

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

Vorstand: Prof. Dr. Katrin Hartmann

Angefertigt unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. Andrea Fischer

**Untersuchung des Stellenwertes der
Messung spezifischer Antikörper im Liquor cerebrospinalis
für die Diagnose der ZNS-Manifestation der Felinen Infektiösen Peritonitis**

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

von
Irene Böttcher (geb. Haslbeck)
aus Altdorf

München 2004

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle
Referentin: Priv.-Doz. Dr. A. Fischer
Korreferentin: Univ.-Prof. Dr. K. Hartmann

Tag der Promotion: 23. Juli 2004

MEINER FAMILIE

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|----------|
| Einleitung | 1 |
| Literaturübersicht | 2 |
| 1 Feline Infektiöse Peritonitis | 2 |
| 1.1 Ätiologie | 2 |
| 1.1.1 Erreger..... | 2 |
| 1.1.2 Serotypen und Biotypen | 2 |
| 1.1.3 Übertragung..... | 4 |
| 1.1.4 Ausscheidung..... | 4 |
| 1.2 Pathogenese..... | 5 |
| 1.2.1 Infektionsverlauf..... | 5 |
| 1.2.2 Immunantwort..... | 6 |
| 1.2.3 Antikörperabhängige Steigerung | 6 |
| 1.2.4 Koinfektionen mit anderen Krankheitserregern..... | 7 |
| 1.3 Klinische Symptome | 8 |
| 1.3.1 Extraneurale Symptome | 8 |
| 1.3.2 Neurologische Symptome..... | 10 |
| 1.4 Pathologische und histopathologische Befunde | 13 |
| 1.4.1 Extraneurale Läsionen | 13 |
| 1.4.2 Makroskopische Befunde bei Manifestation im ZNS..... | 14 |
| 1.4.3 Histologische Befunde bei Manifestation im ZNS | 15 |
| 1.5 Diagnose..... | 17 |
| 1.5.1 Extraneurale Diagnostik..... | 17 |
| 1.5.1.1 Blutuntersuchungen..... | 17 |
| 1.5.1.2 Ergussdiagnostik | 18 |
| 1.5.1.3 Serologie..... | 18 |
| 1.5.1.4 Antigen-Antikörper-Komplexe | 19 |
| 1.5.1.5 Direkte Immunhistochemie | 19 |
| 1.5.1.6 Reverse Transkriptase Polymerase Kettenreaktion..... | 20 |
| 1.5.2 Neurologische Diagnostik | 21 |
| 1.5.2.1 Liquor cerebrospinalis..... | 21 |
| 1.5.2.2 Spezielle weiterführende Diagnostik..... | 22 |
| 1.6 Differentialdiagnosen zu FIP mit Beteiligung des ZNS..... | 23 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2 | Natürliche Barrieren im Zentralen Nervensystem..... | 25 |
| 2.1 | Blut-Hirn-Schranke..... | 25 |
| 2.2 | Blut-Liquor-Schranke | 27 |
| 2.3 | Liquor-Extrazellarraum-Schranke..... | 27 |
| 3 | Spezifische Antikörper im Liquor cerebrospinalis | 28 |
| 3.1 | Intrathekale Produktion | 28 |
| 3.2 | Qualitativer Nachweis | 30 |
| 3.3 | Quantitativer Nachweis | 30 |
| 3.4 | Interpretationsmöglichkeiten | 32 |
| 3.5 | Sensitivität und Spezifität..... | 32 |
| 3.6 | Anwendung in der Humanmedizin | 35 |
| 3.7 | Anwendung in der Tiermedizin, insbesondere bei der Katze..... | 36 |
| | Eigene Untersuchungen..... | 40 |
| 4 | Material und Methoden..... | 40 |
| 4.1 | Material | 40 |
| 4.1.1 | Tiere | 40 |
| 4.2 | Methoden..... | 43 |
| 4.2.1 | Klinische Allgemeinuntersuchung..... | 43 |
| 4.2.2 | Neurologische Untersuchung | 43 |
| 4.2.3 | Extraneurale Läsionen bei FIP | 43 |
| 4.2.4 | Neurale Läsionen bei FIP | 43 |
| 4.2.5 | Probengewinnung..... | 44 |
| 4.2.5.1 | Serum | 44 |
| 4.2.5.2 | Liquor cerebrospinalis..... | 44 |
| 4.2.6 | Laboruntersuchungen..... | 45 |
| 4.2.6.1 | Konventionelle Liquordiagnostik | 45 |
| 4.2.6.2 | Bestimmung von Antikörpern gegen Coronaviren | 46 |
| 4.2.6.3 | Referenzwerte | 46 |
| 4.2.7 | Datenerfassung | 47 |
| 4.2.8 | Statistische Auswertung | 47 |
| 5 | Ergebnisse | 49 |
| 5.1 | Alter | 49 |
| 5.2 | Geschlecht..... | 51 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 5.3 | Rasse..... | 52 |
| 5.4 | Extraneurale Läsionen bei FIP | 53 |
| 5.5 | Neurale Läsionen bei FIP | 55 |
| 5.6 | Neurologische Untersuchung..... | 56 |
| 5.7 | Untersuchung des Liquor cerebrospinalis..... | 57 |
| 5.7.1 | Zellzählung | 57 |
| 5.7.1.1 | Erythrozyten..... | 57 |
| 5.7.1.2 | Leukozyten | 58 |
| 5.7.2 | Pandyreaktion..... | 59 |
| 5.7.3 | Gesamtprotein | 60 |
| 5.7.4 | Einfluss der Erythrozytenzahlen auf andere Parameter..... | 62 |
| 5.8 | Bestimmung von Antikörpern gegen Coronaviren..... | 63 |
| 5.8.1 | Antikörper im Serum | 63 |
| 5.8.2 | Antikörper im Liquor..... | 64 |
| 5.8.3 | Zusammenhang zwischen Antikörpern im Liquor und Liquorbefunden | 67 |
| 5.8.4 | Zusammenhang zwischen Antikörpern im Liquor und Serum..... | 68 |
| 5.8.5 | Diagnostischer Wert der Antikörper im Liquor | 70 |
| 6 | Diskussion..... | 74 |
| 6.1 | Einteilung der Gruppen | 74 |
| 6.2 | Diagnosestellung | 75 |
| 6.3 | Nachweisverfahren | 76 |
| 6.4 | Signalement..... | 76 |
| 6.5 | Läsionen bei FIP..... | 78 |
| 6.6 | Neurologische Symptome | 79 |
| 6.7 | Liquorbefunde | 80 |
| 6.7.1 | Erythrozyten | 80 |
| 6.7.2 | Leukozyten | 81 |
| 6.7.3 | Proteinmessung..... | 81 |
| 6.8 | Antikörper-Bestimmung | 82 |
| 6.8.1 | Antikörper im Serum..... | 82 |
| 6.8.2 | Antikörper im Liquor..... | 83 |
| 6.8.2.1 | Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“ | 84 |
| 6.8.2.2 | Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“ | 90 |
| 6.8.2.3 | Gruppe 3: „Andere Krankheiten des ZNS als FIP“ | 92 |
| 6.8.2.4 | Gruppe 4: „Andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“ | 95 |

| | | |
|-----------------------------------|---|------------|
| 6.8.3 | Vergleich zur Studie von FOLEY und Mitarbeitern (1998)..... | 95 |
| 6.8.4 | Diagnostischer Wert der Antikörper im Liquor | 97 |
| 6.9 | Ausblick | 98 |
| Zusammenfassung | | 101 |
| Summary | | 103 |
| Abbildungsverzeichnis..... | | 105 |
| Tabellenverzeichnis..... | | 106 |
| Literaturverzeichnis..... | | 107 |
| Anhang | | 129 |
| Lebenslauf | | 134 |
| Danksagung | | 135 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|-------------|---|
| \bar{x} | Mittelwert |
| \tilde{x} | Median |
| ADE | Antibody Dependent Enhancement |
| BAER | Brainstem Auditory Evoked Responses |
| CCV | Canines Coronavirus |
| CMV | Cytomegalie Virus |
| Crfk cells | Crandell Feline Kidney Zellen |
| CT | Computer Tomographie |
| EBV | Epstein Barr Virus |
| EKH | Europäisch Kurzhaar |
| ELISA | Enzyme Linked Immunosorbent Assay |
| FCoV | Felines Coronavirus |
| FECV | Felines Enterales Coronavirus |
| FelV | Felines Leukämie Virus |
| FIP | Feline Infektiöse Peritonitis |
| FIPV | Felines Infektiöses Peritonitis Virus |
| FIV | Felines Immundefizienz Virus |
| FSME | Frühsommer Meningoenzephalitis |
| HCC | Hepatitis Contagiosa Canis |
| HCV 229E | Humanes Bronchitis Coronavirus Serotyp 229E |
| HSV | Herpes Simplex Virus |
| i.v. | Intravenös |
| IFA | Immunofluorescence Assay |
| Ig | Immunglobulin |
| max | Maximum |

| | |
|--------------|---|
| min | Minimum |
| mRNS | Messenger Ribonukleinsäure |
| MRT | Magnet Resonanz Tomographie |
| MRZ-Reaktion | Masern-, Röteln-, Zoster-Antikörper Reaktion |
| n | Anzahl |
| p | Signifikanzwert |
| PBS | Phosphate Buffered Saline |
| r | Korrelationskoeffizient |
| RM | Rückenmark |
| RNS | Ribonukleinsäure |
| RT-PCR | Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction |
| s | Standardabweichung |
| spp. | Spezies (Plural) |
| TGE | Transmissible Gastroenteritis |
| VZV | Varizella Zoster Virus |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

EINLEITUNG

Die Feline Infektiöse Peritonitis (FIP) wird für 18% aller ZNS-Erkrankungen der Katze verantwortlich gemacht (RAND et al., 1994a). Die meist unspezifischen Symptome erschweren die Diagnosestellung. Häufig ist eine ZNS-Beteiligung mit der trockenen Form der FIP vergesellschaftet (PEDERSEN, 1983; SHELL, 1997). Dadurch entfallen hilfreiche Untersuchungsmethoden wie der Antigennachweis in Makrophagen in der Ergussflüssigkeit, die Rivalta-Probe und der Antikörpernachweis gegen Coronaviren im Erguss, die ausschließlich bei der exsudativen Form durchgeführt werden können (HARTMANN et al., 2003). In manchen Fällen treten Läsionen auch ausschließlich im ZNS und nicht außerhalb auf (BARONI und HEINOLD, 1995). Serumantikörper oder der Nachweis viraler RNS durch PCR im Blut geben keinen Aufschluss, da nicht zwischen dem mutierten und dem nicht-mutierten Coronavirus unterschieden werden kann (BERRY, 2001).

Spezifische Liquorantikörper gegen Coronaviren wurden von FOLEY und Mitarbeitern (1998) in größerem Umfang bei der Katze untersucht. Seitdem wird in der Literatur immer wieder darauf verwiesen, dass der Nachweis von Liquorantikörpern gegen Coronaviren die Diagnose einer ZNS-Beteiligung von FIP bekräftigt (FOLEY und LEUTENEGGER, 2001; BRAUND, 2003; LYMAN und BICHSEL, 2004).

In der vorliegenden Arbeit wurden 67 Katzen mit histopathologisch gesicherter Diagnose auf spezifische Liquorantikörper gegen Coronaviren untersucht. Als Kontrollgruppen zur ZNS-Manifestation der FIP wurden Katzen mit FIP ohne ZNS-Beteiligung, Katzen mit anderen ZNS-Erkrankungen als FIP und Katzen mit anderen Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS in die Studie eingeschlossen.

Zum einen sollte überprüft werden, wie häufig spezifische Liquorantikörper gegen Coronaviren bei der Katze vorkommen. Zum anderen wurde ihre Nützlichkeit zur Diagnosestellung einer ZNS-Manifestation der Krankheit FIP evaluiert.

Außerdem wurden Signalement, neuroanatomische Lokalisation, konventionelle Liquordiagnostik und Serumantikörper gegen Coronaviren für die Diagnosestellung einer ZNS-Beteiligung bei FIP ausgewertet.

LITERATURÜBERSICHT

1 FELINE INFEKTIÖSE PERITONITIS

1.1 Ätiologie

1.1.1 Erreger

Der Erreger ist das feline Coronavirus (FCoV), ein behülltes Virus von etwa 100 nm Durchmesser. Es besitzt eine einsträngige, lineare, nicht segmentierte RNS von positiver Polarität (ROTTIER, 1999). Coronaviren zeigen in der Außenwelt eine geringe Tenazität. Sie sind empfindlich gegen Wärme und Trockenheit. Wegen ihrer Hülle sind sie gegen Fettlösungsmittel und die meisten Desinfektionsmittel labil (ROLLE und MAYR, 1993). Sie zeigen eine Sensitivität gegen Ether und pH-Werte von 3 oder kleiner (STARKE et al., 1976). Dagegen bleiben sie bei Gefrieremperaturen bis -70°C stabil (HARDY und HURVITZ, 1971).

1.1.2 Serotypen und Biotypen

Man unterscheidet das feline Coronavirus nach der Serologie in zwei Serotypen und nach der Virulenz in zwei Biotypen (PEDERSEN et al., 1984a).

Der avirulente Biotyp wird auch als Felines Enterales Coronavirus (FECV) bezeichnet und verursacht milde Durchfälle oder Infektionen des oberen Respirationstrakts. Es ist hoch infektiös, führt aber nur zu einer geringen Mortalität. Eine Infektion mit dem virulenten Biotyp, dem Felinen Infektiösen Peritonitis Virus (FIPV), verläuft als systemische Erkrankung in der Regel tödlich und kann fast alle Organsysteme involvieren. Oral aufgenommen ist die Infektiosität im Gegensatz zum FECV niedrig (PEDERSEN et al., 1981). Morphologisch und antigenetisch sind die beiden Biotypen nicht zu unterscheiden (BERRY, 2001).

Die Serotypen werden nach ihrem Verhalten in Bezug auf das Canine Coronavirus (CCV) charakterisiert. Antikörper gegen das CCV können den Serotyp II neutralisieren, den Serotyp I dagegen nicht. Außerdem wächst der Serotyp II gut auf Zellkulturen, nicht hingegen der Serotyp I. Im Vergleich der Genome zeigte sich, dass

sich der Serotyp II vom Serotyp I deutlich unterscheidet und dem CCV ähnlicher ist (VENNEMA et al., 1995). Aufgrund dieser Ähnlichkeit wurde vermutet, dass der Serotyp II aus einer Rekombination des Serotyps I mit dem CCV hervorgegangen ist (VENNEMA et al., 1995). HERREWEGH und Mitarbeiter (1998) erbrachten dafür weitere Beweise, aber es ist dabei nicht klar, in welcher Spezies es zu dieser Rekombination gekommen ist.

In jedem Serotyp sind beide Biotypen vertreten. Durch den Serotyp I werden etwa 70% aller FIP-Fälle verursacht. Der Serotyp II ist für 30% der an FIP erkrankten Fälle verantwortlich und wurde bei klinisch gesunden Katzen nicht nachgewiesen. Das könnte bedeuten, dass der Serotyp II zwar seltener vorkommt, aber zu einer höheren Inzidenz von FIP führt als der Serotyp I (HOHDATSU et al., 1992).

Isolate von FECV und FIPV aus einer Gruppe von Katzen sind zu 98% identisch, während sich die Viren aus geographisch unterschiedlichen Gebieten um bis zu 10% voneinander unterscheiden. Bei den FIPV-Stämmen ist im Gegensatz zu den FECV-Stämmen eine Deletionsmutation vorhanden. Dies führte zu dem Schluss, dass das FIPV nicht von Katze zu Katze übertragen wird, sondern durch eine Mutation aus dem FECV innerhalb des Organismus der Katze entsteht (VENNEMA et al., 1998). Je mehr Virusreplikation stattfindet, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten einer Mutation (POLAND et al., 1996). Es werden Punktmutationen, Rekombinationen und Deletionen beobachtet (HERREWEGH et al., 1995b; POLAND et al., 1996). Welche Mutation genau für die Änderung der Virulenz zwischen FECV und FIPV verantwortlich ist, ist noch nicht bekannt (VENNEMA et al., 1995; KENNEDY et al., 2001). Auf der anderen Seite wurden auch bei avirulenten Stämmen Deletionsmutationen an anderen Stellen gefunden, so dass sich die Frage stellt, ob diese Mutationen nicht erst zu einem Verlust der Virulenz geführt haben (HERREWEGH et al., 1995b).

PEDERSEN (1995b) hält es für möglich, dass ein mutiertes Virus über den Kot ausgeschieden werden kann. Auch ROTTIER (1999) ist der Meinung, dass die mutierte Variante des FCoV ausgeschieden werden kann, bei anderen Katzen würde aber dadurch in der Regel keine FIP ausgelöst.

Bisher ist es jedoch nicht gelungen, mutierte Coronaviren aus Se- oder Exkreten von Katzen zu isolieren. Deshalb gilt diese Theorie heute als unwahrscheinlich (HORZINEK, 2000).

1.1.3 Übertragung

Das natürliche Wirtsspektrum der felines Coronaviren beschränkt sich auf domestizierte und wilde Feliden (TUCH et al., 1974).

Der natürliche Infektionsweg des FCoV verläuft vor allem oronasal, aber auch Inhalation von infektiösem Material kann eine Möglichkeit für das Virus sein, in den Organismus zu gelangen (BERRY, 2001). Experimentell konnte die Krankheit FIP mit intraperitoneal, subkutan, intravenös und oral applizierten virulenten FCoV ausgelöst werden. Als infektiös erwiesen sich Ergussflüssigkeit, Vollblut, Urin oder Gewebematerialien von Katzen mit natürlich aufgetretener FIP (HARDY und HURVITZ, 1971). In einer Versuchstieranstalt serokonvertierten Katzen, weil Ameisen das Virus verschleppt hatten (PEDERSEN et al., 1981).

1.1.4 Ausscheidung

Die Ergebnisse einer Studie legten die Vermutung nahe, dass eine Virusausscheidung sowohl über die Speicheldrüse, den Magendarmtrakt, den Respirationstrakt als auch den Urogenitaltrakt möglich ist (WALTER und RUDOLPH, 1989).

Die meisten Katzen in Populationen mit FCoV-Infektionen geben das Virus intermittierend über den Kot an die Umwelt ab (MCREYNOLDS und MACY, 1997b). In der Regel sind die Virusträger klinisch gesund. Dies beweist eine Studie, bei der Welpen, die mit gesunden adulten Katzen zusammengehalten wurden, häufiger serokonvertierten als Welpen, die von den erwachsenen Tieren getrennt gehalten wurden (ADDIE und JARRETT, 1992). Katzen mit FIP scheiden das Virus nicht häufiger aus als gesunde (FOLEY et al., 1997b).

Nach experimenteller Infektion zeigten Katzen über einen Zeitraum von 14 bis 17 Tagen eine Virenausscheidung (PEDERSEN et al., 1984b). Dies scheint nicht den Verhältnissen nach natürlicher Infektion zu entsprechen. Gesunde Träger können über Monate hinweg ununterbrochen Viren ausscheiden (HERREWEGH et al., 1995b; ADDIE et al., 1996).

1.2 Pathogenese

1.2.1 Infektionsverlauf

Oronasal aufgenommen, gelangen die feline Coronaviren in den Darm und heften sich dort an die Oberfläche der Enterozyten an. Dies geschieht über den Rezeptor Aminopeptidase N, der sowohl an Monozyten und Granulozyten als auch an Epithelzellen und anderen Zellen vorkommt (TRESNAN et al., 1996; BENBACER et al., 1997). Die Coronaviren dringen ein, vermehren sich und töten die Wirtszelle. Die Viruspartikel, die dabei freigesetzt werden, können nun benachbarte Enterozyten infizieren (PEDERSEN, 1995b). In einer Studie wurde vermutet, dass die neuen Viren während der Virusreplikation zum Blutstrom gerichtet basolateral aus der Zelle ausgeschleust werden und so in die Zirkulation gelangen (ROTTIER, 1999). GUNN-MOORE und Mitarbeiter (1998) haben bewiesen, dass bei 80% aller untersuchten Katzen, unabhängig von ihrem Gesundheitsstatus, eine Virämie stattfindet. Ein ähnlicher Prozentsatz von Katzen blieb über zwölf Monate persistierend virämisch, ohne für die Entwicklung der Krankheit FIP prädisponiert zu sein. Das bedeutet, dass sowohl der avirulente Biotyp FECV als auch der virulente Biotyp FIPV systemisch verteilt werden. Damit kann der Theorie, dass die FECV-Stämme einen auf den Intestinaltrakt beschränkten Tropismus zeigen und nur die FIPV-Stämme systemisch zu finden sind, widersprochen werden (ROTTIER, 1999).

Genauere Angaben darüber, in welcher Phase die Mutation stattfindet, finden sich in der Literatur nicht. Die neben den Enterozyten bevorzugten Wirtszellen stellen die Monozyten bzw. Makrophagen dar, die das Virus systemisch verteilen, indem sie aus dem Blutstrom in die Organe auswandern. Infizierte Makrophagen gehen zugrunde und werden wiederum von anderen Makrophagen phagozytiert. Dadurch gelangt das Virus in immer neue Zellen und die Vermehrung schreitet logarithmisch fort (PEDERSEN, 1995b). Virulente Stämme können mehr Makrophagen infizieren und zeigen eine längere Replikationsrate als avirulente Stämme (STODDART und SCOTT, 1989).

1.2.2 Immunantwort

Entscheidend für den Verlauf einer FCoV-Infektion ist, ob die Katze primär eine humorale oder eine zelluläre Immunantwort entwickelt. Eine humorale Antwort lässt die Replikation des Virus unbeeinflusst. Effektiver ist nach heutiger Meinung die zelluläre Immunantwort, die zu einer Herabsetzung der Virusvermehrung führt (MCREYNOLDS und MACY, 1997a). Eine starke zelluläre lokale Immunabwehr kann das Virus auf den Gastrointestinaltrakt beschränken und zum Überwinden der Infektion führen. Die nicht effusive Form soll sich entwickeln, wenn eine mäßige zelluläre Immunabwehr vorliegt. Bei der effusiven Form ist die zelluläre Abwehr fast überhaupt nicht vorhanden (PEDERSEN und BLACK, 1983; GASKELL und DAWSON, 2000).

Die Immunität gegen eine Infektion mit Coronaviren scheint nicht von Dauer zu sein. FOLEY und Mitarbeiter (1997a) interpretieren eine intermittierende Virusausscheidung so, dass die Immunität abgeflaut ist und damit eine Reinfektion möglich wird. Sie halten es auch für möglich, dass eine Immunität gegen das FECV altersabhängig sein könnte, weil jüngere Katzen eine stärkere Virusausscheidung im Kot zeigen als ältere Tiere.

Wie anhand der Serokonversion zu erkennen ist, haben etwa 10 bis 40% aller Katzen aus Einzelkatzenhaushalten und 80 bis 90% der Katzen aus Mehrkatzenhaushalten Kontakt mit FCoV gehabt (PEDERSEN, 1976; BARLOUGH, 1985).

1.2.3 Antikörperabhängige Steigerung

Anfänglich dachte man, dass durch eine überschießende Antikörperbildung und die daraus resultierende Phagozytose der Immunkomplexe eine schnellere Verbreitung der Coronaviren im Organismus bedingt würde. In experimentellen Studien erkrankten Tiere mit vorwiegend humoraler Immunantwort schneller und starben früher als Katzen mit vorwiegend zellulärer Abwehr. Auch das Vorhandensein von Antikörpern sollte die Krankheit FIP begünstigen, wenn es zu einem erneuten Kontakt mit FCoV kam. Durch *in vitro* Untersuchungen konnte bewiesen werden, dass Makrophagen schneller infiziert werden, wenn monoklonale Antikörper vorhanden sind (HOHDATSU et al., 1991). Diese antikörperabhängige Steigerung (Antibody Dependent Enhancement = ADE) der Infektion von Makrophagen trat aber nur bei künst-

licher Infektion auf. In Feldstudien wurde dieses Phänomen nie nachgewiesen. Eine groß angelegte Studie, in der 820 Katzen über sechs Jahre hinweg auf das Auftreten von FIP hin überwacht wurden, erbrachte keine Hinweise, dass seropositive Katzen bei erneuter Exposition zu FCoV häufiger an FIP erkranken würden als seronegative. Ebenso schien die Krankheit nicht schneller zu verlaufen, wenn vorher bereits Antikörper vorhanden waren. Je länger eine FCoV-Infektion zurück lag, desto geringer war das Risiko, an FIP zu erkranken. Für die Autoren liegt die Diskrepanz zu den experimentellen Studien darin begründet, dass experimentell andere Infektionswege als der orale verwendet werden und die Infektionsdosis deutlich höher ist (ADDIE et al., 1995). Gegen diese Ansicht wenden sich SCOTT und Mitarbeiter (1995) mit der Begründung, dass ADE nur auszuschließen sei, wenn der genaue Infektionszeitpunkt bekannt sei. Da dies bei natürlicher Infektion nie festgestellt werden könne, seien Feldstudien nicht geeignet, Aussagen über das Vorliegen von ADE zu machen. Auf der anderen Seite geben sie zu, dass nach bisherigem Forschungsstand ADE bei den natürlich vorkommenden FIP-Fällen wahrscheinlich keine Rolle spiele. Da bekanntermaßen viele seropositive Katzen erneut mit FCoV in Kontakt kommen, bleibt bisher die Frage unbeantwortet, warum ADE in diesen Fällen nicht auftritt.

1.2.4 Koinfektionen mit anderen Krankheitserregern

Lange Zeit trat mit FIP gleichzeitig eine Infektion mit dem Felinen Leukämie Virus (FeLV) auf. Die Immunsuppression sollte für das Auftreten von FIP begünstigend sein. Als aber nach Zurückdrängen der FeLV-Infektionen die Inzidenz der FIP-Fälle gleich hoch blieb und nicht in Relation zum FeLV-Virus zurückging, wurde der Zusammenhang zwischen den beiden Krankheiten wieder in Frage gestellt (BERRY, 2001).

Eine Studie berichtet über eine Koinfektion mit felinem Coronavirus und *Toxoplasma gondii*. Die Autoren mutmaßen, dass die Toxoplasma-Infektion die Immunabwehr geschwächt hat und sich dadurch die Krankheit FIP entwickeln konnte (TOOMEY et al., 1995).

1.3 Klinische Symptome

1.3.1 Extraneurale Symptome

Eine Infektion mit einer avirulenten Variante des FCoV verläuft bei adulten Katzen meist asymptomatisch. Es können kurze Episoden von Durchfall oder Zeichen einer Beteiligung der oberen Atemwege auftreten (ADDIE und JARRETT, 1990). Bei Welpen werden Durchfall und Wachstumsretardierung ausgelöst (ADDIE und JARRETT, 1992). Es sind Symptome wie geringgradig erhöhte Körpertemperatur, Dünndarmdurchfall und gelegentliches Erbrechen beschrieben (MCREYNOLDS und MACY, 1997a).

Die erste Beschreibung der Felinen Infektiösen Peritonitis als klinische Entität erfolgte durch WOLFE (1966), der der Krankheit auch ihren Namen gab. FIP ist weltweit verbreitet (HORZINEK und OSTERHAUS, 1979; BARLOUGH, 1982), tritt sporadisch auf und kommt bei etwa 5% der Population vor (PEDERSEN, 1983; POSTORINO REEVES, 1995). In Haushalten, in denen bereits ein Fall von FIP aufgetreten ist, ist die Häufigkeit von weiteren FIP-Fällen nicht größer als in Haushalten ohne eine solche Vorgeschichte (ADDIE et al., 1995).

Die klinischen Symptome fallen den betroffenen Organen entsprechend aus. Die Tiere zeigen Inappetenz, Anorexie, Gewichtsverlust und Apathie. Die Katzen haben häufig Fieber, das nicht auf Antibiotikabehandlung anspricht (HIRSCHBERGER et al., 1995). Dehydratation und Lymphadenopathie können auftreten (ROHRER et al., 1993).

