivirus-induced disease. Vet Microbiol. 1994;39:335-51.

Rojko JL, Hoover EA, Mathes LE, Olsen RG, Schaller JP. Pathogenesis of experimental feline leukemia virus infection. J Nat Cancer Inst. 1979;63:759-68.

Rojko JL, Olsen RG. The immunobiology of the feline leukemia virus. Vet Immunol Immunopathol. 1984;6:107-65.

Roy AF, Corstvet RE, Tapp RA, O'Reilly KL, Cox HU. Evaluation and use of a nested polymerase chain reaction assay in cats experimentally infected with *Bartonella henselae* genotype I and *Bartonella henselae* genotype II. J Vet Diagn Invest. 2001;13:312-22.

Schorr-Evans EM, Poland A, Johnson WE, Pedersen NC. An epizootic of highly virulent feline calicivirus disease in a hospital setting in New England. J Feline Med Surg. 2003;5:217-26.

Schwartzman WA. Infections due to *Rochalimaea*: the expanding clinical spectrum. Clin Infect Dis. 1992;15:893-900.

Seubert A, Schulein R, Dehio C. Bacterial persistence within erythrocytes: a

unique pathogenic strategy of *Bartonella* spp. *Int J Med Microbiol.* 2002;291:555-60.

Sims TJ, Moncla BJ, Page RC. Serum antibody response to antigens of oral gram-negative bacteria by cats with plasma cell gingivitis-pharyngitis. *J Dent Res.* 1990;69:877-82.

Stewart H, Willett BJ, Hosie MJ. Genetic and antigenic characterisation of gingivitis-associated feline calicivirus strains, (Abstract). 9th International Feline Retrovirus Research Symposium, Vienna, August 24th - 27th. 2008:60.

Stiles J, McDermott M, Bigsby D, Willis M, Martin C, Roberts W, Greene, C. Use of nested polymerase chain reaction to identify feline herpesvirus in ocular tissue from clinically normal cats and cats with corneal sequestra or conjunctivitis. *Am J Vet Res.* 1997;58:338-42.

Swenson CL, Kociba GJ, Arnold P. Chronic idiopathic neutropenia in a cat. *J Vet Intern Med.* 1988;2:100-102.

Sykes JE, Browning GF, Anderson G, Studdert VP, Smith HV. Differential sensitivity of culture and the polymerase chain reaction for detection of feline herpesvirus 1 in vaccinated and unvaccinated cats. *Arch Virol.* 1997;142:65-74.

Sykes JE, Studdert VP, Browning GF. Detection and strain differentiation of feline calicivirus in conjunctival swabs by RT-PCR of the hypervariable region of the capsid protein gene. *Arch Virol.* 1998;143:1321-34.

Sykes JE. Feline upper respiratory tract pathogens: Herpesvirus-1 and Calicivirus. *Compend Contin Educ Pract.* 2001;23:166-75.

Tenorio AP, Franti CE, Madewell BR, Pedersen NC. Chronic oral infections of cats and their relationship to persistent oral carriage of feline calici-, immunodeficiency, or leukemia viruses. *Vet Immunol Immunopathol.*

1991;29:1-14.

Thompson R, Wilcox G, Clark W, Jansen K. Association of calicivirus infection with chronic gingivitis and pharyngitis in cats. *J Small Anim Pract.* 1984;25:207-10.

Torten M, Franchini M, Barlough JE, George JW, Mozes E, Lutz H, Pedersen NC. Progressive immune dysfunction in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. *J Virol.* 1991;65:2225-30.

Truyen U, Geissler K, Hirschberger J. Tissue distribution of virus replication in cats experimentally infected with distinct feline calicivirus isolates. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 1999;112:355-8.

Ueno H, Muramatsu Y, Chomel BB, Hohdatsu T, Koyama H, Morita C. Seroepidemiological survey of *Bartonella (Rochalimaea) henselae* in domestic cats in Japan. *Microbiol Immunol.* 1995;39:339-41.

Ueno H, Hohdatsu T, Muramatsu Y, Koyama H, Morita C. Does coinfection of *Bartonella henselae* and FIV induce clinical disorders in cats? *Microbiol Immunol.* 1996;40:617-20.

Wardley RC, Gaskell RM, Povey RC. Feline respiratory viruses-their prevalence in clinically healthy cats. *J Small Anim Pract.* 1974;15:579-86.

Waters L, Hopper CD, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA. Chronic gingivitis in a colony of cats infected with feline immunodeficiency virus and feline calicivirus. *Vet Rec.* 1993;132:340-2.

Weigler BJ, Babineau CA, Sherry B, Nasisse MP. High sensitivity polymerase chain reaction assay for active and latent feline herpesvirus-1 infections in domestic cats. *Vet Rec.* 1997;140:335-8.

Welch DF, Pickett DA, Slater LN, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Rochalimaea henselae* sp. nov., a cause of septicemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. J Clin Microbiol. 1992;30:275-80.

White SD, Rosychuk RA, Janik TA, Denerolle P, Schultheiss P. Plasma cell stomatitis-pharyngitis in cats: 40 cases (1973-1991). J Am Vet Med Assoc. 1992;2009:1377-80.

Wilhelm S, Truyen U. Real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay to detect a broad range of feline calicivirus isolates. J Virol Methods. 2006;133:105-8.

Williams CA, Aller MS. Gingivitis/stomatitis in cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1992;22:1361-83.

Willoughby K, Bennett M, McCracken CM, Gaskell RM. Molecular phylogenetic analysis of felid herpesvirus 1. Vet Microbiol. 1999;69:93-7.

Yamamoto JK, Pedersen NC, Ho EW, Okuda T, Theilen GH. Feline immunodeficiency syndrome--a comparison between feline T-lymphotropic lentivirus and feline leukemia virus. Leukemia. 1988;2:204-15.

Yamamoto JK, Hansen H, Ho EW, Morishita TY, Okuda T, Sawa TR, Nakamura RM, Pedersen NC. Epidemiologic and clinical aspects of feline immunodeficiency virus infection in cats from the continental United States and Canada and possible mode of transmission. J Am Vet Med Assoc. 1989;194:213-20.

Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, Regnery RL, Plikaytis BD, Hadler JL, Cartter ML, Wenger JD. Cat scratch disease in Connecticut. Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. N Engl J Med. 1993;329:8-13.

VIII. DANKSAGUNG

Mein tiefer Dank gilt Frau Prof. Hartmann für die gute und freundliche Zusammenarbeit während der Verfassung dieser Arbeit und für die vielen wertvollen Anregungen und Verbesserungsvorschläge mit denen sie mir zur Seite stand.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Frau Dr. Sauter-Louis für die freundliche Unterstützung bei den vielen statistischen Fragestellungen und Berechnungen bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinen Mitdotorandinnen Julia Marschall und Bianca Stützer für ihre häufige Unterstützung.

Ebenso gilt mein besonderer Dank der Firma Merial für die finanzielle Unterstützung und Frau Dr. Rebel für die gute Betreuung der Doktorarbeit.

Besonders herzlich möchte ich mich auch bei meinem Freund Reno, meinen Schwestern und allen meinen Freunden für die aufmunternde und liebevolle Hilfe bedanken.

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern für Ihre liebevolle, ausdauernde und großzügige Unterstützung während der Zeit des Studiums und der Anfertigung der Doktorarbeit danken.