Durch eine Beteiligung der Leber kann Ikterus auftreten (BERRY, 2001). Auch wenn keine Pleuritis vorliegt, können klinische Symptome einer Lungenerkrankung bestehen, wenn sich FIP z.B. als pyogranulomatöse Pneumonie manifestiert (TRULOVE et al., 1992). Umfangsvermehrungen des Skrotums sind nicht untypisch und es gibt auch Fallberichte über eine pyogranulomatöse, nekrotisierende Orchitis durch FIP (PEDERSEN, 1983; SIGURDARDOTTIR et al., 2001). FIP stellt nach den Herzerkrankungen die zweithäufigste Ursache für Perikardveränderungen dar (RUSH et al., 1990).

Labordiagnostisch können eine Leukozytose mit Neutrophilie und Lymphopenie, Hyperproteinämie mit vorwiegend polyklonaler Hypergammaglobulinämie, Hypalbuminämie

minämie, Erhöhung der Leberenzyme und Hyperbilirubinämie auftreten. Selten kommt es auch zur Azotämie. Die Hyperproteinämie kann auch durch eine Vermehrung der α_2 - oder β -Globuline bedingt sein (PEDERSEN, 1983; SPARKES et al., 1991). Die Anämie stellt sich oft als normochrom, normozytär und nichtregenerativ dar und soll der Anämie der chronischen Krankheit entsprechen (MCREYNOLDS und MACY, 1997a).

Je nachdem, ob klinisch ein Erguss nachweisbar ist oder nicht, sprechen viele Autoren von der effusiven, nassen Form oder der nicht effusiven, trockenen Form. Auch eine Mischung beider Formen ist möglich. Die effusiven und gemischten Formen treten häufiger auf und machen 60 bis 80% der FIP-Fälle aus (WALTER und RUDOLPH, 1989; SPARKES et al., 1991). Die Ergussflüssigkeit stellt ein Exsudat oder auch ein modifiziertes Transsudat dar, das proteinreich und relativ zellarm ist. Es ist gelblich, fadenziehend und enthält neutrophile Granulozyten und Makrophagen (PEDERSEN, 1983). Während des Krankheitsverlaufs kann das klinische Bild zwischen den beiden Formen wechseln (MCREYNOLDS und MACY, 1997a).

Augenveränderungen kommen zu einem hohen Anteil in Begleitung der trockenen Form vor (KELLNER und LITSCHI, 1989). Am auffälligsten ist makroskopisch die Entzündung der Iris und die Trübung der vorderen Augenkammer, in der oft Fibrin und Entzündungsprodukte flotieren. Histologisch sind meist alle intraokulären Strukturen mit Ausnahme der Linse betroffen. Die Kornea kann ein Ödem aufweisen. In der Regel herrscht eine starke vordere Uveitis mit einer nekrotisierenden und pyogranulomatösen Entzündung von Iris und Ziliarkörper vor (SLAUSON und FINN, 1972; PEDERSEN, 1983). Weniger stark ausgeprägt können eine Chorioiditis und Retinitis vorkommen. Bei manchen Katzen besteht eine milde, fokale N. optikus-Neuritis und eine Entzündung der Hüllen des N. optikus (SLAUSON und FINN, 1972).

Für die verschiedenen klinischen Formen von FIP sind nach SLAUSON & FINN (1972) Variationen in der Transmission, der Art der Exposition, der Dosis und Unterschiede in den Virusstämmen verantwortlich. Wird die Krankheit FIP klinisch manifest, so ist der Ausgang immer tödlich (WARD und PEDERSON, 1969; POTKAY et al., 1974; FOLEY et al., 1997b).

1.3.2 Neurologische Symptome

Über den Grund, warum es bei manchen Katzen zur neurologischen Beteiligung kommt und bei anderen nicht, wird in der Literatur bisher nur spekuliert. Bis heute ist der Infektionsweg des ZNS nicht geklärt, auch wenn angenommen wird, dass das Virus hämatogen eingebracht wird (FOLEY und LEUTENEGGER, 2001). In einer Studie gelang es, bei einer Katze mit histologisch bestätigter FIP infizierte Monozyten in einem Blutgefäß des Plexus choroideus mit einer Immunperoxidase-Reaktion nachzuweisen (TAMMER et al., 1995).

Die Beteiligung des Nervensystems bei FIP äußert sich in vielen und unspezifischen Symptomen. Die Fallberichte sind nicht sehr zahlreich, geben aber ein umfassendes Bild des Krankheitsgeschehen wieder. Es existiert keine Beschreibung, in der durch FIP Veränderungen am peripheren Nervensystem verursacht wurden. Innerhalb des zentralen Nervensystems können Gehirn oder Rückenmark oder beides gleichzeitig betroffen sein. Auch wenn histologisch eine Beteiligung des ZNS nachweisbar ist, müssen sich klinisch keine neurologischen Defizite gezeigt haben (KORNEGAY, 1978). Bei FOLEY und Mitarbeitern (1998) zeigten zwei von 16 Katzen trotz histopathologisch nachgewiesener Veränderungen keine neurologischen Symptome. Die meisten Katzen, die neurologische Symptome zeigen, haben zusätzliche Läsionen außerhalb des ZNS (KLINE et al., 1994). Einige können ausschließlich eine neurologische Manifestation aufweisen, ohne dass klinisch oder histopathologisch eine extraneurale Beteiligung nachgewiesen wird. Bei BARONI und HEINOLD (1995) zeigten sechs von 19 Katzen nur ZNS-Veränderungen und keine extraneuralen Läsionen. Bei FOLEY und Mitarbeitern (1998) waren es vier von 16 Katzen. Nach SHELL (1997) haben bis zu einem Drittel der Katzen mit neurologischen Symptomen keine systemischen Anzeichen.

In den frühen Beschreibungen kommt bei etwa 25% der Katzen, die an FIP erkranken, eine Manifestation im ZNS vor (WOLFE und GRIESEMER, 1971). Andere Autoren sprechen von einem Viertel bis zu einem Drittel (TIPOLD, 1997; FOLEY et al., 1998). Eine Beteiligung des ZNS tritt häufiger bei der trockenen als bei der effusiven Form auf (PEDERSEN, 1983; SHELL, 1997).

Augenveränderungen sind oft mit neurologischer Manifestation vergesellschaftet (PEDERSEN, 1983). In Fallberichten zeigten zwischen 26 und 29% der Tiere einen

gleichzeitigen Befall von Auge und ZNS (KORNEGAY, 1978; BARONI und HEINOLD, 1995).

Neurologische Symptome bei FIP entwickeln sich meist langsam und progressiv (DELAHUNTA, 1983), nur in seltenen Fällen ist der Verlauf akut (BARONI und HEINOLD, 1995). In einer Studie von BARONI und HEINOLD (1995) sind Krankheitsverläufe bis zu drei Monaten angegeben. Bei KLINE und Mitarbeitern (1994) hingegen betrug die Zeit von der Vorstellung des Tieres bis zum Tod zwischen zwei und 330 Tagen.

In der Mehrzahl der Fälle sind die Symptome multifokal (RAND et al., 1994b; SHELL, 1997). In einer Studie zeigten 26% der Tiere Anzeichen einer fokalen Läsion und 74% Anzeichen von multifokalen Läsionen (BARONI und HEINOLD, 1995). Dagegen waren bei KLINE und Mitarbeitern (KLINE et al., 1994) fokale und multifokale Symptome gleich häufig vertreten. Eine neuroanatomische Lokalisation auf das Rückenmark kommt nur bei etwa einem Viertel der Fälle vor (KLINE et al., 1994; BARONI und HEINOLD, 1995). Intrakraniell können die Symptome auf Großhirn, Kleinhirn, Hirnstamm, Vestibularapparat und sensorische oder motorische Bahnen hindeuten (KRUM et al., 1975; KORNEGAY, 1978; KLINE et al., 1994; RAND et al., 1994b; BARONI und HEINOLD, 1995). Dabei ist der Hirnstamm mit Abstand am häufigsten betroffen (KLINE et al., 1994; BARONI und HEINOLD, 1995).

Im Folgenden werden die möglichen Symptome in der Reihenfolge aufgeführt, in der sie in der neurologischen Untersuchung erfasst werden:

Verschiedene Autoren konnten Bewusstseinsveränderungen von Depression bis Stupor beobachten (KLINE et al., 1994; FOLEY et al., 1998). Bei BARONI und HEINOLD (1995) hatten 73% der Tiere ein verändertes Bewusstsein. Auch Verhaltensänderungen wie Aggressivität und Übererregbarkeit, Parorexie¹, gestörtes Markierungsverhalten und zwanghaftes Lecken sind beschrieben (KLINE et al., 1994; BARONI und HEINOLD, 1995; FOLEY et al., 1998).

Bei der Körperhaltung zeigten einzelne Tiere Umfallen zur Seite (KRUM et al., 1975), Kopftremor (LEGENDRE und WHITENACK, 1975) oder Intentionstremor (KRUM et al., 1975; KLINE et al., 1994; BARONI und HEINOLD, 1995). Tortikollis (POTKAY et al., 1974) und Kopfschiefhaltung (KORNEGAY, 1978; BARONI und HEINOLD, 1995)

¹ Appetit auf Stoffe oder Gegenstände, die nicht dem natürlichen Verhalten entsprechen (WIESNER und RIBBECK, 2000)

sind möglich. Vereinzelt traten Symptome einer Enthirnungsstarre des Hirnstamms mit Opisthotonus und Streckstellung aller Gliedmaßen (BARONI und HEINOLD, 1995), bzw. eine Enthirnungsstarre des Kleinhirns mit ähnlichen Symptomen, aber einer Beugstellung der Hintergliedmaßen, auf (KLINE et al., 1994).

Der Gang ist häufig verändert, bei BARONI und HEINOLD (1995) sogar bei 100% der Patienten. Ataxie ist ein regelmäßiges Symptom und kann spinal, zerebellär oder vestibulär bedingt sein. Ebenso treten Hemiparesen, Tetraparesen, Tetraplegie und Paraplegie auf (KRUM et al., 1975; LEGENDRE und WHITENACK, 1975; KORNEGAY, 1978; KLINE et al., 1994; BARONI und HEINOLD, 1995; FOLEY et al., 1998). Selten zeigen sich auch Hypermetrie (KLINE et al., 1994) und Kreisbewegungen (KORNEGAY, 1978).

Defizite in den Haltungs- und Stellreaktionen (propriozeptive Korrekturreaktion, Hüpfreaktion, Schubkarre und Unterstützungsreaktion) sind in fast allen Fallberichten beschrieben (KRUM et al., 1975; LEGENDRE und WHITENACK, 1975; KLINE et al., 1994; BARONI und HEINOLD, 1995; FOLEY et al., 1998).

Die Untersuchung der Kopfnerven kann normal sein (KRUM et al., 1975). Bei manchen Katzen findet man eine abwesende Drohreaktion (KLINE et al., 1994), einen abnormalen vestibulo-okularen Reflex (physiologischer Nystagmus) (KLINE et al., 1994; BARONI und HEINOLD, 1995) oder einen vestibulären ventralen Strabismus (BARONI und HEINOLD, 1995). Ein pathologischer Nystagmus kann horizontal, vertikal, rotierend oder positionell sein (KRUM et al., 1975; KORNEGAY, 1978; KLINE et al., 1994; BARONI und HEINOLD, 1995). Selten tritt eine zentrale Blindheit oder Anisokorie auf (KORNEGAY, 1978; BARONI und HEINOLD, 1995). In Einzelfällen wurden auch eine Parese oder Paralyse der Gesichtsmuskulatur, Zungenfaszifikationen und Dysphagie beobachtet (KLINE et al., 1994; BARONI und HEINOLD, 1995).

Die spinalen Reflexe fallen meist normoreflexiv aus. Eine Hyporeflexie (BARONI und HEINOLD, 1995) oder eine Hyperreflexie (FOLEY et al., 1998) wurden selten angegeben. Ein gekreuzter Extensor-Flexorreflex kann vorkommen (FOLEY et al., 1998).

Harnabsatzbeschwerden sind möglich. In einem Fall ist beschrieben, dass die Harnblase einen starken Füllungsstatus aufwies und sich durch leichten Druck entleeren

ließ (LEGENDRE und WHITENACK, 1975). Es kann auch Urin- oder Kotinkontinenz auftreten (KORNEGAY, 1978; BARONI und HEINOLD, 1995; FOLEY et al., 1998).

Hyperästhesie² und spinale Hyperpathie³ lassen sich in Einzelfällen feststellen (LEGENDRE und WHITENACK, 1975; KLINE et al., 1994; FOLEY et al., 1998).

Bei bis zu einem Drittel der Katzen mit neurologischer Form der FIP treten Anfälle auf, die fokal oder generalisiert sein können. Bei KORNEGAY (1978) zeigten vier von 13 Tieren Konvulsionen. In der Studie von BARONI und HEINOLD (1995) hatten fünf von 19 Katzen generalisierte Anfälle, von denen einer in einen Status epilepticus überging. Im Patientengut von KLINE und Mitarbeitern (1994) entwickelten acht von 24 Tieren Anfälle, von denen drei fokal die Gesichtsmuskulatur betrafen und fünf generalisiert waren.

1.4 Pathologische und histopathologische Befunde

1.4.1 Extraneurale Läsionen

Makroskopisch fällt das fibrinöse, grau-weiße Exsudat auf, das den serösen Häuten und den Organen aufliegt. Kleine, graue, scharf begrenzte, erhabene Granulome sind auf der Oberfläche der Organe sichtbar (MONTALI und STRANDBERG, 1972). Ist Erguss vorhanden, so stellt er sich meist gelb oder grau viskös und transparent dar. Es können auch flockige Beimengungen zu finden sein. (WOLFE und GRIESEMER, 1966). Fibrinöse oder fibröse Adhäsionen zwischen den Organen und dem Peritoneum sind nicht ungewöhnlich.

Mikroskopisch werden im Exsudat Fibrin, Erythrozyten, Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Mesothelzellen gesehen (WOLFE und GRIESEMER, 1971; PEDERSEN, 1983). Manchmal kommen auch Neokapillaren und Fibroblasten vor (WOLFE und GRIESEMER, 1971). Die Läsionen im Gewebe sind vaskulär orientiert, da virusbeladene Makrophagen an den Endothelien der kleinen Venulen abgeladen werden (MCREYNOLDS und MACY, 1997a). Das typische Bild sind prominente perivaskuläre Ansammlungen von Lymphozyten, Plasmazellen

² übermäßig starke Reaktion auf einen nicht-schmerzhaften Reiz (OLIVER et al., 1997)

³ übermäßig starke schmerzhaft Reaktion auf einen schmerzhaften Reiz (OLIVER et al., 1997)

und neutrophilen Granulozyten. Gelegentlich kommt es auch zur Endothelzellproliferation und zur Infiltration der Gefäßwand durch mononukleäre Zellen (WOLFE und GRIESEMER, 1971). Es gibt Granulome mit und ohne zentrale Nekrose. Ist eine Nekrose vorhanden, herrschen meist Makrophagen und nur wenige B- und Plasmazellen vor. In Läsionen ohne Nekrose findet man im Zentrum einige wenige Makrophagen, die von einem breiten Saum von B- und Plasmazellen umgeben sind. T-Zellen sind meist in der Minderzahl vertreten. Neutrophile Granulozyten kommen unter den infiltrierenden Zellen ebenfalls vor (KIPAR et al., 1998).

1.4.2 Makroskopische Befunde bei Manifestation im ZNS

Makroskopisch sichtbare Läsionen des ZNS treten selten auf. Die erste Beschreibung der neurologischen Form der FIP als eine „nicht-peritoneale“ oder „Hirn-und-Augen-Form“ stammt von SLAUSON und FINN (1972). Manchmal sind kleine blasse Bereiche in den Leptomeningen sichtbar und sind scheinbar vermehrt entlang der Ventral- und Ventrolateralseite der Großhirnhemisphären zu finden. Das Gehirn ist bis auf eine gelegentliche Trübung oder Verdickung der Meningen äußerlich unauffällig (FATZER, 1975; FANKHAUSER und FATZER, 1977; FOLEY et al., 1998). In der Regel sind makroskopische Läsionen auf den mitbeteiligten Organen der Brust- oder Bauchhöhle zu sehen (KRUM et al., 1975; FOLEY et al., 1998). In verschiedenen Studien fanden sich bei zwölf von 16 Katzen (FOLEY et al., 1998) und bei 13 von 19 Katzen (BARONI und HEINOLD, 1995) gleichzeitige extraneurale Veränderungen.

Deutliche makroskopisch erkennbare Veränderungen werden erst im Querschnitt als Hydrozephalus erkennbar. Fibrin, Exsudat, Entzündungszellen und Zelldebris können zum Verschluss der liquorführenden Räume führen. Manchmal sind intraventrikuläre Proteingerinnsel in der pathologischen Untersuchung nachweisbar (KLINE et al., 1994). Prädisponiert sind die Engstellen an den Foramina interventricularia, dem dritten Ventrikel und dem Aquäduktus mesenzephalii. Subarachnoidale Gefäße können zudem fibrosieren und somit den Liquor nicht mehr adäquat resorbieren. Die Folge ist ein obstruktiver, interner, hypertensiver Hydrozephalus. Die Erweiterung kann nur die Lateralventrikel betreffen oder alle vier Ventrikel (KRUM et al., 1975; HAYASHI et al., 1980; TAMKE et al., 1988). Durch den Hydrozephalus kann es zu einer Druckatrophie von Klein- oder Großhirn kommen

(KRUM et al., 1975). Bei KLINE und Mitarbeitern (1994) wiesen 75% der Katzen mit neurologischer Form der FIP einen Hydrozephalus auf.

Meistens sind Läsionen am Rückenmark nicht makroskopisch sichtbar, selbst wenn sie zu klinischen Symptomen führen (SLAUSON und FINN, 1972; LEGENDRE und WHITENACK, 1975). In einer Studie ist das Vorkommen einer Hydromyelie beschrieben. Die Erweiterung des Zentralkanal erstreckte sich vom vierten Halssegment bis zum ersten Schwanzwirbel (TAMKE et al., 1988). Eine Syringomyelie ist in einer weiteren Studie erwähnt (KLINE et al., 1994).

1.4.3 Histologische Befunde bei Manifestation im ZNS

Die histopathologische Diagnose bei FIP ist eine pyogranulomatöse Meningoenzephalitis und Myelitis. Am häufigsten sind die Meningen, der Plexus choroideus und das Ependym betroffen. Die Intensität der Meningitis nimmt von rostral nach kaudal zu und ist am stärksten im Bereich der Medulla oblongata und des Kleinhirns. Die Ependymitis ist am dritten und vierten Ventrikel und am dazwischenliegenden Aquäduktus mesencephali am deutlichsten und hat basal ihre stärkste Ausprägung (KRUM et al., 1975; FANKHAUSER und FATZER, 1977). Das Verteilungsmuster kann diffus oder multifokal sein (RAND et al., 1994b).

Generell sind die Läsionen deutlicher an den inneren und äußeren Oberflächen ausgeprägt als im Parenchym. Tiefer gelegene Entzündungsbereiche breiten sich entlang der Blutgefäße aus oder liegen direkt unterhalb starker Veränderungen der Meningen oder der Ventrikel. Eine Enzephalitis tritt häufiger in Zusammenhang mit einer Ependymitis als mit einer Meningitis auf. Die Beteiligung des tieferen Hirnparenchyms fällt milder aus und hat ein zerstreutes Verteilungsmuster. Meist liegen nur reaktive mononukleäre Zellansammlungen um die Gefäße und vereinzelte Gliaknötchen vor, selten tritt eine spongiöse Degeneration des Neuropils auf. Graue und weiße Substanz sind gleichermaßen betroffen (SLAUSON und FINN, 1972). Das Verteilungsmuster reflektiert wahrscheinlich die Bereiche des ZNS, die besonders leicht durch Immunkomplexe oder zellmedierte Einflüsse geschädigt werden (BARLOUGH und SUMMERS, 1984).

Unabhängig von der Lokalisation haben die Läsionen den Charakter einer nekrotisierenden und pyogranulomatösen Entzündungsreaktion. Das Zellbild ist meist

gemischt und besteht aus Makrophagen, Histiozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten. Es kann der plasmazytäre, eitrig-nekrotisierende oder lymphohistiozytäre Anteil überwiegen (FANKHAUSER und FATZER, 1977). Oft zeigt sich im Zentrum der Zellansammlung ein nekrotischer Bereich. Besonders betroffen sind die Blutgefäße und dabei vor allem der venöse Anteil. Es kommt zu einer Periarteritis, Periphlebitis, Phlebitis und nekrotisierenden Vaskulitis (SLAUSON und FINN, 1972; KLINE et al., 1994). Die Entzündungszellen bilden entweder einen ringförmigen Cuff um die Blutgefäße oder infiltrieren bei starker Entzündung die Gefäßwände (POTKAY et al., 1974).

Es tritt ein Exsudat aus proteinreicher Ödemflüssigkeit und Fibrin aus, das mit nekrotischem Zellmaterial und Entzündungszellen vermischt ist (SLAUSON und FINN, 1972).

In manchen Fallberichten ist das Auftreten einer Myelitis beschrieben (TAMKE et al., 1988; KLINE et al., 1994). Die Läsionen am Rückenmark sind weniger stark, aber in ihrer Art und ihrem Verteilungsmuster ähnlich denen des Gehirns. Oft findet man eine fokale Meningitis, meist aber dominiert die Entzündungsreaktion um den Zentralkanal. Axonale Degeneration und Schwellung der Myelinscheiden geben der weißen Substanz manchmal den Eindruck einer Vakuolisierung (SLAUSON und FINN, 1972; FANKHAUSER und FATZER, 1977). Auch am Rückenmark besteht das Zellbild aus neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten. Diese Infiltrationen werden auch in den Nervwurzeln gesehen. Nekrose und Vaskulitis sind typisch. Eine spongiöse Degeneration und Malazie der weißen Substanz kann auftreten, für die wahrscheinlich eine Anoxie aufgrund der starken Vaskulitis verantwortlich ist (LEGENDRE und WHITENACK, 1975).

1.5 Diagnose

Die Biopsie von Organveränderungen ist der einzige beweisende Test am lebenden Tier (BARLOUGH, 1985; GUNN-MOORE et al., 1997; HARTMANN et al., 2003). Die Diagnose wird klassischerweise durch die histologischen Befunde gestellt. Eine vaskulär orientierte, nekrotisierende, pyogranulomatöse Entzündungsreaktion ist charakteristisch. Abgesehen von der Biopsie gibt es derzeit keinen Test, der alleine zur Diagnosestellung ausreicht. Oft kommt man zur Diagnose FIP nur über ein Ausschlussverfahren.

1.5.1 Extraneurale Diagnostik

1.5.1.1 Blutuntersuchungen

Von manchen Autoren wurde ein Algorithmus entwickelt, mit dessen Hilfe man zur Hauptverdachtsdiagnose FIP kommen soll. SPARKES und Mitarbeiter (1994) haben die Aussagekraft der Laborveränderungen bei FIP untersucht. Kein Parameter wies sowohl eine hohe Sensitivität⁴ als auch eine hohe Spezifität⁵ auf. Zwar war der negative prädiktive Wert (npW)⁶ bedingt durch die niedrige Prävalenz⁷ meist hoch, dagegen war der positive prädiktive Wert (ppW)⁸ immer niedrig. In Kombination ergaben die Parameter mehr Aussagekraft. ROHRER und Mitarbeiter (1993) haben ein Flussdiagramm ermittelt, anhand dessen man die Diagnose FIP mit einer Sensitivität von 93,4% stellen könnte. Im wesentlichen handelt es sich dabei um ein labor-diagnostisches Abarbeiten aller Differentialdiagnosen bis zur Ausschlussdiagnose FIP.

⁴ Sensitivität: Wahrscheinlichkeit, dass der Test positiv ausfällt, wenn die Krankheit vorliegt

⁵ Spezifität: Wahrscheinlichkeit, dass der Test negativ ausfällt, wenn die Krankheit nicht vorliegt

⁶ neg. präd. Wert: Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit nicht vorliegt, wenn der Test negativ ausfällt

⁷ Prävalenz: relative Häufigkeit einer Krankheit zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Population

⁸ pos. präd. Wert: Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit vorliegt, wenn der Test positiv ausfällt

(GERSTMANN und CAPPUCCI, 1986; WIESNER und RIBBECK, 2000)

1.5.1.2 Ergussdiagnostik

Die Rivalta-Probe⁹ weist einen hohen Gehalt an Eiweiß, Fibrin und Entzündungsmediatoren nach (WIESNER und RIBBECK, 2000; HARTMANN und HEIN, 2002) und ist ein sensitives Verfahren. Nach HIRSCHBERGER und Mitarbeitern (1995) liegt der negative prädiktive Wert bei 100%. Der prädiktive Wert des positiven Testergebnisses beträgt 80%, da auch Malignome, purulente Serositiden und selten auch andere Krankheiten wie eine Zwerchfellhernie Ursache für eine positive Rivalta-Probe sein können. Bei HARTMANN und Mitarbeitern (2003) lag der positive prädiktive Wert bei 86% und der negative prädiktive Wert bei 97%.

Im Erguss ist ein Albumin / Globulin-Verhältnis von kleiner als 0,6 verdächtig für FIP. Bei einem Ergebnis von $\geq 0,6$ lag zu 89% und bei $\geq 0,8$ sogar zu 96% keine FIP vor (HIRSCHBERGER et al., 1995).

Auch im Erguss kann der Gehalt an Coronavirus-Antikörpern bestimmt werden. Der negative prädiktive Wert lag bei HARTMANN und HEIN (2002) bei 79% und der positive prädiktive Wert bei 90%. Die Sensitivität und Spezifität betragen 86 bzw. 85%.

1.5.1.3 Serologie

KAI und Mitarbeiter (1992) vertreten die Meinung, dass es einen Zusammenhang zwischen Antikörperhöhe und Krankheitsstatus gäbe. In einer anderen Studie wiesen FIP-kranke Tiere gleichermaßen keine, niedrige, mittlere und hohe Titer auf (HIRSCHBERGER et al., 1995). HARTMANN und Mitarbeiter (2003) zeigten, dass nur ein Titer über 1:1600 eine diagnostische Aussagekraft besitzt. Der positive prädiktive Wert lag dann bei 94% und war höher als die positiven prädiktiven Werte für Gesamtprotein, γ -Globuline, Albumin-Globulin-Quotient, Antigen-Antikörper-Komplexnachweis oder PCR aus dem Serum. Allerdings traten derart hohe Antikörpertiter nur bei 36 von 97 Tieren mit histopathologisch nachgewiesener FIP auf.

⁹ Rivalta-Probe: Aqua bidest in einem Reagenzglas wird mit einem Tropfen Eisessig angesäuert und diesem ein Tropfen Punktat zugegeben; negativ: Auflösung des Tropfens, positiv: rauchige Trübung oder Hängenbleiben des Tropfens an der Wasseroberfläche (HIRSCHBERGER et al., 1995; HARTMANN und HEIN, 2002)

Die Anwesenheit von Antikörpern im Serum, ungeachtet ob klinische Symptome vorliegen oder nicht, sagt lediglich aus, dass eine Exposition zu Coronaviren stattgefunden hat (BARLOUGH, 1985). Zwischen 95 und 100% der Tiere, die mit FCoV in Kontakt kommen, werden infiziert und serokonvertieren etwa zwei bis drei Wochen später. Viele Katzen können nach Monaten oder Jahren wieder seronegativ werden. Manche Katzen bleiben jahrelang seropositiv, ohne das Virus auszuschleiden. Indikationen für eine serologische Untersuchung auf Coronavirus-Antikörper können sein, Katzen vor dem Einführen in einen seronegativen Haushalt zu screenen oder Katzensuchten auf das Vorhandensein von FCoV zu untersuchen (ADDIE und JARRETT, 1990). Die intranasale Impfung mit Primucell[®] FIP (Pfizer) kann auch zur Entwicklung systemischer Antikörper führen (HOSKINS et al., 1995; WOLF, 1997). Die Wahrscheinlichkeit, dass Katzen mit einem Coronavirus-Antikörpertiter wirklich FIP haben, beträgt nur 38,9 bis 45% (SPARKES et al., 1994; HARTMANN und HEIN, 2002).

1.5.1.4 Antigen-Antikörper-Komplexe

Mit einem kompetitiven ELISA können präzipitierte, lösliche Immunkomplexe in Serum oder Exsudat von an FIP erkrankten Katzen nachgewiesen werden. Nach SCHROO (1994) traten bei *ante mortem* untersuchten Exsudaten keine falsch positiven Ergebnisse auf. Der positive prädiktive Wert betrug daher 100% und der negative prädiktive Wert 40%. Im Serum wurde ein positiver prädiktiver Wert von 97% und ein negativer prädiktiver Wert von 44,7% angegeben. In der Studie nach HARTMANN und Mitarbeitern (2003) wies dieser Test im Serum nur einen positiven prädiktiven Wert von 67% und einen negativen prädiktiven Wert von 84% auf.

1.5.1.5 Direkte Immunhistochemie

In den Zellen des Ergusses kann Coronavirusantigen mittels direkter Immunfluoreszenz nachgewiesen werden. Die Spezifität und der positive prädiktive Wert betragen hier 100%. Dagegen treten häufig falsch negative Testergebnisse auf, was durch eine Maskierung des Antigens durch Antikörper oder zu wenig infizierte Zellen im Ausstrich verursacht sein kann. Der negative prädiktive Wert lag daher nur bei 57 bis 77% (HIRSCHBERGER et al., 1995; HARTMANN und HEIN, 2002; HARTMANN

et al., 2003). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen PARODI und Mitarbeiter (1993) und PALTRINIERI und Mitarbeiter (1999).

TAMMER und Mitarbeiter (1995) verwendeten eine direkte Immunoperoxidase, um Coronavirusantigen im Gewebe nachzuweisen. Diese Darstellung des Antigens wird routinemäßig nicht für die Diagnostik benötigt, sie kann aber eine Hilfestellung geben, wenn histopathologisch keine eindeutigen, FIP-typischen Veränderungen gefunden werden.

1.5.1.6 Reverse Transkriptase Polymerase Kettenreaktion

Mit Hilfe der PCR können das Virus oder Virusteile *post mortem* aus Organen nachgewiesen werden. Über 80% der histopathologisch bestätigten FIP-Fälle waren so PCR-positiv. Jedoch fiel die PCR auch bei 60% der Katzen positiv aus, bei denen keine FIP vorlag. Die Verfasser werteten dies als Hinweis, dass eine persistierende Coronavirus-Infektion ohne Entstehen einer FIP vorlag (LI und SCOTT, 1994).

Die RT-PCR kann Coronavirus-infizierte Zellen im Liquor dokumentieren, hat aber eine sehr niedrige Sensitivität (FOLEY et al., 1998).

Auch in Ergüssen war es möglich, den Erreger mit PCR zu isolieren. Die Sensitivität der PCR lag zwischen 91,6 und 100% und die Spezifität zwischen 94 und 100% (GAMBLE et al., 1997; KENNEDY et al., 1998).

HERREWEGH und Mitarbeiter (1995a) konnten in Kot, Gewebe, Blut oder Ergussflüssigkeit von FIP-erkrankten Katzen in 78% der Fälle virale RNS nachweisen. Andererseits schieden auch symptomlose Katzen einer Zuchtstation zu 73% FCoV mit dem Kot aus. Bei 37% lag zudem eine Blutvirämie vor. Bei RICHTER und Mitarbeitern (1996) waren 82% der untersuchten Blutproben unabhängig vom Krankheitsstatus des Tieres positiv. In der Studie von GUNN-MOORE und Mitarbeitern (1998) zeigte sich, dass nicht alle FCoV-Stämme mit PCR nachweisbar sind. Außerdem waren auch hier sowohl an FIP-erkrankte als auch gesunde Tiere zu 80% PCR-positiv im Blut. Davon wurden 21 virämische Katzen über zwölf Monate hinweg beobachtet. Die Virämie persistierte zwischen vier und zwölf Monate lang und führte in keinem Fall zu FIP. Daher kann der Erregernachweis aus dem Blut nicht als Diagnostikum für FIP verwendet werden

Als Nebenbefund einer Studie ergab sich, dass die verwendete DNA-Sonde auch mit der RNS von FECV-Stämmen und nicht ausschließlich mit FIPV-Stämmen hybridisierte. Das bedeutet, dass die PCR die Biotypen nicht differenzieren kann (MARTINEZ und WEISS, 1993). Nur eine Sequenzierung des Genoms könnte zwischen FECV und FIPV unterscheiden. Dieses Verfahren ist bisher in der Routinediagnostik nicht einsetzbar (HARTMANN und HEIN, 2002).

In einer Studie war Gehirnmaterial von Katzen mit nachgewiesener neurologischer Beteiligung bei FIP zu 67% RT-PCR positiv. Dass nicht bei allen Tieren der Nachweis des FCoV gelang, erklären die Autoren mit dem fleckigen Verteilungsmuster des Virus innerhalb des Gehirns. Da oft keine makroskopisch sichtbaren Läsionen vorlagen, ist es denkbar, dass bei der Probennahme ausschließlich virusfreie Bereiche ausgewählt wurden (FOLEY et al., 1998).

1.5.2 Neurologische Diagnostik

1.5.2.1 Liquor cerebrospinalis

Die charakteristischen Veränderungen im Liquor cerebrospinalis bei der neurologischen Manifestation der FIP bestehen aus einer Erhöhung des Proteingehalts und der Anzahl der Leukozyten.

Typisch ist eine pyogranulomatöse Pleozytose mit einer gemischten Population aus neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen, Monozyten und Makrophagen. Der Anteil der Neutrophilen variiert von 50 bis 90%. Die absolute Zellzahl der Leukozyten kann bis zu einigen Tausend betragen. Die Erythrozyten sind in der Regel nicht vermehrt (LEGENDRE und WHITENACK, 1975; KORNEGAY, 1978; KLINE et al., 1994; BARONI und HEINOLD, 1995).

Der Proteingehalt des Liquors ist oft deutlich erhöht. Es werden Angaben von 0,5 g/l bis 3,5 g/l gemacht (KRUM et al., 1975; KLINE et al., 1994). Die semiquantitative Proteinbestimmung mit der Pandyreaktion fällt dann positiv aus (FATZER, 1975; FANKHAUSER und FATZER, 1977; RAND et al., 1994b). In einer Studie lag der Mittelwert des Proteingehalts über 3 g/l und war im Vergleich bei einer neurologischen Manifestation der FIP dreimal höher als bei anderen primär entzündlichen Erkrankungen des ZNS der Katze (RAND et al., 1994b).

Entzündungsreaktionen, die nicht an den liquornahen Bereichen wie Meningen, Ependym und Plexus choroideus liegen, führen nicht immer zu Liquorveränderungen. Vor allem fokale oder lokalisiert subependymale Läsionen lassen den Liquor physiologisch erscheinen (PEDERSEN, 1983; TAMKE et al., 1988).

Die entzündlichen Vorgänge können Veränderungen des Liquordrucks und der Fließeigenschaften bewirken. Dadurch ist es möglich, dass trotz korrekter Punktionsweise kein Liquor zu gewinnen ist (KLINE et al., 1994).

Wird davon ausgegangen, dass nur der pathologische Biotyp eines FCoV in Makrophagen vorkommt, so ist nach FOLEY und Mitarbeitern (1998) der Nachweis von FCoV in Makrophagen des Liquors diagnostisch. Der Versuch, mit RT-PCR die virale RNS nachzuweisen, gelingt vor allem in den Fällen, in denen ein zellreicher Liquor vorliegt. Die PCR aus dem Liquor erbrachte nur in 31% der Fälle mit ZNS-Beteiligung ein positives Ergebnis. Falsch positive Resultate traten nicht auf.

1.5.2.2 Spezielle weiterführende Diagnostik

Verdächtig sind Befunde im CT oder MRT, die eine periventrikuläre Kontrastmittelanreicherung ergeben oder eine Erweiterung der Ventrikel zeigen (BRAUND, 2003). FOLEY und Mitarbeiter (1998) diagnostizierten mit MRT eine Kontrastmittelanreicherung im periventrikulären Bereich als Ependymitis, die sie histologisch als FIP bestätigen konnten. Ein Hydrozephalus lässt sich in den bildgebenden Verfahren ebenfalls nachweisen (KLINE et al., 1994; FOLEY et al., 1998).

Entsprechend der Lokalisation innerhalb des ZNS lassen sich die betroffenen Strukturen als verändert darstellen. BARONI und HEINOLD (1995) fanden bei zwei Katzen mit ZNS-Manifestation der FIP ein verändertes akustisch evoziertes Potential (BAER). Eine erhöhte Latenzzeit und eine verminderte Amplitude der Wellen III, IV und V deuteten auf eine Hirnstammläsion hin.

1.6 Differentialdiagnosen zu FIP mit Beteiligung des ZNS

Alle Symptome, die bei FIP mit ZNS-Beteiligung auftreten können, sind nicht krankheitsspezifisch und können daher durch jede andere Krankheit verursacht werden, die neuroanatomisch die gleichen Strukturen betrifft (DELAHUNTA, 1983).

Steht z.B. durch die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis fest, dass es sich um eine entzündliche Erkrankung des ZNS handelt, ist der Kreis der Differentialdiagnosen bereits enger gefasst. Nach RAND und Mitarbeitern (1994b) gehen bei der Katze 75% der primär entzündlichen ZNS-Erkrankungen auf Virusinfektionen zurück. Davon ist etwa die Hälfte durch das Coronavirus bedingt. Eine Protozoeninfektion, in erster Linie mit *Toxoplasma gondii*, kann ebenfalls zu einer Entzündung des ZNS führen. Auch bakteriell bedingte Entzündungen sind beschrieben. Bei anderen Ursachen wie z.B. immunmediierter Entzündung ist die Ätiologie oft unbekannt.

Bei primär nicht entzündlichen Erkrankungen des ZNS kann es sekundär zu einer Entzündungsreaktion kommen. Mit der Untersuchung des Liquors kann daher oft keine eindeutige Unterscheidung zu primär entzündlichen Ursachen gemacht werden. Nach der Studie von RAND und Mitarbeitern (1994a) treten bei der Katze als primär nicht entzündliche Krankheiten am häufigsten Neoplasien und die feline ischämische Enzephalopathie auf. Als weitere Differentialdiagnosen werden Trauma, Blutung und angeborene oder degenerative Veränderungen aufgeführt. An allen Erkrankungen des ZNS der Katze hat FIP nach Angaben der Autoren mit 18% den zweithöchsten Anteil nach den Neoplasien. Bei einer jungen Katze mit multifokalen neurologischen Symptomen, einem hohen Proteingehalt und erhöhter Leukozytenzahl im Liquor war nach der genannten Studie die Hauptverdachtsdiagnose eine ZNS-Manifestation bei FIP. Ist die Symptomatik mehr fokal und der Proteingehalt mäßig erhöht, werden von den Autoren bei jungen Katzen andere Viruserkrankungen als Coronaviren, degenerative Erkrankungen und die feline ischämische Enzephalopathie als Differentialdiagnosen genannt. BARLOUGH und SUMMERS (1984) weisen darauf hin, dass auch an neuronale Speicherkrankheiten wie die Gangliosidose, Intoxikationen, Toxoplasmose, Kryptokokkose und das „fading kitten syndrome“ infolge einer FeLV-Infektion gedacht werden sollte.

Bezüglich der histopathologischen Befunde nennt FATZER (1975) als Differentialdiagnosen Pilzinfektionen, Toxoplasmose oder leukotische Prozesse. Bei den beiden erstgenannten sollte es möglich sein, Pilzhyphen oder Hefen bzw. Parasiten oder Zysten zu identifizieren. In manchen Fällen bei FIP treten nach FATZER (1975) die neutrophilen Granulozyten in den Hintergrund. Wenn die lymphoplasmazelluläre Zelllinie dominiert und eventuell Malignitätskriterien wie Mitosen auftreten, dann muss nach den Autoren an leukotische Veränderungen gedacht werden.

2 NATÜRLICHE BARRIEREN IM ZENTRALEN NERVENSYSTEM

Neben den offensichtlich schützenden Einrichtungen, wie dem knöchernen Schädel und den Hirnhäuten, gibt es weitere Schutzvorrichtungen, die das Gehirn vor Schädigungen bewahren sollen. Diese bestehen vorwiegend aus der Blut-Hirn-Schranke und der Blut-Liquor-Schranke, die das Gehirn weitgehend vom Blutstrom und dem restlichen Körper isolieren. Ausgenommen von der Blut-Hirn-Schranke sind die Zirkumventrikularorgane, die fenestrierte Kapillaren besitzen. Dazu gehören die Neurohypophyse, die Area postrema, das Organum vasculosum der Lamina terminalis und das Subfornikalorgan (GANONG, 2001; IRONSIDE und PICKARD, 2002).

2.1 Blut-Hirn-Schranke

Die Blut-Hirn-Schranke hat besondere strukturelle und funktionelle Komponenten. Strukturell gesehen besteht sie aus Kapillarendothel, Perizyten, perivaskulärer Mikroglia, Astrozyten und der Basalmembran. Die Astrozyten legen ihre Fortsätze um das Kapillarendothel. Dieses Endothel weist Eigenschaften auf, die an anderen Stellen des Körpers nicht vorkommen. Dort findet man die so genannten „tight junctions“ ohne Fenestration, wenig intrazelluläre pinozytische Vesikel und sehr viele Mitochondrien (IRONSIDE und PICKARD, 2002). Bei den tight junctions verschmelzen die beiden äußeren Schichten gegenüberliegender Oberflächenmembranen, so dass es keinen interzellulären Spaltraum mehr gibt (LIEBICH, 1993). Lipidlösliche Substanzen gelangen per Diffusion durch das Endothel. Andere Substrate wie z.B. Glukose benötigen dagegen Transportmechanismen, da die passive Penetration nur sehr langsam verläuft. Es gibt außerdem einen nur in den Gehirnkapillaren vorkommenden $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Kotransporter, der durch Stimulation der Astrozyten ausgebildet wird. Außerdem existieren Transportsysteme für Schilddrüsenhormone, verschiedene organische Säuren, Choline, Nukleinsäurevorstufen und neutrale, basische bzw. saure Aminosäuren (GANONG, 2001). Für Wasser, Sauerstoff und CO_2 ist die Schranke frei permeabel. Plasmaproteine und die meisten nicht lipidlöslichen großen organischen Moleküle können die Blut-Hirn-Schranke so gut wie nicht überschreiten (GUYTON und HALL, 2000). Die Passagerate ist umgekehrt proportional zu der Molekülgröße und direkt proportional zur Lipidlöslichkeit. Albumin kann einfacher in

den Liquorraum übertreten als Immunglobuline, da es mit 66 000 D die geringste Molekülgröße hat (REIBER, 1998). Daher soll ein Medikament, das im ZNS therapeutische Konzentrationen erreichen soll, möglichst wenig an Albumin gebunden sein, da dies die Molekülgröße stark erhöht (FENNER, 2000).

Die Funktion der Blut-Hirn-Schranke besteht in der Erhaltung einer konstanten Umgebung. Die Neurone sind sehr empfindlich gegenüber Ionenschwankungen. Zusätzlich werden endogene und exogene Toxine ferngehalten und der Übertritt von Neurotransmittern in die Zirkulation verhindert (GANONG, 2001). Die Blut-Hirn-Schranke besitzt einen Transporter, der bestimmte Stoffe aktiv aus dem Gehirn in das Blut exportieren kann. Es handelt sich dabei um den so genannten „multi-drug resistance transporter“ *mdr1a*, der auch als P-Glykoprotein 1 bekannt ist. Eine Überexpression dieses Proteins führt zu einer vermehrten Ausschleusung, eine zu geringe Expression zu einer Anhäufung von Substanzen im Gehirn (EDWARDS, 2001). Zu den Substraten, die durch das P-Glykoprotein ausgeschleust werden, gehören Ivermectin, Loperamid, Vincristin, Vinblastin, Ondansetron und Moxidectin (MEALEY et al., 2002).

Eine Mutation im *mdr1*-Gen führt zu einer Erhöhung der Sensibilität für bestimmte Substanzen, da sie sich im Gehirn anreichern. Bei Ivermectin-empfindlichen Collies konnte eine Deletion innerhalb des *mdr1*-Gens nachgewiesen werden (MEALEY et al., 2001). Das mutierte Allel kam bei 35% der Collies homozygot und bei 42% heterozygot vor (MEALEY et al., 2002).

Bei Menschen mit therapieresistenter Epilepsie wurde eine erhöhte Expression von *mdr1* gefunden. Das legt den Schluss nahe, dass durch das vermehrte Auftreten von *mdr1* nur unzureichende Mengen an antiepileptischen Substanzen im Gehirn angereichert werden (TISHLER et al., 1995). Studien an Ratten zeigten, dass die Konzentration der Antiepileptika Phenobarbital, Lamotrigin und Felbamat im Gehirn durch die Überexpression reduziert wurden (POTSCHKA et al., 2002).

2.2 Blut-Liquor-Schranke

Die Blut-Liquor-Schranke besitzt dieselben Funktionen wie die Blut-Hirn-Schranke und befindet sich am Plexus choroideus. Die dort vorkommenden Kapillaren weisen zwar Lücken zwischen den Endothelzellen auf, dafür bildet aber das Plexusepithel selbst tight junctions und trennt damit die Kapillaren vom Liquor (GANONG, 2001).

2.3 Liquor-Extrazellularraum-Schranke

Die Liquor-Extrazellularraum-Schranke tritt entlang der Ventrikel und der Gehirnoberfläche auf. An den Ventrikeln sind die Ependymzellen nur unvollständig verbunden und besitzen keine Basalmembran. Unter den Ependymzellen liegen Gliazellen. Entlang der äußeren Oberflächen bedeckt die Pia mater das Gehirn. Hier existiert eine Basalmembran, der eine Lage Astrozytenfortsätze angelagert ist. In beiden genannten Zellschichten gibt es keine dichten Zellverbindungen, so dass die Schrankefunktion nur gering ist. Daher haben Bestandteile im Liquorraum leichten Zugang zum Extrazellularraum des Hirnparenchyms (DELAHUNTA, 1983).

3 SPEZIFISCHE ANTIKÖRPER IM LIQUOR CEREBROSPINALIS

Das Ziel moderner Liquordiagnostik ist, zwischen dem aus dem Blut in den Liquor gelangten Anteil oder dem im ZNS produzierten Anteil der Antikörper zu differenzieren. Für die Diagnose einer ZNS-Infektion ist vor allem der intrathekal synthetisierte Teil relevant. Denn nicht die Höhe oder der Nachweis eines Liquorantikörpers alleine kann als Zeichen intrathekalen Immunantwort gewertet werden, sondern erst der Nachweis einer im ZNS selbst gebildeten Fraktion erlaubt den Schluss auf die Ursache einer Erkrankung des ZNS (ANDIMAN, 1991; REIBER, 2003).

Wie wichtig der Nachweis der intrathekalen Produktion ist, zeigt eine Studie zu Toxoplasmose-Infektionen bei AIDS-Patienten. Aufgrund der gestörten Blut-Hirnschranke bei AIDS, treten Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* im Liquor sowohl bei AIDS-Patienten mit Toxoplasmose-Enzephalitis als auch bei AIDS-Patienten ohne Toxoplasmose-Enzephalitis auf. Eine intrathekale Produktion konnte aber nur bei den Patienten mit Toxoplasmose-Enzephalitis bestätigt werden (CONTINI et al., 2000).

3.1 Intrathekale Produktion

TOURTELLOTTE (1970) vertritt die Meinung, dass die Lymphozyten innerhalb der Liquorflüssigkeit selbst bei maximaler Stimulation nicht in der Lage sind, signifikant zum Immunglobulin-Anteil im Liquor cerebrospinalis beizutragen. Der Begriff „intrathekal“ umfasst somit die lokale Produktion von Antikörpern durch Zellen, die sich im Hirnparenchym oder den Meningen befinden, im Gegensatz zu der Antikörper-Fraktion, die aus dem Blut in den Liquorraum übergetreten ist.

Die ortsansässigen antigenpräsentierenden Zellen des ZNS bestehen aus der Mikroglia und den Endothelzellen. Sie entwickeln während eines entzündlichen Prozesses MHC-Klasse I- und II-Moleküle und bringen die Immunantwort in Gang (MALE und PRYCE, 1988). Lokal produzierte Antikörper stammen von B-Zellen und Plasmazellen, die während der Entzündungsreaktion ins ZNS eingewandert sind und dort über eine ausgedehnte Zeit spezifische Antikörper produzieren können. Solche Immunglobuline sind meist oligoklonal, d.h. eine kleine Anzahl von B-Zell-Klonen ist

für die Produktion verantwortlich (MALE, 1992). Bei akuten Infektionen werden ab der zweiten Wochen Antikörper lokal im ZNS gebildet (FELGENHAUER und BEUCHE, 1999).

Der genaue Mechanismus der Einwanderung von Lymphozyten und Plasmazellen ist noch nicht bekannt. Wahrscheinlich werden immunkompetente Zellen durch endotheliale Adhäsionsmoleküle gesteuert. Es wird vermutet, dass die Aktivierung der eingewanderten B-Zellen durch Vorgänge innerhalb des ZNS ausgelöst wird (FELGENHAUER und BEUCHE, 1999). Neuere Studien an einem Mäusemodell für die ZNS-Manifestation bei Lupus erythematoses charakterisierten die Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1. Diese traten nur bei autoimmun-erkrankten Mäusen und nicht bei den Kontrollen auf. Eine Vermehrung der Adhäsionsmoleküle kann zu einem vermehrten Eintritt von B-Zellen führen (ZAMEER und HOFFMANN, 2003). SEABROOK und Mitarbeiter (1998) fanden heraus, dass die Lymphozyten des ZNS zum Pool der zirkulierenden Lymphozyten gehören, die auch ohne Aktivierung einwandern und das ZNS wieder verlassen, ohne dass ein Krankheitsprozess vorliegt.

LAPPIN und Mitarbeiter (1996) provozierten bei Katzen 36 Wochen nach einer oralen Infektion mit *Toxoplasma gondii* eine intrathekale Antikörpersynthese, indem sie abgetötete Tachyzoiten subkutan injizierten. Die Autoren nennen zwei Möglichkeiten für die intrathekale Immunglobulinproduktion: Zum einen könnten Antigenpräsentierende Zellen in das ZNS eingewandert sein und die lokale Immunabwehr zur Produktion stimuliert haben. Zum anderen könnten außerhalb des ZNS sensibilisierte B-Zellen in das ZNS eingedrungen sein und dort Antikörper synthetisiert haben. Zusätzlich konnte diese Studie zeigen, dass selbst die unspezifische Injektion eines Adjuvans zur spezifischen Antikörperproduktion im ZNS führt. SUMMERS und Mitarbeiter (1978) wiesen in frühen Studien nach, dass Lymphozyten, die mit Staupevirus infiziert waren, in das ZNS einwandern und so die Infektion beschleunigen konnten.

Um eine echte intrathekale Antikörperproduktion aufzudecken, wurden qualitative und quantitative Ansätze entwickelt.

3.2 Qualitativer Nachweis

Qualitative Verfahren werden seltener verwendet als quantitative, sind aber genauso geeignet, eine intrathekale Produktion spezifischer Antikörper aufzuzeigen. Eine aufwändige Möglichkeit, die örtliche Antikörperproduktion im ZNS nachzuweisen, ist die Kultivierung von Lymphozyten, die aus dem Liquor erkrankter Patienten gewonnen wurden. Diese produzierten auch *in vitro* spezifische Antikörper (FORSBERG et al., 1986).

Eine weitere Variante ist die Darstellung spezifischer oligoklonaler Banden im Liquor mittels isoelektrischer Fokussierung (SINDIC et al., 1994). In Bezug auf oligoklonale Banden können drei verschiedene Formen auftreten (CONTINI et al., 1998): identische oligoklonale Banden in Liquor und Serum (sog. „mirror pattern“), oligoklonale Banden, die nur im Liquor auftreten (lokale Synthese) und identische oligoklonale Banden in Liquor und Serum mit zusätzlichen Banden, die nur im Liquor auftreten (sog. „mixed pattern“). In den oligoklonalen Banden können erregerspezifische Antikörper gemessen werden. Falls eine Infektion des ZNS vorliegt, kommen Antikörper gegen den krankheitsverursachenden Erreger in größerer Menge vor als gegen andere Antigene gerichtete Antikörper (ANDIMAN, 1991).

3.3 Quantitativer Nachweis

Die einfachste Möglichkeit ist, lediglich die Immunglobuline im Liquor zu bestimmen, die gegen ein erregerspezifisches Antigen oder Protein gerichtet sind. Die alleinige Messung dieser Antikörper gibt nur einen schwachen Beweis für eine ZNS-Infektion, da keine Aussage über die Herkunft dieser Antikörper getroffen werden kann (ANDIMAN, 1991).

Die Antikörper gegen den vermutlich krankheitsauslösenden Erreger können mit anderen Antikörpern im Liquor verglichen werden. Diese Vergleichsantikörper sollten gegen Antigene gerichtet sein, mit denen der Patient mit großer Wahrscheinlichkeit Kontakt hatte, die aber keine primären Enzephalitiserreger sind und die nicht intrathekal produziert wurden. Beim Menschen sind dafür das Tetanustoxin und das Masern- oder Adenovirus geeignet (WILSKE et al., 1986; KAHLON et al., 1987; ANDIMAN, 1991). Überwiegen die erregerspezifischen Immunglobuline gegenüber

den Vergleichsglobulinen, dann ist eine lokale Produktion wahrscheinlicher als ein passiver Transfer oder eine unspezifische polyklonale Stimulation, die alle Antikörper gleich betreffen müssten (WILSKE et al., 1986; KAHN et al., 1987; ANDIMAN, 1991). In der Humanmedizin findet dieser Vergleich zumindest in der neueren Literatur keine Anwendung mehr. In der Tiermedizin wird der Vergleich zwischen verschiedenen Antikörpern noch angewendet. Als Referenzantikörper sind beispielsweise das Adenovirus (GREENE und APPEL, 1998) oder das Calicivirus (DUBEY und LAPPIN, 1998) geeignet.

Die Aussagekraft von Liquorantikörpern wird erhöht, wenn sie mit den Serumantikörpern verglichen werden. Ein hohes Antikörperverhältnis zwischen Liquor und Serum legt eine intrathekale Produktion nahe (ANDIMAN, 1991).

Da spezifische Antikörper die gleiche Molekülgröße wie auch die übrigen Antikörper derselben Immunglobulinklasse aufweisen, muss ihre Schrankenpermeabilität die gleiche sein. Daher ist das Verhältnis des Quotienten eines spezifischen IgG ($Q_{\text{spec}} = \text{Titer}_{\text{CSF}} / \text{Titer}_{\text{Serum}}$) zum Quotienten von IgG ($Q_{\text{IgG}} = \text{IgG}_{\text{CSF}} / \text{IgG}_{\text{Serum}}$) dasselbe. Dementsprechend sollte das Verhältnis dieser beiden Quotienten, also $Q_{\text{spec}} / Q_{\text{IgG}}$, bei ungestörter Schranke 1,0 betragen. Es wird größer, wenn zusätzliche Antikörper im ZNS gebildet werden (REIBER und LANGE, 1991). Der Referenzbereich liegt für alle Antikörper unter 1,5. Die Angabe in Titern ist wegen der stufenweisen Verdünnung ungenau und daher nicht sehr gut geeignet. Aufgrund der höheren Ungenauigkeit von Titerstufen werden erst $Q_{\text{spec}} / Q_{\text{IgG}}$ von > 4 als pathologisch interpretiert (REIBER, 2003).

Die Messgröße $Q_{\text{spec}} / Q_{\text{IgG}}$ wird als spezifischer Antikörper-Index bezeichnet. In manchen Quellen wird er auch als Goldman-Witmer-Koeffizient oder C-Wert angesprochen. Der IgG-Quotient wird als Schrankenparameter verwendet und macht eine zusätzliche Evaluierung der Blut-Hirn-Schranke überflüssig.

Statt des IgG-Indexes ist auch der Albuminquotient (Q_{Alb}) als Bezugsgröße geeignet. Der Antikörper-Index wird dann mit gleicher Aussagekraft aus $Q_{\text{spec}} / Q_{\text{Alb}}$ berechnet (KAISER und LÜCKING, 1993; GÜNTHER et al., 1997).

Mit der Charakterisierung der Antikörper als Quotienten wurden methodenunabhängige Werte geschaffen, die die Grundlage für die Vergleichbarkeit von Daten legen (REIBER, 1995).

3.4 Interpretationsmöglichkeiten

Zusammen mit den berechneten Indizes und den absolut gemessenen Titern spezifischer Antikörper in Liquor und Serum kann eine intrathekale Produktion auf drei verschiedene Arten beurteilt werden (REIBER, 2003):

- Es liegt eine akute Erkrankung mit monospezifischer Reaktion auf ein einzelnes Antigen vor. Dabei machen die spezifischen Antikörper im Liquor etwa 20 bis 30% aller intrathekal produzierten Immunglobuline dieser Klasse aus. Zusätzlich sind die Titer im Serum und möglicherweise auch im Liquor erhöht. Der Antikörper-Index liegt deutlich über dem Referenzbereich.
- Es liegt eine postakute, im Verlauf abnehmende Antikörpersynthese vor, die klinisch keine Relevanz hat. Die Titer in Liquor und Serum sind hier niedrig und liegen im Bereich des normalen Durchseuchungstiters.
- Es liegt eine polyspezifische Immunreaktion vor, zu der der gemessene spezifische Antikörper beiträgt. Eine solche Reaktion tritt vor allem bei chronisch entzündlichen Erkrankungen des ZNS auf, wozu auch Autoimmunkrankheiten gehören. Die einzelnen Fraktionen der Antikörper im Liquor machen in der Regel nicht mehr als 1% aller intrathekal produzierten Immunglobuline ihrer Klasse aus. Der Antikörper-Index ist erhöht, liegt aber oft unter dem akuter Erkrankungen.

3.5 Sensitivität und Spezifität

Die Methoden zum Nachweis einer intrathekalen Produktion wurden in der Humanmedizin über Jahre verfeinert. Die Daten wurden in großen Studien mit mehreren hundert Patienten gewonnen. Die früher verwendeten Formeln zur Berechnung einer intrathekalen Synthese wurden schwerwiegend verfälscht, wenn eine Störung der Blut-Hirn-Schranke vorlag (LEFVERT und LINK, 1985; GALLO et al., 1988). Lineare Modelle, nach denen bei einer Schrankenstörung Albumin und Immunglobuline zu gleichen Anteilen aus dem Blut übertreten sollten, mussten neu überdacht werden. Neuere Ansätze gingen davon aus, dass das Verhältnis des Ig-Quotienten zum Albumin-Quotienten einer Hyperbel gleicht (REIBER und FELGENHAUER, 1987) oder einem Logarithmus folgt (ÖHMAN et al., 1989). Das bedeutet, dass je nach

Grad der Schrankenstörung die Permeabilität für verschiedene Molekülgrößen unterschiedlich ist.

Mit der Einführung des Antikörper-Index wurden Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke in einer Formel berücksichtigt (FELGENHAUER et al., 1985). Im Falle einer zusätzlichen polyspezifischen Immunglobulinsynthese im ZNS fällt die Sensitivität des Antikörper-Index jedoch niedrig aus. Dabei werden Antikörper gegen viele verschiedene Antigene gebildet, die nicht gegen einen ätiologischen Erreger gerichtet sind. In diesem Fall steigt der IgG-Quotient und führt zu einem falsch niedrigen Antikörper-Index. Daher wurde eine empirische obere Grenze für IgG im Liquor entwickelt, bis zu der die IgG-Fraktion nur aus dem Blut und nicht aus intrathekaler Synthese stammen kann (sog. Limes-Wert, Q_{lim}). Für den Fall dass $Q_{IgG} < Q_{lim}$ ist, wird Q_{spec} / Q_{IgG} zur Berechnung des Antikörper-Index verwendet. Ist aber $Q_{IgG} > Q_{lim}$, dann wird Q_{spec} / Q_{Lim} benutzt. Die Sensitivität konnte dadurch deutlich gesteigert werden (REIBER und LANGE, 1991).

Der Antikörper-Index ist nach Meinung einiger Autoren das sensitivste Verfahren für die Feststellung einer humoralen Immunantwort innerhalb des ZNS (FELGENHAUER und BEUCHE, 1999). In manchen Studien ist jedoch der Nachweis oligoklonaler Banden dem entsprechenden Antikörper-Index überlegen. Bei 38 Patienten mit Trypanosomiasis war die Darstellung oligoklonaler Banden sensitiver als der Antikörper-Index (LEJON et al., 2003).

Die Entwicklung von Immunofluoreszenzassay, Immunoblot, Westernblot oder Immunospotassay lieferte Verfahren, die in der Methodik eine hohe Spezifität aufweisen. Je nachdem, welches Immunglobulin nachgewiesen wird, variieren die Methoden jedoch in ihrer Sensitivität. Der Antikörper-Index für *Borrelia burgdorferi*-Antikörper war z.B. sensitiver, wenn die Titer mit ELISA und nicht mit Immunfluoreszenz gemessen wurden. Dagegen zeigten die ELISA-Techniken stärkere Tag zu Tag-Schwankungen (KAISER und LÜCKING, 1993). Die Messung von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* hatte im Liquor eine Spezifität von 94%. Die Spezifität des Antikörper-Index betrug 98% (STIERNSTEDT et al., 1985).

Für jeden Test muss aber zusätzlich die klinische Sensitivität und Spezifität berücksichtigt werden, die krankheitsbezogen und zeitabhängig sehr unterschiedlich ausfallen kann (REIBER, 2003). Es gibt Krankheiten, für die die Sensitivität des Antikörper-Index bei der diagnostischen Erstpunktion bei fast 100% liegt. Dazu

gehört die subakute sklerosierende Panenzephalitis. Hingegen ist bei einer Herpes simplex-Enzephalitis die Sensitivität für den Antikörper-Index bei der Erstdiagnostik 0%, da der Index frühestens ab dem siebten Tag ansteigt (REIBER, 2003).

Die Spezifität der Antikörperbestimmung im Liquor wird zum Teil durch Kreuzreaktionen erniedrigt. Bei Antikörpern gegen Flaviviren ist bekannt, dass häufig Fehlinterpretationen durch Kreuzreaktion mit anderen Antikörpern entstehen (HAGLUND et al., 2003; MALAN et al., 2003).

Die Demonstration spezifischer Immunglobuline im Liquor bedeutet nicht zwangsläufig, dass eine aktive Infektion vorliegt. Bei einigen Infektionen können auch nach erfolgreicher Behandlung über Jahre bis sogar Jahrzehnte Antikörper im Liquor nachweisbar bleiben. Dies kann bei Neurosyphilis oder Herpesenzephalitis der Fall sein (FELGENHAUER und BEUCHE, 1999). In vielen Veröffentlichungen werden falsch positive Ergebnisse bei klinisch gesunden Patienten erwähnt. Durch die parenterale Applikation von Ovalbumin konnten bei Pferden Antikörper gegen Ovalbumin im Liquor nachgewiesen werden (FURR, 2002). Klinisch gesunde Fohlen zeigten bis zu 90 Tage postnatal Liquorantikörper, wenn deren Mütter gegen *Sarcocystis neurona* geimpft waren (COOK et al., 2002). Nach einer Impfung gegen *Sarcocystis neurona* zeigten 77% der Pferde Liquorantikörper. Der IgG-Index stieg bei 90% der bereits liquorpositiven Pferden nach der Impfung erneut an. Kein Tier erkrankte klinisch. Mit den Banden des Westernblots konnten natürlich infizierte und geimpfte Pferde nicht unterschieden werden (WITONSKY et al., 2004). Verglichen mit *post mortem* Untersuchungen betrug die Sensitivität der Westernblots im Liquor für *Sarcocystis neurona* 87% und die Spezifität 44%, wenn neurologische Veränderungen aufgetreten waren (DAFT et al., 2002). In manchen Studien zeigte der Antikörper-Index sogar eine intrathekale Produktion von Toxoplasma-Antikörpern auch bei klinisch gesunden Tieren an (MUNANA et al., 1995; LAPPIN et al., 1996). In der Humanmedizin ist erwähnt, dass bei zwei von 904 Patienten ein erhöhter Antikörper-Index gegen FSME vorlag, ohne dass klinische Hinweise für FSME bestanden (TREIB et al., 1998).

3.6 Anwendung in der Humanmedizin

In der Humanmedizin werden erregerspezifische Antikörper für verschiedene Fragestellungen verwendet. Zum einen dienen sie der Diagnose einer Infektion mit einem spezifischen Erreger. Zum anderen können über den gleichzeitigen Nachweis mehrerer Antikörper Krankheitskomplexe diagnostiziert werden, die nicht zu den klassischen Infektionskrankheiten gehören. Bei bestimmten chronisch entzündlichen Krankheiten des ZNS werden Antikörper im Gehirn synthetisiert, die nicht gegen das ursächliche Antigen gerichtet sind, sondern gegen andere Antigene, die nicht primär am Krankheitsgeschehen beteiligt sind (REIBER, 2003). Das klassische Beispiel ist Multiple Sklerose, bei der intrathekal Antikörper gegen das Rötelnvirus, Varizella zoster Virus, Herpes simplex Virus, Mumps-Viren oder Toxoplasma gondii gebildet werden, ohne dass deren Antigene im Gehirn vorkommen (REIBER et al., 1998).

Eine besondere Stellung für den Nachweis einer polyspezifischen Immunantwort nimmt der kombinierte Nachweis verschiedener Antikörpern ein. Erhöhte Antikörperindizes zweier Immunglobuline, deren Erreger nicht als Doppelinfection auftreten, können als Hinweis auf eine polyspezifische Immunreaktion gewertet werden. Der Nachweis von Masern-, Röteln-, Zoster-Antikörpern (MRZ-Reaktion) ist derzeit die empfindlichste und spezifischste Methode, einen chronisch entzündlichen Prozess vom Autoimmuntyp im ZNS zu diagnostizieren (REIBER, 2003). Die MRZ-Reaktion ist nicht spezifisch für Multiple Sklerose und kann auch bei anderen Autoimmunerkrankheiten mit ZNS-Beteiligung vorkommen wie z.B. HIV-Infektion, Lupus erythematoses, Wegenersche Granulomatose oder dem Sjögren-Syndrom (VAKAET und THOMPSON, 1985; GRIMALDI et al., 1991; GRÄF et al., 1994; REIBER, 2003).

Mit dem Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern im Liquor kann bei ZNS-Infektionen die Akuität nicht interpretiert werden, da es im Verlauf der Immunantwort nicht zu dem für das Serum typischen Wechsel der Immunglobulinklassen von IgM nach IgG kommt (REIBER, 1998). Man unterscheidet lediglich, ob eine oder mehrere Immunglobulinklassen vorliegen (Ein-, Zwei- oder Dreiklassenreaktion).

Die Anwendung hat sich soweit verfeinert, dass sogar erregerspezifische Antikörper der verschiedenen Immunglobulinklassen – IgG, IgM, IgA – unterschieden werden. Beispielsweise treten spezifische IgM-Antikörper bei Borreliose, Röteln, Masern, Influenza, Toxoplasmose, FSME, Varizella zoster Virus, Herpes simplex Virus, Epstein

Barr Virus und Cytomegalie Virus auf. IgM-Antikörper-Indizes tragen bei jedem vierten bis fünften menschlichen Patienten zur Diagnose bei (LINKE und ZIMMERMANN, 1999). Bei Herpes simplex Virus- und Varizella zoster Virus-Infektionen fällt die spezifische IgA-Antwort stärker aus als die entsprechende IgG-Antwort. Bei Neuroborreliose dagegen werden keine IgA-Antikörper gefunden (ROBERG et al., 1995).

Neuroimmunologische Erkrankungen können charakteristische abnormale Immunreaktionen im Liquor zeigen. Dabei werden statt vollständiger Immunglobuline nur die leichten Immunglobulinketten vom κ - oder λ -Typ synthetisiert (VAKAET und THOMPSON, 1985; GALLO et al., 1989; GRIMALDI et al., 1991). Auch hier können erregerspezifische Fraktionen untersucht werden. Eine signifikant höhere intrathekale Produktion spezifischer leichter Ketten vom κ -Typ wurde beispielsweise bei AIDS-Patienten mit Toxoplasmose-Enzephalitis im Gegensatz zu AIDS-Patienten ohne Toxoplasmose-Enzephalitis gezeigt (CONTINI et al., 2000).

3.7 Anwendung in der Tiermedizin, insbesondere bei der Katze

In vielen Fallberichten wird die Bestimmung von Antikörpern erwähnt. Diese werden aber selten zu anderen Bezugspunkten wie IgG-Index oder Albumin-Quotient ins Verhältnis gesetzt. Eine Infektionskrankheit über den Nachweis ihrer spezifischen Antikörper im Liquor zu diagnostizieren, ist nur für wenige Krankheiten etabliert. Regelmäßig angewendet wird der Antikörpernachweis bei Borna (GRABNER et al., 2002) und Sarcocystis neurona (MACKAY et al., 2000; DAFT et al., 2002; PITEL et al., 2002). Einer regelmäßigen Antikörperbestimmung steht beim Kleintier im Wege, dass in der Regel nur geringe Mengen an Liquormaterial gewonnen werden können. Die unverzichtbaren Standardwerte wie Zellzahl, Zelldifferenzierung und Gesamtproteinbestimmung verbrauchen meist den Großteil des Untersuchungsgutes.

Der Antikörpernachweis im Liquor, meist im Rahmen von Fallberichten, wurde beispielsweise bei folgenden Erregern unternommen (DOW et al., 1990; CHRISMAN, 1992; REINER und FISCHER, 1998; JOHANSSON et al., 2002; PITEL et al., 2002):

- **Viren:** Staupe, Zentraleuropäische Zeckenzephalitis (FSME), HCC, Herpesvirus, Canines Parainfluenza-Virus, FIP, Tollwut, Pseudorabies, Borna, FIV
- **Protozoen:** Toxoplasma gondii, Neospora spp., Babesien, Sarcocystis neurona
- **Pilze:** Blastomykose, Kryptokokkose, Kokzidioiodomykose, Aspergillose
- **Rickettsien:** Ehrlichia spp., Rickettsia rickettsii
- **Spirochäten:** Borrelia spp.

Meist werden nur die Absolutwerte der Liquorantikörper in veterinärmedizinischen Studien verwendet, ohne sie mit den Serumantikörpern, anderen Liquorantikörpern oder der Blut-Hirn-Schrankenfunktion zu vergleichen. Daher bleibt die Aussage hinsichtlich der klinischen Relevanz oft fraglich. Eine Studie zur Leishmaniose-Infektion des Hundes fand z.B. bei 32 untersuchten Hunden Antikörper gegen Leishmania chagasi im Liquor. Nur drei der infizierten Hunde zeigten neurologische Symptome. Die Herkunft der Liquorantikörper wurde nicht weiter abgeklärt. Histopathologisch konnte keine ZNS-Läsion nachgewiesen werden (LIMA et al., 2003).

Untersuchungen, die spezifische Liquorantikörper als Index ausdrücken, stammen in geringer Anzahl aus dem tierexperimentellen Bereich für humanmedizinische Fragestellungen. Bei der Katze sind nur zwei Studien beschrieben, die den Antikörper-Index im Liquor verwenden (MUNANA et al., 1995; LAPPIN et al., 1996). Beim Hund haben JOHNSON und Mitarbeiter (1988) sowie VANDEVELDE und Mitarbeiter (1986) den Antikörper-Index berechnet. Manche Autoren gehen davon aus, dass es für die Diagnosestellung ausreichend ist, verschiedene Liquorantikörper zu bestimmen (REINER und FISCHER, 1998). Ist einer davon bedeutend höher als die restlichen, soll eine intrathekale Synthese vorliegen. Die niedrigen Titer gelangen durch die entzündlichen Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke in den Liquor und tragen nicht zur Ätiologie bei.

Antikörpermessungen im Liquor sind bei der Katze in folgenden Studien und Fallberichten beschrieben:

Protozoen:

- IgG-Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* im Liquor kamen nur bei experimentell infizierten und nicht bei uninfizierten Katzen vor. Eine intrathekale Produktion wurde angenommen, da der IgG-Index nicht erhöht war. Keine der Katzen zeigte klinische Symptome. Serumantikörper wurden nicht bestimmt (LIN et al., 1992).
- IgG-Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* im Liquor wurden bei allen experimentell infizierten Katzen nachgewiesen. IgM trat bei keiner Katze im Liquor auf. Die einzige Kontrollkatze blieb antikörpernegativ im Liquor. Alle Katzen zeigten eine intrathekale Produktion, was durch einen Antikörper-Index >1 belegt wurde. Keine der Katzen zeigte klinische Symptome. Serumantikörper waren bei allen Katzen vorhanden (MUNANA et al., 1995).
- *Toxoplasma gondii*-naive Katzen und Katzen, die bereits mit *Toxoplasma gondii* in Kontakt waren, wurden mit Antigen aus getöteten Tachyzoiten und letztere Gruppe auch mit Adjuvans ohne Antigen stimuliert. Die Tiere zeigten eine Serokonversion oder einen Anstieg der Serumtiter sowohl nach Antigen- als auch nach Adjuvansstimulation. Im Liquor stiegen die Antikörper-Indices nach Antigenstimulation bei vier von sechs Tieren auf >1 an. Nach Adjuvans-Stimulation wurde bei einer von zwei Katzen ein Antikörper-Index >1 gezeigt (LAPPIN et al., 1996).

Viren:

- Antikörper gegen das Tollwutvirus wurden bei einer von vier Katzen im Liquor gefunden, die durch ein Impfvirus erkrankt waren (ESH et al., 1982). Zwei Katzen, die mit einem Tollwut-Feldvirus infiziert wurden, zeigten ebenfalls Liquorantikörper (MURPHY et al., 1980).
- Die Mehrzahl FIV-infizierter Katzen zeigte Antikörper gegen das feline Immundefizienzvirus im Liquor (DOW et al., 1990; PHILLIPS et al., 1994). Der IgG-Index war erhöht (DOW et al., 1990).
- Vereinzelt wurden Nachweise von Antikörpern gegen Coronaviren im Liquor geführt (TAMKE et al., 1988; RAND et al., 1990a). Ein Vergleich zwischen

Liquor- und Serumantikörpern findet sich nur in einer Studie. FOLEY und Mitarbeiter (1998) haben dazu 16 Katzen mit neurologischer Form der FIP mit acht Katzen mit extraneuraler Form der FIP und drei Katzen mit anderen neurologischen Krankheiten verglichen. Bei 15 der 16 Katzen mit neurologischer Form der FIP konnten Antikörper im Liquor nachgewiesen werden. Bei keinem der elf Kontrolltiere mit extraneuraler Form der FIP oder einer anderen neurologischen Krankheit konnten Antikörper im Liquor nachgewiesen werden. Es bestand keine statistische Korrelation zwischen dem Antikörpergehalt im Serum und im Liquor. Außerdem war das Verhältnis Serum-Titer/Liquor-Titer unabhängig vom Verhältnis Serum-Protein/Liquor-Protein. Die Autoren werten dies als Hinweis, dass die Antikörper gegen Coronaviren intrathekal produziert werden. Wenn es sich um einen passiven Übertritt aus dem Serum in den Liquorraum handeln würde, dann müssten ihrer Meinung nach die Verhältnisse Serum-Protein/Liquor-Protein und Serum-Titer/Liquor-Titer ähnlich ausfallen. Dass bei keinem der Kontrolltiere Antikörper im Liquor nachgewiesen werden konnten, interpretieren die Autoren als weiteren Beweis, dass die Antikörper zu keiner Zeit die Blut-Hirn-Schranke überschritten haben.

- Es wurden Liquorantikörper gegen das Borna-Virus nach natürlicher und experimenteller Infektion beschrieben (JOHANSSON et al., 2002).
- IgG-Antikörper gegen felines Herpes-Virus 1 konnten im Liquor nachgewiesen werden. Bei Katzen mit entzündlichen ZNS-Erkrankungen trat ein signifikanter Einstrom von Serumproteinen in das Liquorkompartiment auf (DAWSON et al., 1998).

Parasiten:

- Katzen wurden als Modell für Sparganose verwendet, eine Zoonose durch einen Zestoden, der bei Fröschen und Schlangen vorkommt und am Ende der Nahrungsmittelkette durch kontaminiertes Fleisch auch den Menschen infizieren kann. Bei intrakraniell infizierten Katzen konnte ein Anstieg der Liquorantikörper verzeichnet werden (WANG et al., 1990).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

4 MATERIAL UND METHODEN

4.1 Material

4.1.1 Tiere

In die Studie gingen 67 Katzen ein, die von Januar 2001 bis Januar 2003 als Patienten an der I. Medizinischen Tierklinik in München vorgestellt wurden. Bei 66 Katzen wurde Liquor cerebrospinalis atlantookzipital und bei einer Katze lumbosakral entnommen. Serum lag nur von 63 Tieren vor. Bei allen Katzen wurde eine pathologische und histopathologische Untersuchung des Tierkörpers einschließlich des Gehirns durchgeführt. Bei einer Katze wurde zusätzlich das Rückenmark untersucht. Alle Sektionen wurden am Institut für Tierpathologie, Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie der LMU München, durchgeführt.

Die 67 Katzen wurden vier verschiedenen Krankheitsgruppen zugeordnet.

- **Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“**

Zehn Katzen wurden dieser Gruppe zugeteilt. In diesen Fällen wurden in der histologischen Untersuchung des Gehirns entzündliche Infiltrate mit einem gemischten Zellbild aus Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen gefunden. Diese befanden sich an den für FIP typischen Stellen, z.B. an den Meningen, dem Ependym, dem Plexus choroideus oder entlang der Gefäße im Gehirnparenchym. Alle Katzen zeigten histologisch gleichzeitig extraneurale Läsionen.

- **Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“**

In diese Gruppe wurden 13 Katzen eingestuft, die außerhalb des ZNS pyogranulomatöse Entzündungsherde mit oder ohne Erguss aufwiesen. In den histologischen Schnitten traten dabei die typischen gemischtzelligen Infiltrate vor allem um die Blutgefäßen auf. Bei allen Katzen wurde eine Beteiligung des Gehirns histopathologisch ausgeschlossen.

- **Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“**

In dieser Gruppe befinden sich 29 Katzen, bei denen eine Läsion des Gehirns und in einem Fall des Rückenmarks in der neuropathologischen Untersuchung diagnostiziert wurde. Ausgeschlossen wurden die Tiere, bei denen histologisch FIP nachgewiesen wurde.

Fast 40% (11 von 29) der Patienten dieser Gruppe zeigten Neoplasien des ZNS. Entzündliche Veränderungen waren nur bei zwei Katzen vorhanden. Der Rest verteilt sich auf unterschiedliche Diagnosen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Neuropathologische Diagnosen in der Gruppe 3 (n = 29)

| Diagnosegruppen | n | Untergruppen | n |
|--|----|---|----|
| ZNS-Neoplasie | 11 | Meningiom | 4 |
| | | Astrozytom | 3 |
| | | ZNS-Beteiligung eines malignen Lymphoms | 3 |
| | | Metastasen eines Hämangioendothelioms | 1 |
| unklassifiziert, FIP im ZNS ausgeschlossen | 10 | degenerative Enzephalopathie | 2 |
| | | renale Enzephalopathie | 1 |
| | | Nervenzelldegeneration im Rautenhirn | 1 |
| | | systemische, finale Permeabilitätserhöhung | 1 |
| | | Degeneration des Tractus oculomotorius | 1 |
| | | Kondensation der Vestibularisneurone | 1 |
| | | finale Hypoxidose | 1 |
| | | diffuse Anreicherung im CT, histologisch unklar | 1 |
| spongiöse Degeneration | 1 | | |
| Nekrose | 3 | Nekrose Kortex und Ammonshorn | 2 |
| | | lamelläre Kortexnekrose | 1 |
| metabolisch | 2 | hepatoenzephalales Syndrom | 2 |
| entzündlich | 2 | Meningitis und Polioenzephalitis (FIP ausgeschl.) | 1 |
| | | Protozoenenzephalitis und Meningiom | 1 |
| neurovaskulär | 1 | subdurale Massenblutung nach Thrombus im RM | 1 |
| Gesamtzahl | 29 | | 29 |

- **Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“**

Dieser Gruppe wurden 15 Katzen zugeordnet. Sie zeigten histopathologisch keine Hinweise für FIP. Bei allen Tieren dieser Gruppe wurde das Gehirn als histopathologisch unauffällig befundet.

Über 40% der Patienten dieser Gruppe waren ebenfalls an einer Neoplasie erkrankt, der Rest verteilt sich auf verschiedene Krankheitsgruppen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Diagnosen in der Gruppe 4 (n = 15)

| Diagnosegruppen | n | Untergruppen | n |
|--|----|--|----|
| Neoplasie | 7 | malignes Lymphom | 3 |
| | | Adenokarzinom | 3 |
| | | Plattenepithelkarzinom | 1 |
| Kardiomyopathie | 3 | | 3 |
| Hepatopathie | 1 | Hepatopathie u. malignes Lymphom Ösophagus | 1 |
| Enteropathie | 1 | katharrhalisch-eitrige Enteritis | 1 |
| entzündlich | 1 | Pyometra, Peritonitis | 1 |
| Endoparasitose | 1 | Lungenwurmbefall | 1 |
| unklassifiziert, FIP im ZNS ausgeschlossen | 1 | chronisch-myeloproliferative Erkrankung des Knochenmarks | 1 |
| Gesamtzahl | 15 | | 15 |

4.2 Methoden

4.2.1 Klinische Allgemeinuntersuchung

Im Rahmen der klinischen Allgemeinuntersuchung wurden Allgemeinbefinden, Körpertemperatur und die Organsysteme Atmungsapparat, Herz-Kreislaufapparat, Verdauungsapparat, Harn- und Geschlechtsapparat, Bewegungsapparat, Haut und Haarkleid untersucht. Aufgrund der Ergebnisse der Allgemeinuntersuchung wurden weiterführende Untersuchungen eingeleitet. Außerdem wurde Alter, Geschlecht und Rasse erfasst.

4.2.2 Neurologische Untersuchung

Es wurden Bewusstsein, Verhalten, Haltung, Gang, Haltungs- und Stellreaktionen, Funktion der Kopfnerven, spinale Reflexe und das Schmerzempfinden beurteilt. Die neurologische Untersuchung wurde nur für die Katzen mit FIP (Gruppe 1 und 2) ausgewertet.

4.2.3 Extraneurale Läsionen bei FIP

Es wurde verglichen, wie häufig in Gruppe 1 und 2 die exsudative oder trockene Form der FIP vorkam. Außerdem wurde ausgewertet, wo Läsionen außerhalb des ZNS auftraten.

4.2.4 Neurale Läsionen bei FIP

Bei der Gruppe 1 wurde im einzelnen ausgewertet, welche Bereiche des Gehirns entzündlich verändert waren.

4.2.5 Probengewinnung

4.2.5.1 Serum

Die Blutentnahme erfolgte mittels steriler Einmalkanülen (Sterican, Fa. Braun, Melsungen, Größe 20 G x 1 ½“ oder 21 G x 1 ½“) aus der Vena jugularis, der Vena cephalica antebrachii oder der Vena saphena lateralis. Bei Punktion der Vena jugularis wurde das Blut mit Hilfe einer auf die Kanüle aufgesetzten 5 ml Spritze (Injekt®, Fa. Braun, Melsungen) durch Unterdruck entnommen. An den Gliedmaßen tropfte das Blut frei in das Auffanggefäß ab. Als solches wurden Serumröhrchen der Fa. Sarstedt, Nürnberg (4,5 ml Volumen) verwendet. Das Blut koagulierte bei Zimmertemperatur mindestens 20 Minuten aufrecht stehend. Danach wurde es mit 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und das Serum in 2 ml-Mikroröhrchen (Fa. Sarstedt, Nürnberg) abpipettiert. Unmittelbar nach der Serumgewinnung wurden die Proben zunächst zwei Wochen bei -20° C und anschließend bei -70° C gelagert. Die Serumentnahme erfolgte am gleichen Tag wie die Liquorpunktion.

4.2.5.2 Liquor cerebrospinalis

Die Punktion des Liquor cerebrospinalis wurde entweder unter Allgemeinanästhesie oder unmittelbar nach der Euthanasie durchgeführt. Zur Euthanasie wurde intravenös eine Überdosis an Pentobarbital (Narcoren®, Fa. Merial GmbH, Hallbergmoos) verabreicht. Im Rahmen der diagnostischen Abklärung von neurologischen Erkrankungen wurden die Katzen in Vollnarkose gelegt und intubiert. Als Prämedikation wurde 0,5 mg/kg Diazepam intravenös appliziert. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit 5 mg/kg Propofol (Propofol Abbott 1 %, Abbott GmbH, Wiesbaden) i.v., zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde nach Wirkung nachdosiert.

Zur Liquorentnahme wurden geschliffene Liquorpunktionskanülen mit Mandrin (Spinocan®, 0,73 x 0,75 mm/ 22 G x 3“, Fa. Braun, Melsungen) verwendet. Die Punktion erfolgte bis auf eine Ausnahme atlantookzipital. Nur bei Patient Nr. 201 wurde der Liquor lumbosakral gewonnen. Der Liquor floss frei tropfend ab und wurde vor dem Ablösen von der Kanüle mit einer 2 ml Spritze (Injekt®, Fa. Braun,

Melungen) steril aufgefangen, ohne diese direkt auf die Kanüle aufzusetzen. Bei Katzen, die euthanasiert wurden, wurde die maximal gewinnbare Menge Liquor abgenommen. Dies waren im Höchstfall 5 ml. Diente die Liquorpunktion zur Diagnostik, dann wurden je nach Körpergröße der Katze nur maximal 1,5 ml gewonnen, um das Tier nicht zu gefährden.

4.2.6 Laboruntersuchungen

4.2.6.1 Konventionelle Liquordiagnostik

Die Erstverarbeitung des Liquors erfolgte innerhalb von 30 Minuten.

Zur Auflösung der Erythrozyten im Liquor wurden 10 µl von 96%igem Eisessig zu 90 µl Liquor gegeben. Anschließend wurde eine Fuchs-Rosenthal-Zählkammer (0,200 mm Tiefe, 0,0625 mm², Fa. Brand, Wertheim) mit einem Deckblatt (Deckgläser für Hämacytometer 20 x 26 mm, Fa. Menzel-Gläser, Braunschweig) vorbereitet und jeweils eine der beiden Kammern mit etwa 50 µl nativem Liquor und 50 µl behandeltem Liquor befüllt. Aus dem behandelten Liquor wurde in der 400-fachen Vergrößerung die Gesamtzahl der Leukozyten ermittelt. Im nativen Liquor wurden ebenfalls bei 400-facher Vergrößerung die Erythrozyten gezählt. Die Angabe der Erythrozyten und Leukozyten erfolgt in Anzahl/3/µl, da die Zählkammer ein Volumen von 3,2 µl besitzt (FELGENHAUER und THOMAS, 1998). Das Differentialzellbild wurde wegen der geringen Materialmengen nicht beurteilt.

Das Gesamtprotein wurde mittels Nephelometrie gemessen. Als semiquantitative Proteinbestimmung wurde die Pandyreaktion¹⁰ durchgeführt. Das Ergebnis wurde subjektiv wie folgt bewertet:

- negativ: keine Trübung
- (+): leichte Schlierenbildung
- +: geringgradige Trübung
- ++: mittelgradige Trübung
- +++: hochgradige Trübung

¹⁰ Pandy-Reagenz (0,8 mol/l Phenol, Fa. Merck KgaA, Darmstadt)

Zur Aufbewahrung wurde der Liquor bei 1500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und der Überstand in Mikroröhrchen (Fa. Sarstedt, Nürnberg) abpipettiert. Die Lagerung erfolgte die ersten 14 Tage bei -20°C und dann bei -70°C .

4.2.6.2 Bestimmung von Antikörpern gegen Coronaviren

Aus Serum und Liquor wurden nach einmaligem Auftauen Antikörper (IgG) gegen Coronaviren bestimmt. Es wurde darauf geachtet, dass die Proben bis zur Bestimmung gefroren gelagert und nur einmal aufgetaut wurden. Als Nachweisverfahren wurde im Infectious Diseases Laboratory¹¹ der Universität von Georgia, USA, eine indirekte Immunfluoreszenz (IFA) durchgeführt. Die Versendung der Proben erfolgte in einer Styroporbox auf Trockeneis.

Als Antigen wurde das feline Coronavirus ATCC VR-990 FIP virus strain WSU-1 146 verwendet, das in feline Nierenzellen (CrFK) vermehrt wurde. Als Antikörper wurden Anti-Katzen-IgG Antikörper von Ziegen (ICN FITC goat anti-cat IgG, whole molecule) benutzt.

Ermittelt wurde die letzte Verdünnungsstufe, bei der noch Fluoreszenz nachgewiesen wurde. Die Verdünnungsstufen erfolgten im Zweier-Logarithmus. Die geringste Verdünnungsstufe im Liquor begann bei 1:32, die geringste im Serum bei 1:128.

4.2.6.3 Referenzwerte

TIPOLD (1997; 2002) begrenzt den Normalbereich im Liquor für Hund und Katze bis 8 Leukozyten/ $3/\mu\text{l}$ und 25 mg/dl Protein. Als Referenzbereich für die Katze wird in der Literatur für den Liquor 0 - 30 Erythrozyten/ μl und 0 – 2 Leukozyten/ μl angegeben (RAND et al., 1990b). Nach einer Studie über physiologische Bereiche bei der Katze liegt der normale Proteingehalt des Liquors zwischen 0,06 und 0,36 g/l (RAND et al., 1990a). Für die vorliegende Arbeit gilt als obere Grenze des Referenzbereichs 8 Leukozyten/ $3/\mu\text{l}$ und 0,3 g/l Gesamtprotein im Liquor. Die Liquorergebnisse wurden unter Berücksichtigung der Erythrozytenzahlen interpretiert. In Anlehnung an

¹¹ Adresse: Infectious Diseases Laboratory, Department of Medical Microbiology and Parasitology, College of Veterinary Medicine, University of Georgia, Athens, GA 30602-7386, USA

die Studie von RAND und Mitarbeitern (1990b) wurden dazu Gruppen gebildet, die folgende Erythrozytenzahlen enthalten:

- 0 bis 100 Erythrozyten/3/ μ l
- 101 bis 500 Erythrozyten/3/ μ l
- 501 bis 1000 Erythrozyten/3/ μ l
- 1001 bis 5000 Erythrozyten/3/ μ l
- über 5000 Erythrozyten/3/ μ l

4.2.7 Datenerfassung

Die klinischen Daten der Patienten wurden in dem Programm Vetera (GP Software, Wiesbaden) gespeichert. Die für die Studie relevanten Daten wurden in das Programm Microsoft® Excel 2000 eingegeben.

4.2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung erfolgte mit den Programmen Statistical Package for the Social Sciences (SPSS® 11,5 für Windows) und Microsoft® Excel 2000.

Die Krankheitsgruppen wurden untereinander in den Parametern Alter sowie Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Pandyreaktion, Gesamtproteingehalt im Liquor und Coronavirus-Antikörper-Titern im Liquor und im Serum verglichen.

Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, Minima, Maxima und Häufigkeiten wurden mittels deskriptiver Statistik berechnet.

Zur Berechnung von Korrelationen wurde der Spearmans Rho – Korrelationskoeffizient verwendet.

Der statistische Vergleich der Krankheitsgruppen in Bezug auf intervallskalierte Parameter – Alter, Erythrozyten, Leukozyten und Gesamtprotein im Liquor – erfolgte mit Varianzanalyse und Scheffé-Test.

Der statistische Vergleich in Bezug auf ordinalskalierte Parameter – Pandyreaktion, Coronavirus-Antikörper-Titer im Liquor und Coronavirus-Antikörper-Titer im Serum – wurde mit den nichtparametrischen Verfahren Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Außerdem wurden Sensitivität¹², Spezifität¹³, positiver¹⁴ und negativer¹⁵ prädiktiver Wert für den Nachweis von Coronavirus-Antikörpern im Liquor berechnet.

Um herauszufinden, ob die Parameter Alter, Leukozyten, Pandyreaktion, Gesamtprotein im Liquor, neurologische Symptome, Antikörper-Titer im Liquor und Antikörper-Titer im Serum die Zugehörigkeit zur Gruppe 1 voraussagen können, wurde die binär-logistische Regression angewendet.

Unterschiede mit $p < 0,05$ wurden als signifikant, Unterschiede mit $p < 0,01$ als hoch signifikant eingestuft.

¹² Sensitivität: Wahrscheinlichkeit, dass der Test positiv ausfällt, wenn die Krankheit vorliegt

¹³ Spezifität: Wahrscheinlichkeit, dass der Test negativ ausfällt, wenn die Krankheit nicht vorliegt

¹⁴ pos. präd. Wert: Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit vorliegt, wenn der Test positiv ausfällt

¹⁵ neg. präd. Wert: Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit nicht vorliegt, wenn der Test negativ ausfällt

(GERSTMANN und CAPPUCCI, 1986; WIESNER und RIBBECK, 2000)

5 ERGEBNISSE

Die Daten aller Katzen der Studie sind im einzelnen im Anhang aufgeführt.

5.1 Alter

Bei zwei Tieren der Gruppe 3 lag keine Altersangabe vor. Die jüngsten Tiere befanden sich in den Gruppen mit FIP (Gruppe 1 und 2). Dabei war die Gruppe 1 jünger als die Gruppe 2. Die Gruppe 3 zeigte den höchsten Median (Tabelle 3).

Tabelle 3: Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (s), Median (\tilde{x}), Minimum (min) und Maximum (max) des Alters in Jahren (n = 65)

| | Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“ | Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“ | Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“ | Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“ |
|-------------|---|--|---|--|
| \bar{x} | 1,7 | 4,2 | 11,1 | 10,4 |
| s | 1,54 | 4,46 | 5,51 | 5,57 |
| \tilde{x} | 1,0 | 2,0 | 14,0 | 11,0 |
| min | 0,3 | 0,3 | 0,2 | 0,6 |
| max | 5,0 | 12,0 | 20,0 | 19,0 |

Die Gruppen 1 und 2 unterschieden sich hoch signifikant von der Gruppe 3 ($p < 0,01$). Zusätzlich unterschied sich Gruppe 1 statistisch hoch signifikant ($p < 0,01$) und Gruppe 2 statistisch signifikant ($p < 0,05$) zu der Gruppe 4. Zwischen Gruppe 1 und 2 bzw. Gruppe 3 und 4 bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

Einen Überblick über die Altersverteilung der vier Gruppen gibt Abbildung 1.

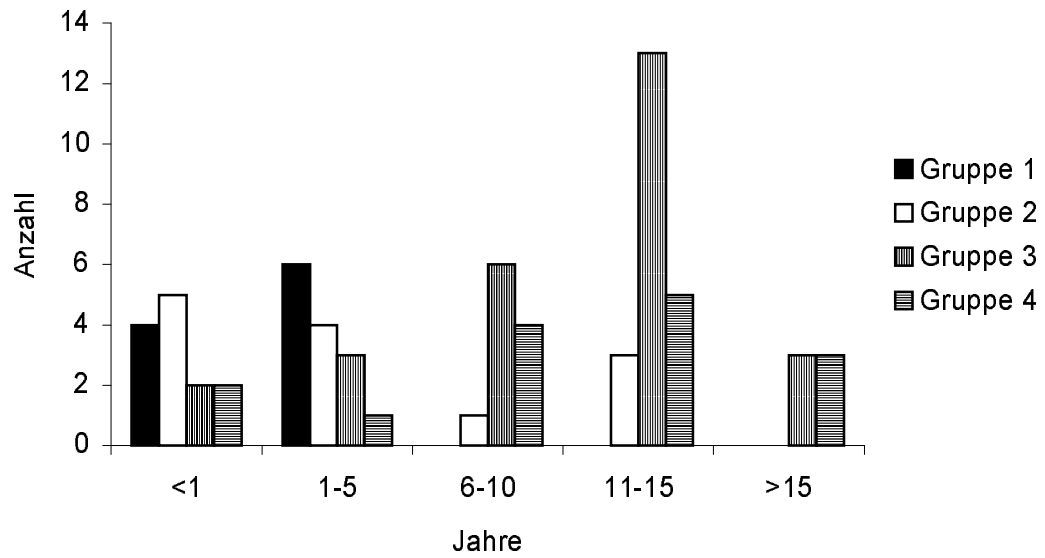


Abbildung 1: Altersverteilung der vier Gruppen (n=65)

Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“,

Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“,

Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“,

Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“

5.2 Geschlecht

Bei einem Tier der Gruppe 3 lag keine Geschlechtsangabe vor.

Als Folge des sehr jungen Patientengutes der beiden FIP-Gruppen wurden vier von zehn Katzen (40,0%) der Gruppe 1 bzw. fünf von 13 Katzen (38,5%) der Gruppe 2 der Tiere als nicht kastriert angegeben. In den Gruppen 3 und 4 mit vorwiegend älteren Patienten waren fünf von 28 Katzen (17,9%) der Gruppe 3 bzw. drei von 15 Katzen (20,0%) der Gruppe 4 nicht kastriert. Bis auf Gruppe 3 waren weibliche Tiere geringer vertreten (Abbildung 2).

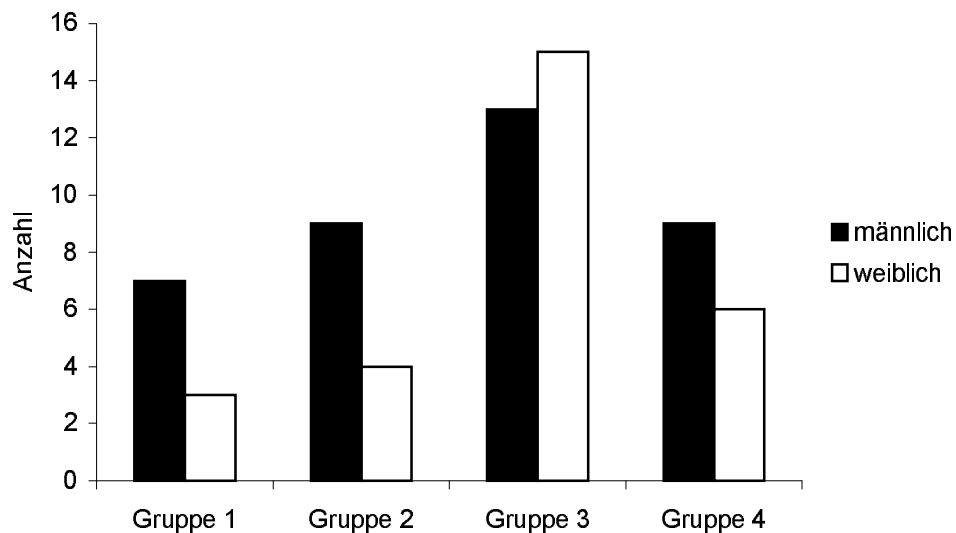


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung ohne Berücksichtigung der Kastration (n = 66)
Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“,
Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“,
Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“,
Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“

5.3 Rasse

Bei einem Tier der Gruppe 3 lag keine Rassenangabe vor.

57 der 66 Katzen (86,4%) gehörten der Rasse Europäisch Kurzhaar an. Von den Rassekatzen waren Karthäuserkatzen und Karthäuser-Mischlinge (n = 3) am häufigsten vertreten. Außerdem kamen Perser-, Britisch Kurzhaar-, Halbangora-, Devon Rex-, Siam- und Maine Coon - Katzen (je n = 1) vor. Der Anteil der Rassekatzen war in der Gruppe 1 mit drei von zehn (30,0%) am höchsten und in der Gruppe 2 mit einer von 13 Katzen (7,7%) am niedrigsten. In der Gruppe 3 waren drei von 28 (10,7%) und in der Gruppe 4 zwei von 15 Tieren (13,3%) Rassekatzen (Abbildung 3).

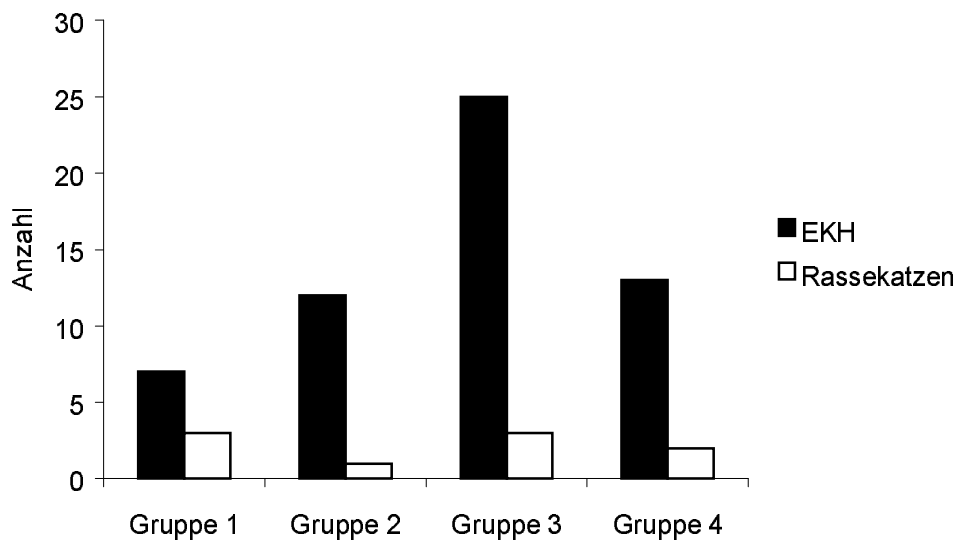


Abbildung 3: Rassenverteilung der einzelnen Kategorien (n=66)

Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“,

Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“,

Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“,

Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“

5.4 Extraneurale Läsionen bei FIP

Alle Patienten der Gruppe 1 wiesen ohne Ausnahme gleichzeitig auch FIP-typische Veränderungen außerhalb des ZNS auf. Überwiegend trat die trockene Form auf (6/10, 60,0%). Dagegen zeigten Tiere der Gruppe 2 in elf von 13 Fällen (84,6%) die exsudative Form (Abbildung 4).

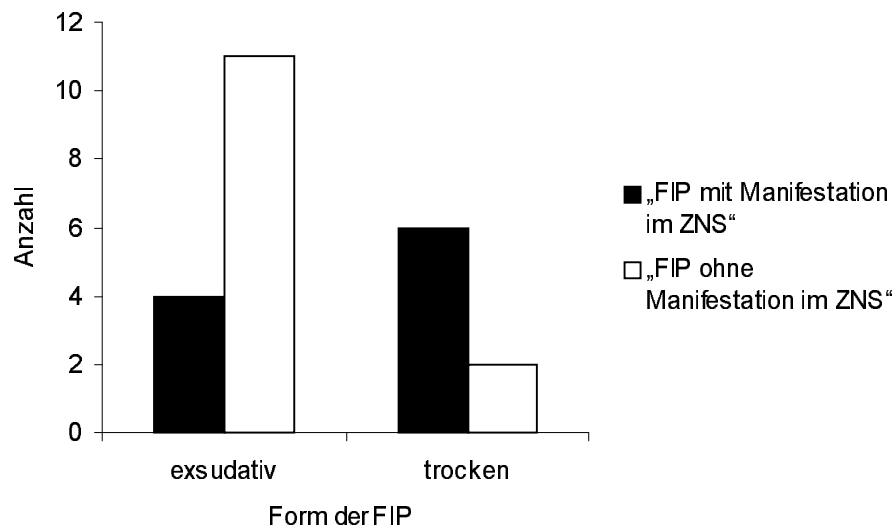


Abbildung 4: Häufigkeit der exsudativen oder trockenen Form der FIP (n = 23)

Tiere der Gruppe 1 hatten am häufigsten gleichzeitig Läsionen in der Brust- und Bauchhöhle (5/10, 50,0%). In der Gruppe 2 stellte sich in der pathologischen Untersuchung heraus, dass die Läsionen am häufigsten auf den Abdominalraum beschränkt waren (5/13, 38,5%). Etwas weniger häufig (4/13, 30,8%) traten Läsionen gleichzeitig in Thorax, Abdomen und Perikard auf (Abbildung 5).

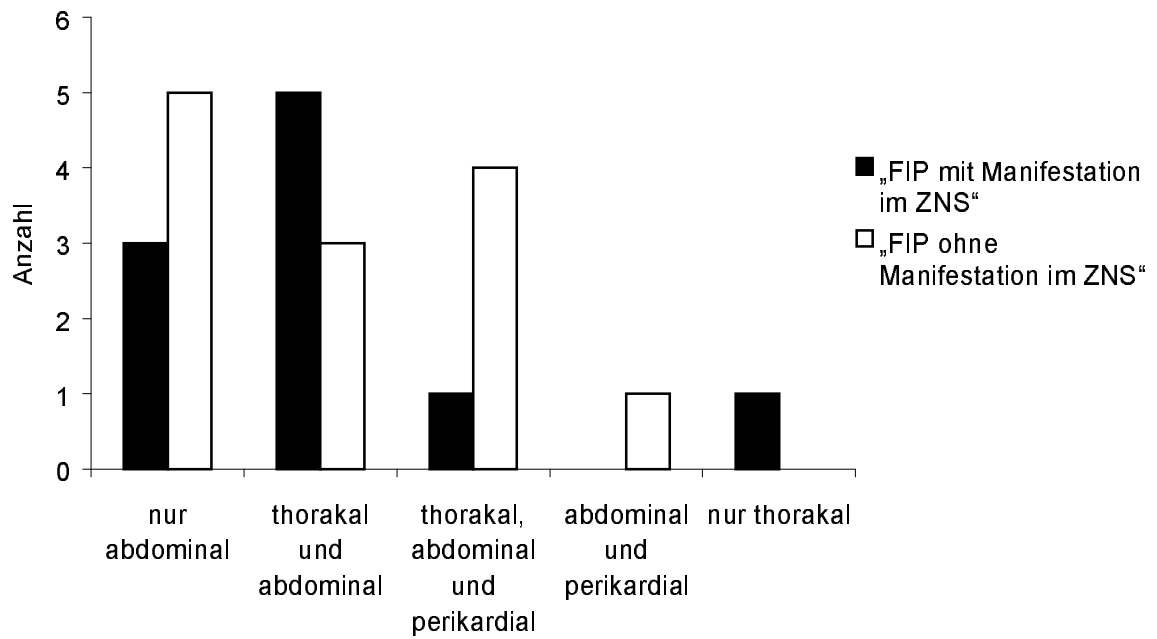


Abbildung 5: Beteiligte Körperhöhlen bei FIP (n = 23)

5.5 Neurale Läsionen bei FIP

Alle zehn Katzen der Gruppe 1 zeigten an mehr als einer Stelle des ZNS entzündliche Veränderungen. Neun der zehn Tiere (90,0%) zeigten eine gemischtzellige Meningitis. Zusätzlich war bei fünf Tieren (50,0%) eine Enzephalitis nachzuweisen. Bei fünf Katzen (50,0%) war der Plexus choroideus entzündlich verändert. Eine Ventrikulitis trat in zwei Fällen auf (20,0%). Bei einem Tier ergab die Sektion neben den entzündlichen Veränderungen auch einen Hydrozephalus der Seitenventrikel und des vierten Ventrikels (10,0%).

Einen Überblick über die ZNS-Veränderung bei FIP gibt Abbildung 6.

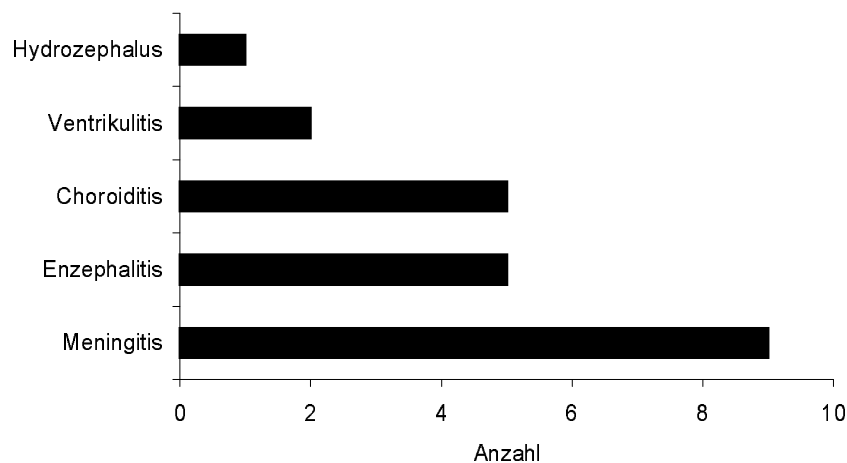


Abbildung 6: ZNS-Veränderungen bei FIP (22 Veränderungen bei zehn Tieren)

5.6 Neurologische Untersuchung

Insgesamt zeigten 32 von 67 Katzen (47,8 %) neurologische Symptome.

Sieben von zehn Katzen der Gruppe 1 (70,0%), eine von 13 Katzen der Gruppe 2 (7,7%), 23 von 29 Katzen der Gruppe 3 (79,3%) und eine von 15 Katzen der Gruppe 4 (6,7%) zeigten Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung.

Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“

Klinisch wurde die Läsion am häufigsten in den Hirnstamm lokalisiert (Nr. 23, 84, 184, 200). Diese Tiere zeigten Ataxie, veränderte Haltungs- und Stellreaktionen, Apathie, ein zentrales Vestibularsyndrom und Kopfnervenausfälle. Eine Katze wies Großhirnsymptomatik mit generalisierten Anfällen auf (Nr. 14). Bei zwei Tieren war die Läsion multifokal mit fokalen Anfällen, Nystagmus, Tetraparese und veränderten Haltungs- und Stellreaktionen (Nr. 201) bzw. einer Kombination aus Kleinhirn- und Hirnstammsymptomen (Nr. 177).

Drei der zehn Tiere dieser Gruppe zeigten keine neurologischen Ausfallserscheinungen (Nr. 35, 85, 144). Zwei davon zeigten auch normale Liquorbefunde. Die Angaben zur Zellzählung fehlen bei dem dritten Patienten (Nr. 85), aber das Gesamteiweiß lag über dem Referenzwert. Die histopathologische Untersuchung der drei Tiere zeigte eine geringgradige lymphoplasmazytäre und granulozytäre Zellinfiltration der Meninx und des Plexus choroideus. Bei einem der Tiere war die Entzündung lokal auf den Temporallappen begrenzt.

Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“

Ein Tier der Gruppe 2 wies Zittern, Ataxie und gestörte Haltungs- und Stellreaktionen an allen vier Gliedmaßen auf (Nr. 174). Die Symptomatik konnte durch die histopathologische Untersuchung des Gehirns nicht erklärt werden.

5.7 Untersuchung des Liquor cerebrospinalis

5.7.1 Zellzählung

5.7.1.1 Erythrozyten

In der deskriptiven Statistik konnte man in der Gruppe 3 deutlich höhere Erythrozytenzahlen als bei den übrigen Gruppen feststellen (Tabelle 4). Allerdings unterschieden sich die Gruppen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4: Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (s), Median (\tilde{x}), Minimum (min) und Maximum (max) der Erythrozyten im Liquor in Zellen/3/ μ l (n = 58)

| | Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“ | Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“ | Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“ | Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“ |
|-------------|---|--|---|--|
| \bar{x} | 211,1 | 38,9 | 1176,9 | 137,2 |
| s | 336,41 | 74,04 | 2693,24 | 386,00 |
| \tilde{x} | 37,0 | 15,0 | 106,0 | 8,0 |
| min | 4 | 1 | 1 | 0 |
| max | 991 | 253 | 13120 | 1412 |

Bei neun Tieren lagen keine Angaben zu den Erythrozytenzahlen vor. Von den restlichen 58 Patienten zeigten 38 (65,5%) eine sehr geringe Erythrozytenzahl von null bis 100 Erythrozyten/3/ μ l. Zwanzig Tiere (34,5%) hatten mehr als 100 Erythrozyten/3/ μ l. Eine deutliche Blutkontamination über 1000 Erythrozyten/3/ μ l trat nur bei sieben (12,1%) Tieren auf (Tabelle 5). Die höchste Anzahl betrug 13120 Erythrozyten/3/ μ l.

Tabelle 5: Erythrozyten im Liquor cerebrospinalis in Zellen/3/ μ l (n = 58)

| | 0 - 100 | 101 – 500 | 501 - 1000 | 1001 – 5000 | > 5000 | fehlende Angaben |
|--|-------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“ | n = 6 (66,7%) | n = 2 (22,2%) | n = 1 (11,1%) | - | - | n = 1 |
| Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“ | n = 10 (90,9%) | n = 1 (9,1%) | - | - | - | n = 2 |
| Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“ | n = 12 (48,0%) | n = 3 (12,0%) | n = 4 (16,0%) | n = 5 (20,0%) | n = 1 (4,0%) | n = 4 |
| Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“ | n = 10 (76,9%) | n = 2 (15,4%) | - | n = 1 (7,7%) | - | n = 2 |
| Gesamt | n = 38 (65,5%) | n = 8 (13,8%) | n = 5 (8,6%) | n = 6 (10,4%) | n = 1 (1,7%) | n = 9 |

5.7.1.2 Leukozyten

In acht Fällen lagen keine Angaben zum Leukozytengehalt des Liquors vor. Dabei fehlten die Angaben bei einem Tier der Gruppe 1, bei zwei Tieren der Gruppe 2, bei drei Tieren der Gruppe 3 und bei zwei Tieren der Gruppe 4.

Bei 23 von 59 Katzen (39,0%) lag die Leukozytenzahl über dem Referenzbereich bis 8 Zellen/3/ μ l. Das waren sieben von neun Tieren (77,8%) der Gruppe 1, eines von elf Tieren (9,1%) der Gruppe 2 und 15 von 26 Tieren (57,7%) der Gruppe 3. In Gruppe 4 wurde der Referenzbereich nicht überschritten. In der deskriptiven Statistik zeigten Tiere der Gruppe 1 deutlich höhere Leukozytenzahlen im Liquor (Tabelle 6).

Sie unterschieden sich statistisch hoch signifikant von allen drei anderen Gruppen (jeweils $p < 0,01$). Die Gruppen 2 bis 4 unterschieden sich untereinander nicht signifikant.

Zwei von neun Tieren (22,2%) der Gruppe 1 zeigten normale Leukozytenzahlen (Nr. 35, 144). Drei Tiere hatten zwischen 17 und 83 Leukozyten/3/ μ l (Nr. 23, 177, 201). Vier Tiere zeigten zwischen 343 und 884 Leukozyten/3/ μ l (Nr. 14, 84, 184, 200).

Tabelle 6: Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (s), Median (\tilde{x}), Minimum (min) und Maximum (max) der Leukozyten im Liquor in Zellen/3/ μ l (n = 59)

| | Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“ | Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“ | Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“ | Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“ |
|-------------|---|--|---|--|
| \bar{x} | 288,8 | 2,7 | 46,7 | 2,9 |
| s | 331,51 | 3,52 | 109,66 | 1,86 |
| \tilde{x} | 83,0 | 1,0 | 12,5 | 2,0 |
| min | 2 | 0 | 1 | 1 |
| max | 884 | 11 | 545 | 7 |

5.7.2 Pandymreaktion

Bei neun Tieren lagen keine Angaben zur Pandymreaktion vor (je zwei Angaben fehlend in den Gruppen 1, 2 und 4, drei Angaben fehlend in der Gruppe 3).

In den beiden Gruppen mit Veränderungen des ZNS wurden Ergebnisse von negativ bis zur hochgradigen Trübung (+++) erzielt (Tabelle 7). Hier hatten vier von neun (44,4%) Katzen der Gruppe 1 bzw. sechs von 26 (23,1%) Katzen der Gruppe 3 eine veränderte Pandymreaktion. In den Gruppen ohne ZNS-Veränderung fielen die Ergebnisse von negativ bis zur geringgradigen Trübung (+) aus. In der Gruppe 2 zeigten zehn von elf (90,9%) Katzen und in der Gruppe 4 zwölf von 13 (92,3%) Katzen eine negative Pandymreaktion.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde mit $p = 0,069$ verfehlt.

Tabelle 7: Pandyreaktion im Liquor cerebrospinalis (n = 58)

| | negativ | (+) | + | ++ | +++ | fehlende Angaben |
|--|-------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“ | n = 4 (50,0%) | n = 1 (12,5%) | - | n = 1 (12,5%) | n = 2 (25,0%) | n = 2 |
| Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“ | n = 10 (90,9%) | n = 1 (9,1%) | - | - | - | n = 2 |
| Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“ | n = 20 (76,9%) | - | n = 1 (3,9%) | n = 2 (7,7%) | n = 3 (11,5%) | n = 3 |
| Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“ | n = 12 (92,3%) | n = 1 (7,7%) | - | - | - | n = 2 |
| Gesamt | n = 46 (79,3%) | n = 3 (5,2%) | n = 1 (1,7%) | n = 3 (5,2%) | n = 5 (8,6%) | n = 9 |

5.7.3 Gesamtprotein

Bei sieben Tieren lagen keine Angaben zum Gesamtprotein im Liquor vor (Gruppe 2 eine Angabe fehlend, Gruppe 3 zwei Angaben fehlend und Gruppe 4 vier Angaben fehlend).

Bei 15 von 60 (25,0%) Katzen lagen die Liquorproteinwerte über dem Referenzbereich bis 0,3 g/l. Dies betraf nur die Gruppen mit Veränderungen des ZNS (Tabelle 8). Im einzelnen hatten vier von zehn (40,0%) Katzen der Gruppe 1 und elf von 27 (40,7%) Katzen der Gruppe 3 ein erhöhtes Gesamtprotein. Alle Werte der Gruppe 2

und 4 lagen im Referenzbereich. Statistisch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen berechnet werden.

Sechs von zehn Katzen (60,0%) der Gruppe 1 zeigten ein normales Gesamtprotein (Nr. 23, 35, 85, 144, 177, 200). Bei Patient Nr. 184 war das Gesamtprotein 1,11 g/l bei nur 6 Erythrozyten/3/ μ l. Patient Nr. 84 und 14 hatten 1,01 g/l und 3,13 g/l (bei 500 bzw. 94 Erythrozyten/3/ μ l). Patient Nr. 201 wurde lumbosakral punktiert und hatte ein Gesamtprotein von 10,9 g/l (991 Erythrozyten/3/ μ l).

Tabelle 8: Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (s), Median (\tilde{x}), Minimum (min) und Maximum (max) des Gesamtproteins im Liquor in g/l (n = 60)

| | Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“ | Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“ | Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“ | Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“ |
|-------------|---|--|---|--|
| \bar{x} | 1,69 | 0,11 | 0,66 | 0,12 |
| s | 3,3727 | 0,0591 | 0,9128 | 0,0538 |
| \tilde{x} | 0,26 | 0,08 | 0,24 | 0,10 |
| min | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,06 |
| max | 10,90 | 0,21 | 3,45 | 0,22 |

Es konnte eine statistisch hoch signifikante Korrelation zwischen der Pandyreaktion und der Menge des Gesamtproteins festgestellt werden ($r = 0,377$; $p = 0,006$). Innerhalb der einzelnen Gruppen hingen beide Parameter nur bei Gruppe 3 mit einer positiven, mittleren Korrelation hoch signifikant zusammen ($r = 0,740$; $p = 0,000$).

5.7.4 Einfluss der Erythrozytenzahlen auf andere Parameter

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Erythrozytenzahl und den Coronavirus-Antikörper-Titern im Liquor trat nicht auf.

Die Parameter Leukozyten, Pandyreaktion und Gesamtprotein zeigten dagegen einen statistisch hoch signifikanten Zusammenhang mit der Erythrozytenzahl. Es bestanden folgende Korrelationen:

- mittlere, positive Korrelation zwischen Erythrozyten- und Leukozytenzahl ($r = 0,625$; $p = 0,000$)
- schwache, positive Korrelation zwischen der Erythrozytenzahl und der Pandyreaktion ($r = 0,403$; $p = 0,002$)
- mittlere, positive Korrelation zwischen der Erythrozytenzahl und der Menge an Gesamtprotein ($r = 0,447$; $p = 0,001$)

Wurden die Gruppen getrennt ausgewertet, so zeigten sich bei Tieren der Gruppe 3 folgende statistisch hoch signifikanten Zusammenhänge:

- starke, positive Korrelation zwischen Erythrozyten- und Leukozytenzahl ($r = 0,763$; $p = 0,000$)
- mittlere, positive Korrelation zwischen der Erythrozytenzahl und dem Ergebnis der Pandyreaktion ($r = 0,505$; $p = 0,010$)
- mittlere, positive Korrelation zwischen der Erythrozytenzahl und dem Gesamtprotein ($r = 0,688$; $p = 0,000$).

In der Gruppe 1 ergab sich folgender statistisch hoch signifikanter Zusammenhang:

- sehr starke, positive Korrelation zwischen der Erythrozytenzahl und dem Ergebnis der Pandyreaktion ($r = 0,932$; $p = 0,001$).

5.8 Bestimmung von Antikörpern gegen Coronaviren

5.8.1 Antikörper im Serum

Bei vier Tieren wurden keine Antikörper gegen Coronaviren im Serum bestimmt (jeweils eine Angabe pro Gruppe fehlend).

Insgesamt wurden bei 35 von 63 (55,6%) der Katzen Coronavirus-Antikörper im Serum nachgewiesen ($\geq 1:128$). Das waren sechs von neun (66,7%) Katzen der Gruppe 1, alle zwölf Katzen (100,0%) der Gruppe 2, elf von 28 (39,3%) Katzen der Gruppe 3 und sechs von 14 (42,9%) Katzen der Gruppe 4.

Tabelle 9: Median (\tilde{x}), Minimum (min) und Maximum (max) der Coronavirus-Antikörper-Titer im Serum (n = 63)

| | Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“ | Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“ | Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“ | Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“ |
|-------------|---|--|---|--|
| \tilde{x} | 1:8192 | 1:1024 | < 1:128 | < 1:128 |
| min | < 1:128 | 1:128 | < 1:128 | < 1:128 |
| max | 1:16384 | 1:16384 | 1:8192 | 1:2048 |

Die deskriptive Statistik zeigte, dass die höchsten Titerstufen ausschließlich bei Tieren mit FIP (Gruppe 1 und 2) vorkamen (Tabelle 9 und Abbildung 7). Der Einzelvergleich ergab statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe 1 und den beiden Gruppen 3 und 4 ($p < 0,05$) sowie hoch signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe 2 und den beiden Gruppen 3 und 4 ($p < 0,01$). Die beiden FIP-Gruppen 1 und 2 bzw. die beiden Gruppen 3 und 4 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede untereinander.

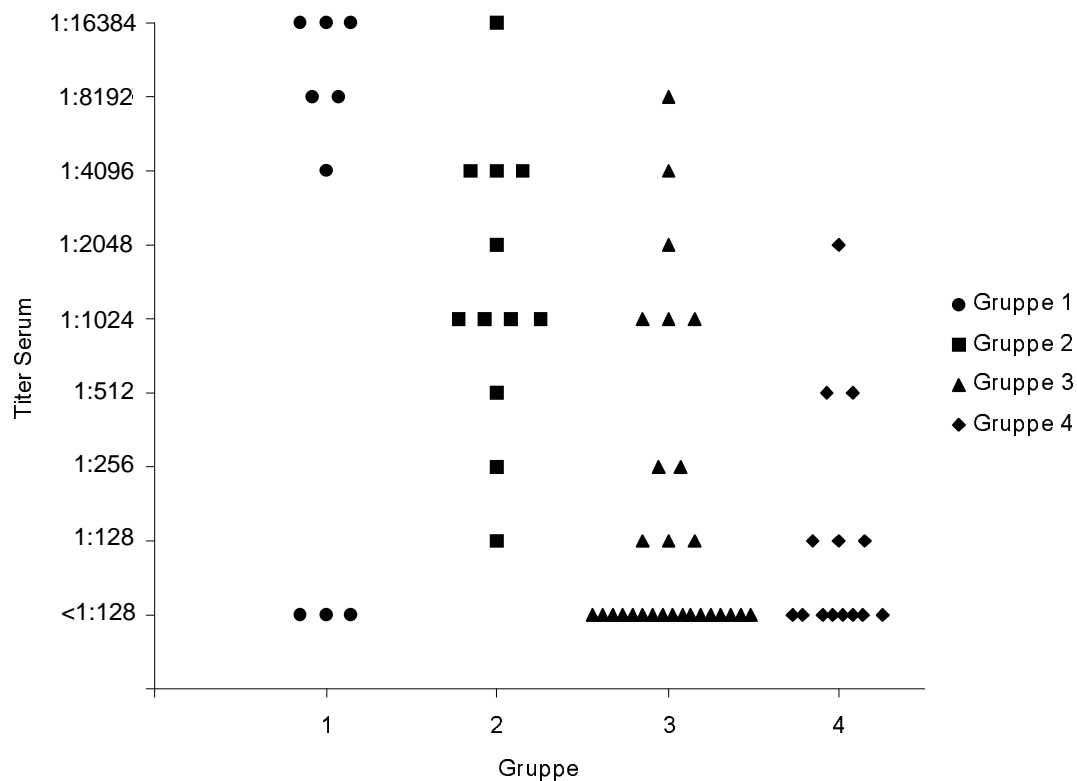


Abbildung 7: Coronavirus-Antikörper-Titer im Serum (n = 63)
 Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“,
 Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“,
 Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“,
 Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“

5.8.2 Antikörper im Liquor

Coronavirus-Antikörper im Liquor wurden für alle Patienten bestimmt. Bei zwei Katzen, die im Liquor Antikörper zeigten, fehlte das zugehörige Serumpaar (Nr. 28, 201). Eine der beiden Katzen zeigte im Aszites einen Coronavirus-Antikörper-Titer von 1:8192 (Nr. 28).

Bei 12 von 67 (17,9%) Katzen konnten Coronavirus-Antikörper im Liquor nachgewiesen werden ($\geq 1:32$). Das waren sechs von zehn (60,0%) Katzen der Gruppe 1, vier von 13 (30,8%) Katzen der Gruppe 2, zwei von 29 (6,9%) Katzen der Gruppe 3 und keine von 15 Katzen der Gruppe 4.

In der Gruppe 1 wurde dreimal ein Titer von 1:32 und jeweils einmal ein Titer von 1:64, 1:1024 und 1:4096 gemessen. In der Gruppe 2 wurde dreimal ein Titer von 1:32 und einmal ein Titer von 1:64 bestimmt. In der Gruppe 3 kam einmal ein Titer von 1:32 und einmal ein Titer von 1:256 vor (Abbildung 8).

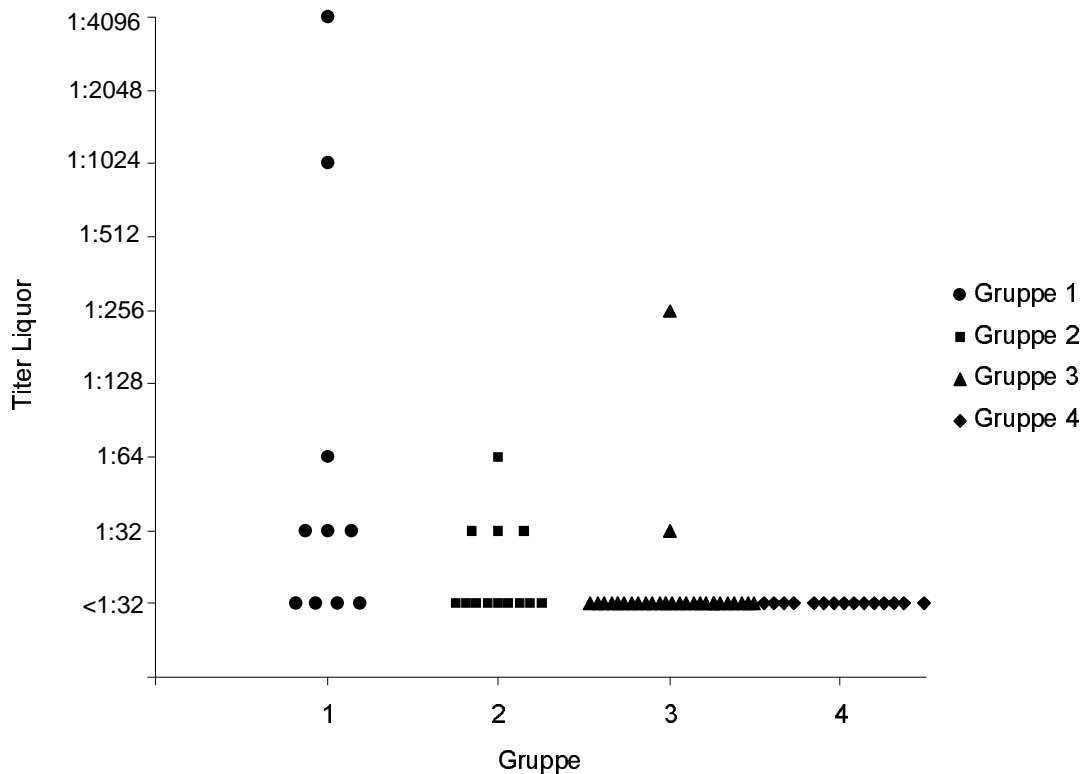


Abbildung 8: Coronavirus-Antikörper-Titer im Liquor (n = 67)

Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“,

Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“,

Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“,

Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“

Bei Katzen der Gruppe 1 waren die höchsten Antikörpertiter - bis 1:4096 – vertreten (Tabelle 10). Damit unterschieden sie sich statistisch signifikant von der Gruppe 3 und von der Gruppe 4 ($p < 0,05$). Innerhalb der beiden FIP-Gruppen (Gruppe 1 und 2) war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Tabelle 10: Median (\tilde{x}), Minimum (min) und Maximum (max) der Coronavirus-Antikörper im Liquor (n = 67)

| | Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“ | Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“ | Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“ | Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“ |
|-------------|---|--|---|--|
| \tilde{x} | 1:32 | < 1:32 | < 1:32 | < 1:32 |
| min | < 1:32 | < 1:32 | < 1:32 | < 1:32 |
| max | 1:4096 | 1:64 | 1:256 | < 1:32 |

Die beiden Patienten, die nicht an FIP erkrankt waren und trotzdem Coronavirus-Antikörper im Liquor hatten, litten an einem Astrozytom (Nr. 66) bzw. an einem Meningiom (Nr. 176). Einen Überblick über die Patienten mit Liquorantikörpern gibt Tabelle 11.

Tabelle 11: Patienten mit Liquorantikörpern im Überblick (n = 12)

| Patient Nr. | Liquor Titer | Serum Titer | Diagnose | Gruppe Nr. |
|----------------|--------------|-------------|--------------------------|---------------|
| 3 | 1:32 | 1:16384 | FIP ohne ZNS-Beteiligung | 2 |
| 35 | 1:32 | 1:16384 | FIP mit ZNS-Beteiligung | 1 |
| 84 | 1:32 | 1:16384 | FIP mit ZNS-Beteiligung | 1 |
| 23 | 1:32 | 1:8192 | FIP mit ZNS-Beteiligung | 1 |
| 66 | 1:32 | 1:8192 | Astrozytom | 3 |
| 206 | 1:32 | 1:4096 | FIP ohne ZNS-Beteiligung | 2 |
| 28 | 1:32 | - | FIP ohne ZNS-Beteiligung | 2 |
| 85 | 1:64 | 1:16384 | FIP mit ZNS-Beteiligung | 1 |
| 64 | 1:64 | 1:4096 | FIP ohne ZNS-Beteiligung | 2 |
| 176 | 1:256 | 1:4096 | Meningiom | 3 |
| 200 | 1:1024 | 1:8192 | FIP mit ZNS-Beteiligung | 1 |
| 201 | 1:4096 | - | FIP mit ZNS-Beteiligung | 1 |

5.8.3 Zusammenhang zwischen Antikörpern im Liquor und Liquorbefunden

Es gab keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den Liquorantikörpern und der Erythrozytenzahl, der Leukozytenzahl, der Pandyreaktion oder dem Gesamtprotein im Liquor.

Auch wenn der Zusammenhang zwischen Liquorantikörpern und Erythrozytengehalt im Liquor nicht statistisch signifikant war, so war dennoch eine Tendenz zur Abhängigkeit zwischen Titerhöhe und Erythrozytenzahl erkennbar (Tabelle 12). Bei zwei Tieren mit Antikörpern gegen Coronaviren im Liquor liegen keine Angaben über den Erythrozytengehalt vor, das Gesamtprotein ist aber niedrig (Nr. 64: 0,08 g/l; Nr. 85: 0,10 g/l).

Tabelle 12: Gruppierung der Coronavirus-Antikörper-Titer im Liquor nach dem Erythrozytengehalt des Liquors (Erythrozyten in Zellen/3/ μ l)

| Erythrozyten | 0 - 100 | 101 – 500 | 501 - 1000 | 1001 – 5000 | > 5000 | ohne Erythrozytenangabe |
|------------------------------|---------|----------------------------------|------------|-------------|--------|-------------------------|
| Coronavirus-Antikörper-Titer | 6x 1:32 | 1x 1:32 1x 1:256 1x 1:1024 | 1x 1:4096 | - | - | 2x 1:64 |

5.8.4 Zusammenhang zwischen Antikörpern im Liquor und Serum

Alle Katzen mit Coronavirus-Antikörper im Liquor hatten auch Antikörper im Serum. Wenn Liquorantikörper auftraten, dann lagen die Serumantikörper im Bereich der hohen Verdünnungsstufen von 1:4096 bis 1:16384 (Abbildung 9). Statistisch zeigte sich eine mittlere, positive Korrelation zwischen dem Liquor- und dem Serومتiter, die hoch signifikant war ($r = 0,652$; $p = 0,000$). Im einzelnen betrachtet hatten die Gruppen folgende Korrelationen:

- Gruppe 1 („FIP mit Manifestation im ZNS“): $r = 0,784$; $p = 0,012$
- Gruppe 2 („FIP ohne Manifestation im ZNS“): $r = 0,699$; $p = 0,011$
- Gruppe 3 („andere Krankheiten des ZNS als FIP“): $r = 0,506$; $p = 0,006$
- Gruppe 4 („andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“): nicht zu berechnen, da keine Antikörper im Liquor vorhanden waren

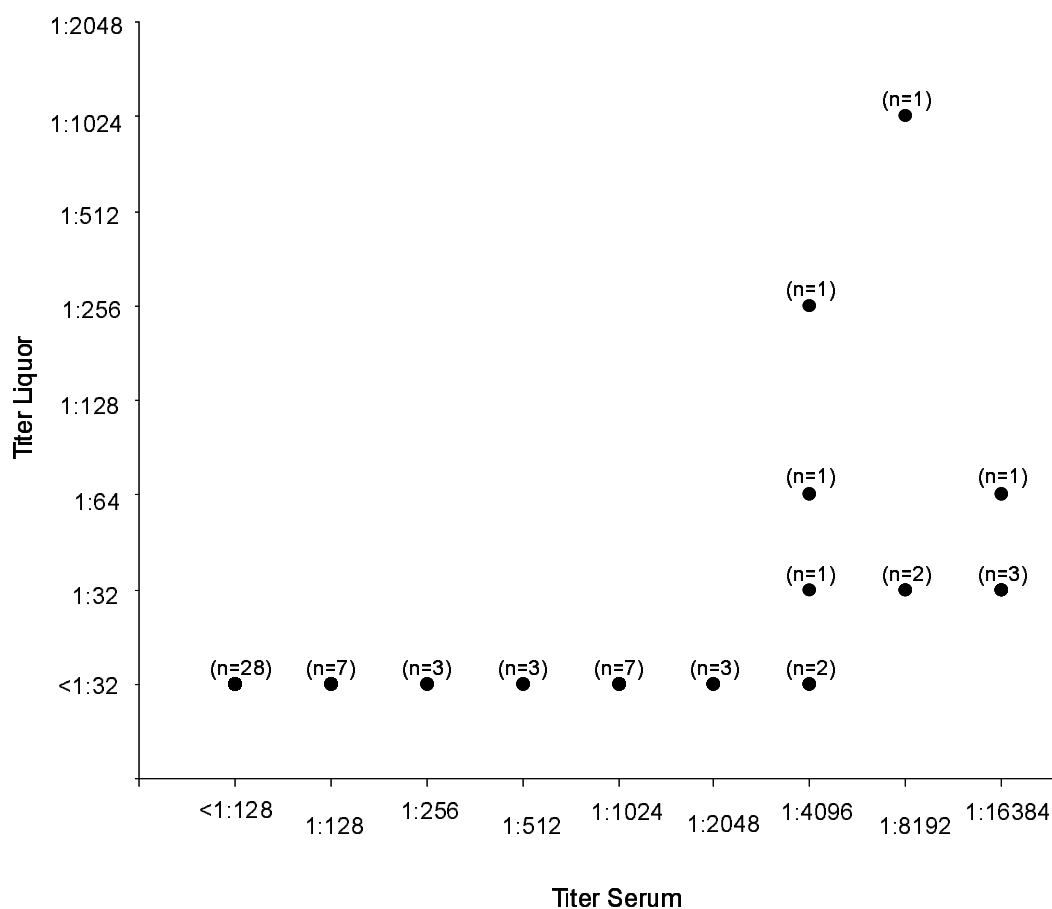


Abbildung 9: Liquor-Serum-Paare (n=63)

Insgesamt zeigten zehn aller 35 seropositiven Katzen (28,6%) zugleich Coronavirus-Antikörper im Liquor. Das waren fünf der sechs seropositiven Katzen (83,3%) der Gruppe 1, drei der zwölf seropositiven Katzen (25,0%) der Gruppe 2 und zwei der elf seropositiven Katzen (18,2%) der Gruppe 3. In der Gruppe 4 waren sechs Katzen seropositiv, aber Antikörper im Liquor traten nicht auf.

Für je ein Tier aus Gruppe 1 und 2 mit Liquorantikörpern wurden keine Serumtiter bestimmt.

Es zeigte sich, dass in der Gruppe 1 annähernd zwei Drittel der Tiere Antikörper im Serum (66,7%) und im Liquor (60,0%) hatten. In der Gruppe 2 hatten alle gemessenen Tiere Serumantikörper (100,0%) und etwa ein Drittel der Gruppe hatte Liquorantikörper (30,8%). Knapp 40,0% der Katzen (39,3%) aus Gruppe 3 zeigten Serumantikörper. In dieser Gruppe hatten nur 7,9% Liquorantikörper. Ähnlich viele Tiere waren in der Gruppe 4 seropositiv (42,9%), aber im Liquor traten in dieser Gruppe keine Antikörper auf (Abbildung 10).

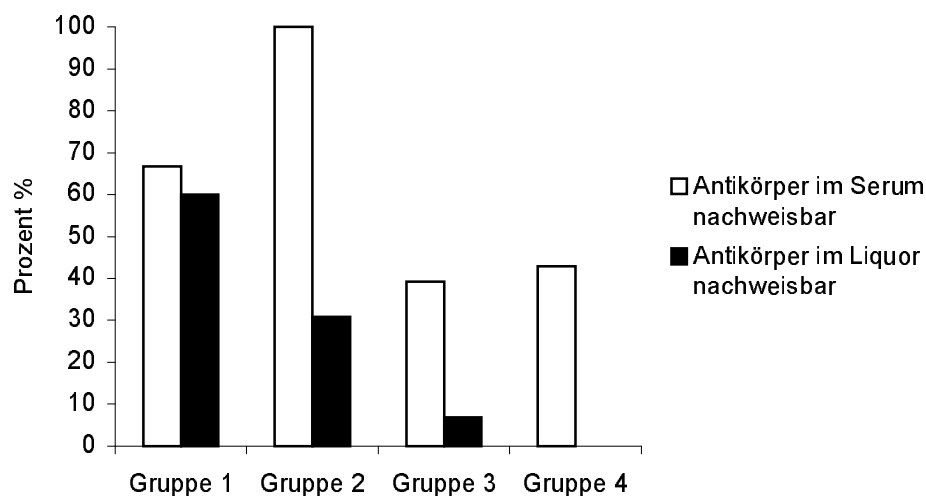


Abbildung 10: Prozentualer Anteil an antikörperpositiven Tieren in Serum und Liquor

Grundgesamtheit: n = 63 für Serum, n = 67 für Liquor

Gruppe 1: n = 9 für Serum, n = 10 für Liquor

Gruppe 2: n = 12 für Serum, n = 13 für Liquor

Gruppe 3: n = 28 für Serum, n = 29 für Liquor

Gruppe 4: n = 14 für Serum, n = 15 für Liquor

5.8.5 Diagnostischer Wert der Antikörper im Liquor

Um die diagnostische Nützlichkeit zu evaluieren, ob durch den Nachweis von Liquorantikörper gegen Coronaviren eine Beteiligung des ZNS bei FIP erkannt werden kann, wurden die Kenngrößen Sensitivität, Spezifität und der positive und negative prädiktive Wert berechnet. Wurden bei Gruppe 1 Liquorantikörper nachgewiesen, wird im folgenden von richtig positiv gesprochen. Dementsprechend ist ein fehlender Nachweis von Liquorantikörpern in Gruppe 1 als falsch negativ bezeichnet. Liquorantikörper bei allen anderen Gruppen als Gruppe 1 sind falsch positiv. Waren keine Liquorantikörper vorhanden, lag ein richtig negatives Ergebnis vor.

Der Antikörpernachweis von zehn Tieren mit ZNS-Beteiligung bei FIP wurde mit den Ergebnissen der 57 Katzen ohne ZNS-Beteiligung bei FIP verglichen (Tabelle 13).

Tabelle 13: Vierfeldertafel zur Berechnung der statistischen Kenngrößen des Nachweises von Coronavirus-Antikörpern im Liquor bezogen auf alle Patienten der Studie (n = 67)

| | Coronavirus-Antikörper im Liquor vorhanden | Coronavirus-Antikörper im Liquor <u>nicht</u> vorhanden | Gesamt |
|--|---|---|--------|
| „FIP mit Manifestation im ZNS“ | 6 | 4 | 10 |
| alle anderen, die <u>nicht</u> an „FIP mit Manifestation im ZNS“ erkrankt waren | 6 | 51 | 57 |
| Gesamt | 12 | 55 | 67 |

Die Kenngrößen wurden wie folgt berechnet:

$$\text{Sensitivität} = \frac{6 \text{ richtigpositive}}{10 \text{ Tiere mit FIP mit Beteiligung des ZNS}} = 60\%$$

$$\text{Spezifität} = \frac{51 \text{ richtignegative}}{57 \text{ Tiere ohne „FIP mit Beteiligung des ZNS“}} = 90\%$$

$$\text{pos. präd. Wert} = \frac{6 \text{ richtigpositive}}{6 \text{ richtigpositive} + 6 \text{ falschpositive}} = 50\%$$

$$\text{neg. präd. Wert} = \frac{51 \text{ richtignegative}}{4 \text{ falschnegative} + 51 \text{ richtignegative}} = 93\%$$

Für alle Patienten in der Studie hatte der Nachweis von Liquorantikörpern eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 90%. Der positive prädiktive Wert des Auftretens von Liquorantikörpern für eine ZNS-Beteiligung bei FIP lag bei 50%. Der negative prädiktive Wert betrug 93%.

Die Frage, ob FIP mit Manifestation im ZNS vorliegt, stellt sich im klinischen Alltag vor allem bei Patienten, die neurologische Symptome zeigen. Daher wurden die Kenngrößen getrennt nur für die beiden Gruppen 1 und 3 berechnet, bei denen histopathologische Veränderungen des Gehirns nachweisbar waren.

Der Antikörpernachweis von zehn Tieren mit ZNS-Beteiligung bei FIP wurden mit den Ergebnissen der 29 Katzen mit anderen Krankheiten des ZNS als FIP verglichen (Tabelle 14).

Tabelle 14: Vierfeldertafel zur Berechnung der statistischen Kenngrößen des Nachweises von Coronavirus-Antikörpern im Liquor bezogen auf Patienten mit Krankheiten des ZNS (n = 39)

| | Coronavirus-Antikörper im Liquor vorhanden | Coronavirus-Antikörper im Liquor <u>nicht</u> vorhanden | Gesamt |
|---|---|---|--------|
| „FIP mit Manifestation im ZNS“ | 6 | 4 | 10 |
| „andere Krankheiten des ZNS als FIP“ | 2 | 27 | 29 |
| Gesamt | 8 | 31 | 39 |

Für die Patienten mit histopathologischen Veränderungen des ZNS wurden folgende Kenngrößen berechnet:

$$\text{Sensitivität} = \frac{6 \text{ richtig positive}}{10 \text{ Tiere mit „FIP mit Manifestation im ZNS“}} = 60\%$$

$$\text{Spezifität} = \frac{27 \text{ richtig negative}}{29 \text{ Tiere mit „anderen Krankheiten des ZNS als FIP“}} = 93\%$$

$$\text{pos. präd. Wert} = \frac{6 \text{ richtig positive}}{6 \text{ richtig positive} + 2 \text{ falsch positive}} = 75\%$$

$$\text{neg. präd. Wert} = \frac{27 \text{ richtig negative}}{4 \text{ falsch negative} + 27 \text{ richtig negative}} = 87\%$$

Hier hatte der Nachweis von Liquorantikörpern eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 93%. Der positive prädiktive Wert des Auftretens von Liquorantikörpern für eine ZNS-Beteiligung bei FIP lag dann bei 75%. Der negative prädiktive Wert betrug 87%.

Die binär logistische Regression wird verwendet, wenn anhand der Werte von Einflussvariablen das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Eigenschaft - in diesem Fall der Krankheit „FIP mit Manifestation im ZNS“ - vorhergesagt werden soll. Allerdings konnte hier nur die Zugehörigkeit zu zwei Gruppen berechnet werden.

Als Variablen wurden hier Alter, Leukozyten, Pandyreaktion, Gesamtprotein im Liquor, neurologische Symptome, Liquorantikörper und Serumantikörper als Prädiktoren verwendet. In die Analyse gingen zunächst die beiden Gruppen mit ZNS-Veränderungen ein (Gruppe 1 und 3).

Wurde nur die Variable Alter verwendet, so schien eine bessere Zuordnung zu einer der beiden Gruppen möglich. Sobald weitere Variablen eingeführt wurden, war der Koeffizient nicht mehr von Null zu unterscheiden. Es erschien, dass die Variablen möglicherweise wechselseitigen Effekten unterliegen, die eine Verallgemeinerung des Modells nicht zulassen. Das bedeutet, dass mit den genannten Variablen die Zugehörigkeit zur Gruppe 1 oder zur Gruppe 3 nicht vorhergesagt werden kann.

Die binär logistische Regression wurde mit den gleichen Variablen auf die Vorhersagbarkeit der beiden Gruppen mit FIP (Gruppe 1 und 2) untersucht.

Hier erwies sich nur die Variable „neurologische Symptome“ als tauglich zur Verbesserung der Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit. Das Vorhandensein von neurologischen Symptomen führte eher zu einer Einstufung in die Gruppe 1 und umgekehrt führte das Fehlen dieser Symptome eher zu einer Einordnung in Gruppe 2. Alle anderen Variablen konnten das Modell nicht signifikant verbessern.

6 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde das Vorkommen von Antikörpern gegen Coronaviren im Liquor cerebrospinalis bei Katzen untersucht und ihre Nützlichkeit zur Diagnosestellung einer ZNS-Manifestation von FIP evaluiert. Im speziellen wurden dazu neben einer konventionellen Liquordiagnostik die Coronavirus-Antikörper-Titer in Serum und Liquor mit indirekter Immunfluoreszenz bestimmt. Aus den Ergebnissen wurden statistische Unterschiede und Kenngrößen der diagnostischen Nützlichkeit – Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert – berechnet. Das Patientengut bestand aus Patienten eines Klinikbetriebs und beinhaltete eine große Anzahl von Kontrolltieren. Alle 67 Katzen der Studie wurden durch pathologische und histopathologische Untersuchung des Tierkörpers einschließlich des Gehirns eindeutig einer der folgenden vier Gruppen zugeordnet:

- Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“
- Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“
- Gruppe 3: „andere Krankheiten des ZNS als FIP“
- Gruppe 4: „andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“

6.1 Einteilung der Gruppen

Als Kontrollen zu FIP mit Manifestation im ZNS wurden in der vorliegenden Studie drei verschiedene Gruppen verwendet:

Zum einen wurden 13 Katzen einbezogen, die zwar an FIP erkrankt waren, deren Gehirn aber histopathologisch keine Veränderung aufwies (Gruppe 2). Spezifische Liquorantikörper gegen Coronaviren wurden bisher nur von FOLEY und Mitarbeitern (1998) in größerem Umfang bei der Katze untersucht. Die Autoren untersuchten in ihrer Kontrollgruppe acht Katzen mit FIP ohne Beteiligung des ZNS, von denen fünf experimentell infiziert waren. Bei drei Katzen der Studie fehlten Angaben zur histopathologischen Untersuchung des Gehirns. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Kontrollgruppe gewählt, da es sich um dieselbe Krankheit wie die der Zielgruppe handelte, nur dass das ZNS nicht betroffen war. Die Immunpathogenese ist iden-

tisch. Mit dieser Gruppe sollte festgestellt werden, ob die unterschiedliche Ausprägung derselben Krankheit Unterschiede im Antikörpernachweis im Liquor ergibt. Die Gruppe 2 zeigte Serumentiter in ähnlicher Höhe wie Gruppe 1 und ist daher gut zu vergleichen.

Die wichtigste Vergleichsgruppe stellten die 27 Katzen mit anderen neurologischen Erkrankungen des ZNS als FIP dar (Gruppe 3). Diese Patienten waren einerseits als Kontrolle gut geeignet, da häufig eine Störung der Blut-Hirn-Schranke vorliegt und dadurch falsch positive Liquorantikörper auftreten können. Auch klinisch sind die Symptome und Liquorbefunde meist ähnlich zu denen bei FIP mit ZNS-Beteiligung. Andererseits ist aber der Vergleich eingeschränkt, da die Serumentiter niedriger waren als in der Gruppe 1. Idealerweise besteht eine solche Kontrollgruppe vorwiegend aus entzündlichen ZNS-Erkrankungen. Leider ist es in einer klinischen Studie schwierig, eine solche ideale Kontrollgruppe zu bilden. In dieser Arbeit ist daher die Gruppe 3 inhomogen, da sowohl primär entzündliche als auch nicht entzündliche Veränderungen vertreten sind (siehe Tabelle 1). FOLEY und Mitarbeiter (1998) hatten in ihrer Studie drei neurologisch erkrankte Katzen als Vergleichsgruppe, die eine kongenitale zerebelläre Hypoplasie, ein spinales Lymphom und ein FeLV-assoziiertes Lymphom im Gehirn zeigten.

Die dritte Kontrollgruppe bestand aus 15 Katzen, die weder an FIP noch an einer Erkrankung des ZNS litten (Gruppe 4). Diese Gruppe dient der Absicherung der Spezifität des Tests. Leider zeigte sich, dass in dieser Gruppe vorwiegend niedrige Serumentiter gegen Coronaviren vorhanden waren. Daher ist die Vergleichbarkeit auch hier eingeschränkt. Eine solche Vergleichsgruppe wurde bei FOLEY und Mitarbeitern (1998) nicht berücksichtigt.

6.2 Diagnosestellung

Als Goldstandard für die Diagnose wurde der histopathologische Befund der Sektion - inklusive Untersuchung des Gehirns und in einem Fall des Rückenmarks - zugrunde gelegt. Die Möglichkeit, dass durch eine Läsion im ZNS das Auftreten von Antikörpern im Liquor beeinflusst werden könnte, wurde in der vorliegenden Studie über die klinische Relevanz gestellt. Wurde eine Veränderung histopathologisch im

ZNS nachgewiesen, wurde diese zur primären Diagnose, auch wenn keine neurologische Symptomatik vorlag.

Klinisch würde man die Patienten in Gruppen mit oder ohne neurologische Symptomatik einteilen. Dabei besteht die Gefahr, dass scheinbar unauffällige Tiere histopathologische Veränderungen des Gehirns aufweisen. Diese würden unter klinischen Bedingungen nicht erkannt werden, können aber auf den Liquorbefund Einfluss nehmen. In einer Studie von RAND und Mitarbeitern (1990b) zu Liquorreferenzwerten bei der Katze mussten beispielsweise zwei klinisch gesunde Tiere ausgeschlossen werden, weil sie histopathologisch ZNS-Läsionen zeigten.

6.3 Nachweisverfahren

Als Nachweisverfahren für Coronavirus-Antikörper wurde die indirekte Immunfluoreszenz (IFA) gewählt. Die indirekte Immunfluoreszenz ist derzeit das am besten geeignete Verfahren zum Nachweis von Coronavirus-Antikörpern. Der Vorteil liegt in der höchsten Spezifität aller Coronavirus-Antikörpertests. Im Hinblick auf die Sensitivität ist die IFA aber dem ELISA unterlegen und kann sehr niedrige Titer eventuell nicht nachweisen. Da es aber wichtiger ist, keine anderen Antikörper als die gegen Coronaviren nachzuweisen, wird die Immunfluoreszenz vorgezogen. In manchen Fällen wird zuerst ein ELISA durchgeführt, um das Vorliegen von Antikörpern zu erkennen, um dann bei einem positiven Ergebnis eine Immunfluoreszenz zur quantitativen Bestimmung durchzuführen (PEDERSEN, 1995a).

Bisherige Verdünnungsstufen im Liquor reichten von 1:23 bis 1:6400 (TAMKE et al., 1988; FOLEY et al., 1998). In der vorliegenden Arbeit wurden Verdünnungen von 1:32 bis 1:16384 durchgeführt. Damit war die geringste Verdünnungsstufe sehr ähnlich, die maximale Verdünnung jedoch deutlich höher als bisher in Veröffentlichungen angegeben wurde.

6.4 Signalement

Katzen mit FIP waren statistisch signifikant jünger als Katzen, die nicht an FIP erkrankt waren. Dies deckt sich mit den Altersangaben, die in der Literatur angeführt werden. Am häufigsten ist FIP bei Tieren mit einem Alter zwischen sechs Monaten

und fünf Jahren beschrieben, mit der höchsten Inzidenz bis zum Alter von zwei Jahren. Die Inzidenz sinkt ab einem Alter von fünf Jahren und steigt dann wieder ab 14 Jahren an (PEDERSEN, 1983). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich nur bei Gruppe 2 („FIP ohne Manifestation im ZNS“) ein erneuter Anstieg der FIP-Häufigkeit ab elf Jahren. Bei der Gruppe 1 („FIP mit Manifestation im ZNS“) waren nur Tiere bis zu einem Alter von fünf Jahren vertreten. Auch in der binär logistischen Regression konnte das Alter, wenn auch eingeschränkt, am besten zwischen den Gruppen mit neurologischen Erkrankungen unterscheiden. Wenn bei einer jungen Katze neurologische Symptome auftreten, sollte immer an eine ZNS-Manifestation der FIP gedacht werden.

Innerhalb der FIP-erkrankten Tiere waren die Katzen der Gruppe 1 tendenziell jünger als die der Gruppe 2. Dieses Ergebnis war nicht statistisch signifikant. 70% der Gruppe 1 waren zwei Jahre alt oder jünger. In der Literatur werden natürlich auftretende Fälle von FIP mit ZNS-Manifestation im Alter zwischen vier Monaten und 15 Jahren genannt, wobei der Durchschnitt ebenfalls bei jung adulten Tieren liegt (KORNEGAY, 1978; KLINE et al., 1994; BARONI und HEINOLD, 1995; FOLEY et al., 1998). Somit stimmt die Altersverteilung der vorliegenden Studie mit der Literatur überein.

Die männlichen Tiere dominierten mit 70% die beiden FIP-Gruppen, unabhängig ob mit oder ohne ZNS-Beteiligung. Hier gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Einerseits belegen andere Studien ebenfalls ein Überwiegen der männlichen Tiere mit ähnlichen Prozentzahlen (WOLFE und GRIESEMER, 1971; ROHRER et al., 1993; KLINE et al., 1994; BARONI und HEINOLD, 1995), andererseits gibt es auch Studien mit mehr weiblichen FIP-Tieren (KORNEGAY, 1978; FOLEY et al., 1997b).

In der vorliegenden Arbeit war der Anteil der Rassekatzen in der Gruppe mit ZNS-Manifestation der FIP am höchsten. Dagegen waren Rassekatzen in der Gruppe mit FIP ohne ZNS-Manifestation am geringsten vertreten. Dies zeigt einmal mehr, dass die Antwort auf die Frage, ob Rassekatzen häufiger an FIP erkranken, je nach Patientengut unterschiedlich ausfällt. Bei HORZINEK & OSTERHAUS (1979) waren Rasse- und Hauskatzen gleich häufig erkrankt. ROHRBACH und Mitarbeiter (2001) hatten in ihrem Patientengut zwar mehr Rassekatzen, führten aber die Haltungsbedingungen von Rassekatzen als Hauptgrund für diese Häufung an.

6.5 Läsionen bei FIP

Die entzündlichen Veränderungen im ZNS lagen bei den Katzen mit ZNS-Manifestation der FIP vor allem an inneren (Ependym, Plexus choroideus) und äußeren Oberflächen (Meningen) und dehnten sich in fünf Fällen auch auf das darunter liegende Gehirnparenchym aus. Dies entspricht den Beschreibungen aus der Literatur (SLAUSON und FINN, 1972; KRUM et al., 1975; FANKHAUSER und FATZER, 1977; TIPOLD, 1997).

Der aufgetretene Hydrozephalus deckt sich mit Beobachtungen anderer Untersuchungen (KRUM et al., 1975; HAYASHI et al., 1980; TAMKE et al., 1988). Da jedoch nur ein Tier einen Hydrozephalus zeigte, lag die Häufigkeit deutlich unter den 75%, die KLINE und Mitarbeiter (1994) in ihrem Patientengut beobachteten.

Alle Patienten der Gruppe 1 („FIP mit Manifestation im ZNS“) zeigten neben den Läsionen im Gehirn auch gleichzeitig FIP-typische Veränderungen außerhalb des ZNS. Auch KLINE und Mitarbeiter (1994) wiesen bei allen 24 Katzen ihrer Studie sowohl ZNS-Läsionen als auch extraneurale Läsionen nach. Das steht im Gegensatz zu dem Befund anderer Autoren, die bei sechs von 19 Tieren ausschließlich Veränderungen im ZNS und keine weiteren Läsionen außerhalb des ZNS fanden (BARONI und HEINOLD, 1995). Im Patientengut von FOLEY und Mitarbeitern (1998) hatten vier von 16 Katzen ausschließlich Läsionen im ZNS. Möglicherweise war die Patientenzahl der vorliegenden Arbeit zu gering, so dass zufällig keine Fälle auftraten, in denen die Läsionen auf das ZNS beschränkt waren. Größere Fallzahlen können darüber mehr Aufschluss geben. Wenn immer extraneurale Läsionen gleichzeitig auftreten sollten, stellt sich die Frage, ob nicht bei Verdacht auf ZNS-Beteiligung der FIP nach diesen Läsionen mit Ultraschall und vielleicht auch Organbiopsien gesucht werden sollte. Ein regelmäßiges Auftreten von Veränderungen außerhalb des ZNS würde auch den Sinn des Antikörnernachweises im Liquor in Frage stellen.

Die Manifestation von FIP im ZNS ging häufiger (60%) mit der trockenen als mit der exsudativen Form einher. Dies stimmt mit den Angaben aus der Literatur überein (PEDERSEN, 1983; SHELL, 1997).

Bei FIP ohne ZNS-Beteiligung dominierte die exsudative Form mit 85% der Fälle. Laut Literatur sind 60 bis 80% der FIP-Fälle mit einem Erguss verbunden (WALTER

und RUDOLPH, 1989; SPARKES et al., 1991). Die exsudative Form trat in der vorliegenden Studie etwas häufiger auf als in anderen Studien beschrieben.

6.6 Neurologische Symptome

Die neuroanatomische Lokalisation ist weitgehend übereinstimmend mit den Befunden anderer Autoren. Die meisten Katzen (57%, 4 von 7) der Gruppe 1 („FIP mit Manifestation im ZNS“) zeigten Hirnstammsymptomatik mit Apathie, Ataxie, Kopfnervenausfällen und verzögerten Haltungs- und Stellreaktionen. Auch bei BARONI und HEINOLD (1995) sowie KLINE und Mitarbeitern (1994) traten Hirnstammsymptome am häufigsten auf. Fokale und generalisierte Anfälle, die zwei Tiere dieser Arbeit zeigten, sind auch von anderen Studien bekannt (KORNEGAY, 1978; KLINE et al., 1994; BARONI und HEINOLD, 1995).

Allerdings waren nur 29% (2 von 7) der neurologischen Symptome der Katzen mit ZNS-Beteiligung der FIP als multifokal einzustufen. Hier schwanken die Angaben anderer Studien zwischen 50 und 74% (KLINE et al., 1994; RAND et al., 1994b; BARONI und HEINOLD, 1995). Weitere Autoren beschreiben zwar Symptome der neurologischen Form der FIP, es werden aber keine Aussagen über den Anteil fokaler oder multifokaler Läsionen gemacht (FOLEY et al., 1998). Daher ist schwierig einzuschätzen, ob der Anteil multifokaler Symptome in der vorliegenden Studie geringer ist als bisher berichtet. Bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS wird oft eine multifokale Lokalisation erwartet (OLIVER et al., 1997). In einer retrospektiven Studie an 220 Hunden mit entzündlichen und infektiösen Erkrankungen des ZNS wurden jedoch auch nur bei einem Drittel der Patienten multifokale Symptome festgestellt (TIPOLD, 1995).

Drei Katzen der Gruppe 1 („FIP mit Manifestation im ZNS“) zeigten keine neurologischen Symptome. Andere Autoren beobachteten ebenfalls, dass trotz histopathologischer Veränderungen im Gehirn keine neurologischen Symptome auftreten müssen (KORNEGAY, 1978; FOLEY et al., 1998). Bei allen drei Katzen der Gruppe 1 wurde die Entzündungsreaktion als geringgradig in der histopathologischen Untersuchung beschrieben. Bei einem Tier war die Läsion fokal auf den Temporallappen begrenzt und gerade in Begriff, auf den Virchow Robin'schen Raum überzugreifen.

Daher wurden die Veränderungen als zu gering für eine klinische Ausprägung interpretiert.

Eine Katze der Gruppe 2 („FIP ohne Manifestation im ZNS“) zeigte Ataxie und veränderte Haltungs- und Stellreaktionen, die keiner eindeutigen Lokalisation zuzuordnen waren. Die histopathologische Untersuchung des Gehirns und die Liquoruntersuchung waren ohne besonderen Befund. Eine metabolische oder toxische Ursache konnte durch Blutuntersuchungen ausgeschlossen werden. Möglicherweise lag bei dieser Katze ein Krankheitsprozess im Rückenmarksbereich vor. Dabei ist nicht auszuschließen, dass FIP-bedingte Läsionen vorhanden waren, die sich auf das Rückenmark beschränkt hatten und nicht im Gehirn nachweisbar waren. Es besteht die Möglichkeit, dass dieser Patient in der Gruppeneinteilung falsch zugeordnet wurde. Liquorantikörper traten bei diesem Tier jedoch nicht auf.

6.7 Liquorbefunde

6.7.1 Erythrozyten

Die Frage der Blutkontamination wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Nach den Ergebnissen vieler Autoren haben Erythrozytenzahlen bis zu 10000/ μ l keinen Einfluss auf die Leukozytenzahl oder den Proteingehalt im Liquor (WILSON und STEVENS, 1977; SMITH und LACKNER, 1993; ROSSMEISL et al., 2002). Die Formeln zur Korrektur blutkontaminierter Liquorproben sollen in der Humanmedizin sogar zu Überkorrekturen führen (NOVAK, 1984). Andere Studien dagegen haben eine lineare Korrelation zwischen Erythrozyten und Leukozyten bzw. Gesamtprotein berechnet (RESKE et al., 1981; RAND et al., 1990b). BAILEY und HIGGINS (1985) korrigieren den Liquor bereits mit Überschreiten von 500 Erythrozyten/ μ l. MILLER und Mitarbeiter (1999) untersuchten den Effekt von Blutkontamination auf Liquorproben in Bezug auf die Veränderungen im Proteingehalt. Sie fanden, dass die Anzahl der Erythrozyten nicht mit der Menge an Antikörpern in den kontaminierten Liquorproben korrelierte. Sogar kleine Mengen an immunglobulinhaltigem Blut (0,001 μ l Blut/ml Liquor) führten zu nachweisbaren Antikörpermengen im Liquor.

Die Blutkontamination der vorliegenden Studie war geringgradig. Nur 20 Tiere (35%) hatten mehr als 100 Erythrozyten/3/ μ l im Liquor. Davon zeigten lediglich sieben

Katzen mehr als 1000 Erythrozyten/3/ μ l. Statistisch konnte eine hoch signifikante Korrelation zwischen der Erythrozytenzahl im Liquor und der Leukozytenzahl, der Pandyreaktion und dem Gesamtprotein berechnet werden. Obwohl der Einfluss der Erythrozytenzahl auf die Antikörper im Liquor nicht statistisch signifikant war, war die Tendenz zu sehen, dass mit steigender Zahl der Erythrozyten auch höhere Titer im Liquor auftraten. Zusätzlich waren Liquor- und Serumantikörper statistisch hoch signifikant korreliert. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass unter anderem eine Blutkontamination Einfluss auf den Nachweis von Coronavirus-Antikörpern im Liquor hat, auch wenn die Erythrozytenzahl selbst niedrig ist.

6.7.2 Leukozyten

Katzen der Gruppe 1 („FIP mit Beteiligung des ZNS“) hatten in der vorliegenden Arbeit hoch signifikant höhere Leukozytenzahlen im Liquor als die drei Vergleichsgruppen. Die auftretende Pleozytose bei FIP mit neurologischer Beteiligung stimmt mit den Angaben der meisten Autoren überein (RAND et al., 1994b; BARONI und HEINOLD, 1995; TIPOLD, 1997; FENNER, 2000).

Die Leukozytenzahl im Liquor war jedoch nicht bei allen Katzen der Gruppe 1 erhöht. Zwei Tiere mit ZNS-Manifestation bei FIP hatten Leukozytenzahlen im Referenzbereich. Gleichzeitig war auch der Proteingehalt nicht erhöht. Eines der beiden Tiere hatte im Liquor einen Antikörpertiter von 1:32. Bei FOLEY und Mitarbeitern (1998) zeigten sogar nur zwei von 16 Tieren eine Erhöhung der Leukozyten im Liquor. Das zeigt, dass ein normaler Liquorbefund eine ZNS-Beteiligung von FIP nicht ausschließt.

6.7.3 Proteinmessung

Die Gruppen 1 („FIP mit Manifestation im ZNS“) und 3 („andere Krankheiten des ZNS als FIP“) zeigten tendenziell einen höheren Gesamtproteingehalt im Liquor als die Gruppen ohne neurologische Krankheiten (Gruppe 2 und 4), der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. Auch die Proteinerhöhung wird von vielen Autoren als charakteristischer Befund bei der ZNS-Manifestation von FIP angesehen (RAND et al., 1994b; BARONI und HEINOLD, 1995; TIPOLD, 1997; FENNER, 2000).

In der vorliegenden Studie hatten sechs von zehn Katzen mit ZNS-Beteiligung bei FIP ein Gesamtprotein im Referenzbereich. Zwei dieser Katzen hatten auch normale Leukozytenzahlen und vier wiesen Antikörper im Liquor auf. Bei FOLEY und Mitarbeitern (1998) zeigten zwölf von 16 Katzen mit ZNS-Beteiligung bei FIP ein normales Gesamtprotein im Liquor. Bei allen 16 Katzen waren Antikörper gegen Coronaviren im Liquor nachweisbar. Obwohl eine Blut-Hirn-Schrankenstörung aufgrund der Vaskulitis bei FIP möglich ist, zeigte sich in beiden Studien, dass eine Proteinerhöhung nur in wenigen Fällen auftrat. Ein normaler Proteingehalt schließt eine ZNS-Manifestation bei FIP ebenfalls nicht aus.

Die Pandyreaktion zeigte häufiger ein erhöhtes Protein an als die Nephelometrie. Die Gesamtproteinmessung bestätigte nur in 83% einen Wert über dem Referenzbereich bis 0,3 g/l. Von der Pandyreaktion ist bekannt, dass sie nicht so spezifisch ist wie die Nephelometrie und vor allem im mittleren Proteinbereich von 0,4 bis 0,6 g/l falsch positive und falsch negative Ergebnisse aufweist. Hinzu kommt die sehr subjektive Beurteilung der Ausfallsstärke (REBEL und FISCHER, 2002). In der vorliegenden Arbeit bestand erwartungsgemäß eine statistisch hoch signifikante positive Korrelation zwischen der Pandyreaktion und dem Gesamtprotein. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Proteingehalt und Liquorantikörpern konnte hingegen nicht gezeigt werden.

6.8 Antikörper-Bestimmung

6.8.1 Antikörper im Serum

Katzen mit FIP hatten statistisch signifikant höhere Coronavirus-Antikörper-Titer im Serum als Katzen, die nicht an FIP erkrankt waren. Die beiden Gruppen mit FIP (Gruppe 1 und 2) unterschieden sich untereinander nicht signifikant. Für das Einzeltier kann diagnostisch daraus kein Nutzen gezogen werden, da bei FIP-kranken Tieren sowohl keine als auch niedrige, mittlere oder hohe Titer auftreten (HIRSCHBERGER et al., 1995). Die Wahrscheinlichkeit, dass seropositive Katzen wirklich FIP haben, liegt deutlich unter 50% (SPARKES et al., 1994; HARTMANN und HEIN, 2002). In einer kürzlich veröffentlichten Studie hatten Titer von 1:1600 im Serum einen positiven prädiktiven Wert von 94% für FIP (HARTMANN et al., 2003). Ein derart hoher Titer trat allerdings nur bei 36 von 97 Katzen mit FIP auf, was 37%

entsprach. In der vorliegenden Arbeit hatten 15 von 21 Katzen mit FIP einen Titer größer oder gleich 1:2048, was 71% entsprach. Der positive prädiktive Wert von Serumantikörpern größer oder gleich 1:2048 betrug damit 73%. In der Studie von HARTMANN und Mitarbeitern (2003) wurden Schweinezellen als Antigen für die Immunfluoreszenz verwendet, die mit Transmissiblen Gastroenteritis Virus infiziert waren, wohingegen die vorliegende Arbeit feline Nierenzellen verwendete, die mit einem feline Coronavirus infiziert wurden. Möglicherweise ist durch das spezie-fremde Schweineantigen die Sensitivität des Nachweises erniedrigt.

6.8.2 Antikörper im Liquor

Folgende Aussagen zu Antikörpern gegen Coronaviren im Liquor können im Rahmen dieser Studie getroffen werden:

- Coronavirus-Antikörper im Liquor konnten auch bei anderen Krankheiten als der ZNS-Manifestation von FIP nachgewiesen werden. Sie traten bei vier von 13 Tieren mit FIP ohne ZNS-Beteiligung und bei zwei Tieren mit Gehirntumoren auf.
- Nur seropositive Katzen hatten Coronavirus-Antikörper im Liquor.
- Nur Katzen mit einer Serumtiterhöhe von 1:4096 oder höher hatten Antikörper im Liquor.
- Serum- und Liquorantikörper zeigten eine statistisch hoch signifikante mittlere, positive Korrelation zueinander ($r = 0,652$; $p = 0,000$).
- Katzen mit FIP hatten im Serum höhere Coronavirus-Antikörper-Titer als die Vergleichsgruppen.
- Katzen mit FIP hatten im Liquor und im Serum tendenziell häufiger nachweisbare Coronavirus-Antikörper als die Vergleichsgruppen.

Antikörper gegen Coronaviren im Liquor konnten nur bei 60% der Zielgruppe – Katzen mit einer ZNS-Manifestation der FIP – nachgewiesen werden. Dagegen zeigten auch 31% der an FIP erkrankten Katzen ohne ZNS-Beteiligung und 7% der Katzen mit anderen ZNS-Krankheiten als FIP Antikörper gegen Coronaviren im Liquor. Bei keinem Tier der Gruppe 4 („andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“) wurden Liquorantikörper gegen Coronaviren festgestellt.

Für die einzelnen Gruppen wurden folgende Beobachtungen gemacht:

6.8.2.1 Gruppe 1: „FIP mit Manifestation im ZNS“

Bei sechs der zehn Tiere (60%), bei denen eine ZNS-Beteiligung bei FIP histopathologisch vorhanden war, befanden sich Coronavirus-Antikörper im Liquor. Bei allen sechs Tieren waren ebenfalls Antikörper im Serum nachweisbar. Die Herkunft der Liquorantikörper muss auf unterschiedliche Weise diskutiert werden:

Blut-Hirn-Schrankenstörung?

Bei einer gestörten Blut-Hirn-Schrankenfunktion erfolgt ein passiver Transfer von Serumproteinen in den Liquorraum. Bei der ZNS -Beteiligung von FIP sollte von einer Störung der Blut-Hirn-Schranke ausgegangen werden, da sich FIP immer als Vaskulitis präsentiert. Einige Autoren postulieren sogar, dass die Diagnose FIP histopathologisch ausschließlich dann gestellt werden darf, wenn eine Vaskulitis nachweisbar ist (ADDIE und JARRETT, 1990). Die Vaskulitis entsteht durch die Ablagerung von Immunkomplexen und die Fixierung von Komplementfaktoren, die zu einer pyogranulomatösen Entzündungsreaktion führen (WALTER und RUDOLPH, 1989; ADDIE und JARRETT, 1990; SPARKES et al., 1991). Zum Teil fanden Autoren auch Hinweise für eine Typ III- und Typ IV-Hypersensitivität (PALTRINIERI et al., 1998). Kleine Gefäße sind in erster Linie betroffen, da virusbeladene Makrophagen an den Endothelien kleiner Venulen abgelagert werden (MCREYNOLDS und MACY, 1997a). Gelegentlich kommt es auch zur Infiltration des Gefäßwand durch mononukleäre Zellen (WOLFE und GRIESEMER, 1971).

Alle Katzen der Gruppe 1 wiesen diese für FIP charakteristischen histopathologischen Befunde im Gehirn auf. Damit sind die Mechanismen gegeben, die nach heutiger Meinung für eine Einschränkung der Schrankenfunktion maßgeblich sind. Bei Infektionen, Entzündungen oder Verletzungen des ZNS schütten die Leukozyten des Blutes und die Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke Zytokine aus, die ihrerseits wieder chemotaktisch weiße Blutkörperchen anlocken und die Struktur der tight junctions auflösen. Adhäsionsmoleküle werden vermehrt gebildet und ermöglichen den Leukozyten aus dem Blutstrom die Anheftung und Auswanderung aus dem Gefäß. Metalloproteinasen, die von Endothelzellen, Leukozyten und Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems produziert werden, führen zur Zerstörung der

Basalmembran der Blut-Hirn-Schranke. NO₂ erhöht als freies Radikal die Permeabilität der Gefäßwand (WEBB und MUIR, 2000; ZAMEER und HOFFMANN, 2003).

Die Blut-Hirn-Schrankenfunktion wurde bisher für FIP im speziellen nicht untersucht. WEBB und MUIR (2000) vertreten die Meinung, dass die Blut-Hirn-Schranke bei FIP gestört ist. Im Gegensatz dazu steht die Aussage von FOLEY und Mitarbeitern (1998), die von einer intakten Blut-Hirn-Schranke ausgehen. Die Autoren konnten nur bei Katzen mit ZNS-Beteiligung bei FIP und bei keinem Kontrolltier Antikörper gegen Coronaviren im Liquor nachweisen. Für die Titer im Serum und im Liquor konnten sie keine statistisch signifikante Korrelation berechnen. Das Verhältnis Serum-Titer zu Liquor-Titer war außerdem unterschiedlich vom Verhältnis Serumprotein zu Liquorprotein. Die Autoren interpretierten diese Befunde dahingehend, dass Antikörper gegen Coronaviren zu keiner Zeit die Blut-Hirn-Schranke überschritten hätten, sondern intrathekal produziert sein mussten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie liefern im Gegensatz zu FOLEY und Mitarbeitern (1998) Hinweise für eine Blut-Hirn-Schrankenstörung bei der ZNS-Beteiligung von FIP. Wenn im Liquor Antikörper nachweisbar waren, so wurden auch immer Antikörper im Serum gefunden. Die Tiere mit Liquorantikörpern wiesen grundsätzlich hohe Serumantikörper-Titer auf, die zwischen 1:4096 und der höchsten Titerstufe 1:16384 lagen. Darüber hinaus waren Liquorantikörper und Serumantikörper statistisch hoch signifikant korreliert. Diese Ergebnisse legen eine Blut-Hirn-Schrankenstörung nahe. Eine weitere Abklärung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion kann über die Bestimmung des Albumin-Quotienten erfolgen.

Intrathekale Produktion?

Lokal produzierte Antikörper stammen von B-Zellen und Plasmazellen, die während der Entzündungsreaktion ins ZNS eingewandert sind und dort über eine ausgedehnte Zeit spezifische Antikörper herstellen können (MALE, 1992; TIPOLD et al., 1993). Bei akuten Infektionen werden ab der zweiten Woche Antikörper lokal sezerniert (FELGENHAUER und BEUCHE, 1999).

Coronavirus-Antigen wurde in einigen Studien im Gehirn nachgewiesen (TAMMER et al., 1995; FOLEY et al., 1998; KIPAR et al., 1998), so dass eine Stimulation des lokal vorhandenen Immunsystems plausibel erscheint. Coronavirus-RNS konnte zusätzlich mit PCR im Liquor nachgewiesen werden (FOLEY et al., 1998). KIPAR und Mitarbeiter (1998) konnten zeigen, dass Plasmazellen im Gehirn und in der

Leptomeninx Coronavirus-spezifische Antikörper enthielten. Nach dem derzeitigen Verständnis der Pathogenese von FIP, nach dem eine systemische Immunantwort ausgebildet wird, ist das ZNS davon wahrscheinlich nicht ausgenommen.

Eine Unterscheidung zwischen intrathekal produzierten und aus dem Blut übergetretenen Coronavirus-Antikörpern konnte in dieser Studie nicht getroffen werden. Eine intrathekale Immunglobulinproduktion bei FIP mit Manifestation im ZNS ist nicht ausgeschlossen. Zur Evaluierung einer lokalen Synthese ist der Antikörper-Index am besten geeignet (FELGENHAUER und BEUCHE, 1999; REIBER, 2003). Als Alternative kann parallel zu den Coronavirus-Antikörpern ein zweiter Antikörper gemessen werden, der gegen einen häufig vorkommenden, möglichst nicht neurotrophen Erreger gerichtet ist (ANDIMAN, 1991; DUBEY und LAPPIN, 1998; GREENE und APPEL, 1998). Ist der Coronavirus-Antikörper verhältnismäßig höher vertreten, spricht dies für eine intrathekale Produktion. Dabei stellt sich allerdings das Problem, dass die Menge des gewonnenen Liquors meist nur für die konventionelle Liquordiagnostik und den Nachweis von Coronavirus-Antikörpern ausreicht und für weitere Untersuchungen nicht genügend Material vorhanden ist.

Polyspezifische Immunreaktion?

Spezifische Liquorantikörper können auch im Rahmen neuroimmunologischer Erkrankungen auftreten. Sie sind nicht gegen einen ätiologischen Erreger gerichtet, sondern werden innerhalb einer polyspezifischen unphysiologischen Immunantwort gebildet. In der Humanmedizin ist dies der Fall bei Multipler Sklerose, HIV-Infektion, Lupus erythematodes, Wegenersche Granulomatose oder dem Sjögren-Syndrom (VAKAET und THOMPSON, 1985; GRIMALDI et al., 1991; GRÄF et al., 1994; REIBER, 2003). Eine polyspezifische Immunreaktion wird beim Menschen vor allem durch die Kombination mehrerer Antikörper aufgedeckt („MRZ-Reaktion“), die physiologischerweise nicht als Doppelinfektion auftreten. Die Fraktion eines einzelnen Antikörpers macht meist nicht mehr als 1% aller Immunglobuline der jeweiligen Klasse im Liquor aus (REIBER, 2003).

In der Tiermedizin wird ein immunpathologischer Mechanismus bei der chronisch entzündlichen Demyelinisierung bei Staupe vermutet (VANDEVELDE et al., 1986). Für die vorliegende Studie ist eine polyspezifische Immunreaktion nicht wahrscheinlich, da FIP keine Autoimmunerkrankung im engeren Sinne ist. Zur Abklärung

müssten die Antikörper-Indizes mehrerer Antikörper im Liquor verglichen werden. Ähnlich hohe Antikörper-Indizes sprechen für eine polyspezifische Stimulation.

Diffusionsdruck der Serumantikörper?

Auch im physiologischen Status ist die Blut-Hirn-Schranke nicht als vollkommen dicht anzusehen. Bestimmte Bereiche des Gehirns – die Neurohypophyse, die Area postrema, das Organum vasculosum der Lamina terminalis und das Subfornikalorgan – besitzen statt tight junctions lediglich fenestrierte Kapillaren (GANONG, 2001; IRONSIDE und PICKARD, 2002). Proteine diffundieren physiologischerweise sowohl vom Gehirnparenchym als auch vom Blut in den Liquor cerebrospinalis. Die Konzentration dieser Proteine ist unter anderem abhängig von der Serumkonzentration. Die Schnelligkeit, mit der ein Equilibrium zwischen Blut und Liquor erreicht wird, ist außerdem abhängig von der Molekülgröße. Zusätzlich erfolgt der Eintritt für kleine Moleküle nicht nur schneller sondern auch leichter. Im Falle eines reduzierten Liquorflusses kommt es zu einem verminderten Volumenaustausch und damit zu einem Anstieg der Proteinkonzentration (REIBER, 1998).

Die Beobachtung der vorliegenden Studie, dass ab einer Serumtiterhöhe von 1:4096 oder höher Liquorantikörper auftreten, könnte dafür sprechen, dass erst ein gewisser Diffusionsdruck zum Immunglobulineinstrom in den Liquor führt. Zwölf Tiere der Studie zeigten einen derart hohen Serum-Antikörperspiegel und zehn davon (83%) wiesen auch Liquorantikörper auf. Möglicherweise war mancher Serumtiter mit 1:16384 noch nicht austitriert und wies noch höhere Werte auf. Der mögliche Einfluss eines erhöhten Diffusionsdrucks wird dadurch bekräftigt, dass bei keinem der Studienpatienten ein isolierter Liquortiter ohne Serumtiter auftrat. Zusätzlich waren Serum- und Liquortiter statistisch hoch signifikant positiv korreliert. Ein hoher Konzentrationsdruck alleine reicht aber nicht aus, um zu einem messbaren Antikörpertiter im Liquor zu führen. Bei intakter Blut-Hirn-Schranke gilt das Konzept des Diffusionsdrucks nur für niedermolekulare Substanzen und Albumin. Für Immunglobuline dagegen ist die intakte Blut-Hirn-Schranke wegen ihrer Molekülgröße kaum permeabel (REIBER, 1998; FELGENHAUER und BEUCHE, 1999). Erst bei einer Störung der Blut-Hirn-Schranke ist eine Diffusion von Immunglobulinen möglich (MALE, 1992). Da eine Vaskulitis möglicherweise bei der ZNS-Beteiligung von FIP zu einer Blut-Hirn-Schrankenstörung führt, kann der Einstrom für Antikörper in den Liquor erleichtert sein.

Blutkontamination?

Geringe Mengen stark immunglobulinhaltigen Blutes können ausreichen, um nachweisbare Antikörpermengen in das Liquorkompartiment einzubringen. MILLER und Mitarbeiter (1999) konnten zeigen, dass bereits durch eine geringgradige Kontamination von 8 Erythrozyten/ μl , die aus stark immunreaktivem Blut stammten, Antikörper gegen *Sarcocystis* in den Liquor von Pferden gelangten. Das entsprach einer Menge von nur 0,001 μl Blut pro ml Liquor. DAWSON und Mitarbeiter (1998) zeigten, dass bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen der Katze Herpesvirus-IgG aus dem Serum in den Liquor übertraten.

In der vorliegenden Arbeit traten Liquorantikörper bei sechs Tieren aus der Gruppe 1 („FIP mit Manifestation im ZNS“) auf, deren Serumtiter größer oder gleich 1:4096 waren. Bei drei davon wurden im Liquor lediglich bis zu 10 Erythrozyten/3/ μl gezählt. Bei zwei Tieren enthielt der Liquor 253 bzw. 500 Erythrozyten/3/ μl . Bei einem Tier lagen keine Angaben über die Erythrozytenzahl vor. Auch wenn die Erythrozytenzahlen hier so gering waren, dass die Liquorbefunde keiner Korrektur bedürfen, so kann doch nicht ausgeschlossen werden, dass Antikörper aus dem Blut in den Liquor übertreten. Da bei den Katzen mit FIP das Blut stark immunglobulinhaltig war, könnten schon kleine Mengen an Blut zum Übertritt von Antikörpern führen.

FOLEY und Mitarbeiter (1998) wiesen in ihrer Studie bei allen FIP-Katzen mit ZNS-Beteiligung sowohl im Liquor als auch im Serum Antikörper gegen Coronaviren nach. Im Gegensatz dazu konnten in der vorliegenden Studie bei drei der zehn Katzen (30%) mit ZNS-Manifestation der FIP weder Antikörper im Liquor noch im Serum gefunden werden. Der fehlende Nachweis von Serumantikörpern bei Katzen, die an FIP erkrankt waren, wurde auch von anderen Autoren berichtet (BARLOUGH, 1985; HIRSCHBERGER et al., 1995; HARTMANN et al., 2003). Eine weitere Katze der vorliegenden Arbeit hatte einen Serum-Titer von 1:4096 ohne gleichzeitige Liquorantikörper. Ein Grund dafür, dass in der Studie von FOLEY und Mitarbeitern (1998) immer Antikörper im Liquor nachweisbar waren, aber nicht in der vorliegenden Studie, kann nicht genannt werden. Die Patientenzahlen sind in beiden Arbeiten nicht groß genug, um repräsentativ für die ZNS-Beteiligung von FIP zu sein.

Bei der genannten Katze mit einem Titer von 1:4096, der in den meisten anderen Fällen mit gleichzeitigen Liquorantikörpern verbunden war, zeigten sich keine

Liquorantikörper. In der histopathologischen Untersuchung wurde bei diesem Tier lediglich fokal am Temporallappen eine geringgradige Meningitis mit beginnendem Übergreifen auf den Virchow-Robin'schen Raum festgestellt. Hier war möglicherweise die Entzündungsreaktion noch zu gering, um lokal Antikörper in nachweisbarer Menge zu produzieren oder systemische Antikörper übertreten zu lassen.

Perakuter Verlauf oder Antikörper gebunden?

Falsch negative Ergebnisse im Liquor können weiterhin durch einen perakuten Krankheitsverlauf oder durch eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden verursacht werden. In akut verlaufenden Fällen steigen die Antikörper im Liquor gerade erst an (GRABNER et al., 2002). Diese Problematik ist bei FIP in Bezug auf die Serumantikörper bekannt (HARTMANN und HEIN, 2002) und ist auch denkbar für die Liquorantikörper. Möglicherweise wird der Patient vor Entwickeln einer humoralen Immunantwort euthanasiert oder verstirbt (MCREYNOLDS und MACY, 1997a).

Bei bis zu 10% der Tiere, die an FIP erkrankt sind, können keine Antikörper im Serum nachgewiesen werden. Die Antikörper können in Immunkomplexen gebunden sein und so dem Nachweis entgehen. Ebenso können sie in der Terminalphase der Krankheit aus der Zirkulation verschwinden (BARLOUGH, 1985; HARTMANN et al., 2003).

Der Einfluss der Krankheitsdauer oder der Vorbehandlung auf den Nachweis von Antikörpern wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Sowohl Komplexbildung als auch ein perakuter Krankheitsverlauf sind denkbare Erklärungsansätze für den fehlenden Antikörpernachweis.

Nachweismethode zu unsensibel?

PATTON und Mitarbeiter (1991) haben die Erfahrung gemacht, dass nur mit einem modifizierten Agglutinationstest und nicht mit indirekter Hämagglutination oder Latexagglutination Liquorantikörper gegen *Toxoplasma gondii* dargestellt werden konnten. Die vorliegende Studie hat die indirekte Immunfluoreszenz verwendet. Dieser Nachweis hat die beste Spezifität für Coronavirus-Antikörper, zeigt aber im Bereich niedriger Titer eine eingeschränkte Sensitivität (PEDERSEN, 1995a). Daher werden niedrige Titer eventuell nicht nachgewiesen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass von den Möglichkeiten, wie Antikörper bei der Gruppe 1 („FIP mit Beteiligung des ZNS“) in den Liquor gelangen, im Rahmen dieser Studie eine gestörte Blut-Hirn-Schranke oder eine Blutkontamination des Liquors am wahrscheinlichsten sind. Den deutlichsten Hinweis dafür gibt die statistisch hoch signifikante Korrelation zwischen Liquor- und Serumantikörpern. Eine intrathekale Produktion ist außerdem möglich, kann aber mit den vorliegenden Ergebnissen nicht belegt werden. Falsch negative Antikörpernachweise im Liquor sind überwiegend mit einem fehlenden Serumtiter verbunden. Hier spielen Komplexbildung und perakute Krankheitsverläufe wahrscheinlich die wichtigste Rolle.

6.8.2.2 Gruppe 2: „FIP ohne Manifestation im ZNS“

Bei vier von 13 Katzen (31%) konnten Antikörper im Liquor dargestellt werden. Serumantikörper waren bei allen Katzen dieser Gruppe vorhanden. In der Studie von FOLEY und Mitarbeitern (1998) bestand die Kontrollgruppe der Katzen mit FIP ohne ZNS-Manifestation zu einem überwiegenden Teil aus experimentell infizierten Tieren. Die Autoren sprechen diese selbst als schlechtes Modell an, da die Krankheit perakut verlief und dadurch nur niedrige Serumtiter entwickelt wurden.

Blut-Hirn-Schrankenstörung?

Ein fehlender histopathologischer Nachweis schließt eine Permeabilitätsänderung der Gefäße durch Immunkomplexe und Zytokine nicht aus. Prinzipiell gelten daher für diese Gruppe alle Überlegungen, die hinsichtlich der Liquorantikörper bei der ZNS-Beteiligung der FIP geführt wurden. Eine Blut-Hirn-Schrankenstörung, die durch Immunkomplexablagerung und Komplementbindung entstanden sein kann, ist nicht auszuschließen, auch wenn eine Vaskulitis histopathologisch nicht fassbar war. Die Korrelation zwischen Liquor- und Serumantikörpern unterstützt die Annahme, dass eine Vaskulitis vorliegen könnte. Hier muss die Blut-Hirn-Schrankenfunktion ebenfalls mit dem Albumin-Quotienten oder anderen Verfahren evaluiert werden.

Diffusionsdruck der Serumantikörper oder Blutkontamination?

Auch in dieser Gruppe waren hohe Serumtiter vorhanden, so dass ein hoher Diffusionsdruck der Serumantikörper bestand. Bei drei der vier Katzen mit Liquorantikörpern lagen die Serum-Titer bei 1:4096 oder höher. Für die vierte Katze fehlt die Angabe des Serumtiters. Darüber hinaus gab es in dieser Gruppe kein Tier, das

seronegativ war. Daher kann eine Blutkontamination mit stark immunglobulinhaltigem Blut einen Einfluss haben.

Einwandern von sensibilisierten Lymphozyten?

Sensibilisierte Lymphozyten können in das ZNS einwandern und dort eine spezifische Antikörperbildung auslösen, ohne dass das Antigen dort präsent sein muss. Diese Meinung vertreten LAPPIN und Mitarbeiter (1996), die experimentell bei Katzen nach einer Infektion mit *Toxoplasma gondii* durch die Applikation von Tachyzoiten-Antigen eine intrathekale Synthese von spezifischen Antikörpern anregten. Sogar die alleinige Anwendung des Adjuvans führte zu einer Produktion von *Toxoplasma*-Antikörpern im ZNS. Die Autoren halten es für möglich, dass Antigen-präsentierende Zellen in das ZNS eingewandert waren und die lokale Immunabwehr zur Produktion stimuliert haben, oder dass außerhalb des ZNS sensibilisierte B-Zellen in das ZNS eingedrungen waren und dort Antikörper synthetisiert haben.

Auch bei einer Coronavirusinfektion sollte über die Möglichkeit einer Lymphozyten-einwanderung nachgedacht werden, da bereits bewiesen wurde, dass viele Katzen virämisch sind, ohne jemals an FIP zu erkranken (HERREWEGH et al., 1995a; GUNN-MOORE et al., 1998). Eventuell führte eine zurückliegende Virämie zur Sensibilisierung. Für die Katzen der Gruppe 2 ist die Einwanderung von systemisch aktivierten Lymphozyten in das ZNS ebenfalls in Erwägung zu ziehen. Das kann eine mögliche Erklärung für das Auftreten von Coronavirus-Antikörpern im Liquor geben, obwohl das ZNS hier nicht betroffen war. Mit dem Antikörper-Index kann hier festgestellt werden, ob eine intrathekale Synthese stattfindet.

Unentdeckte Läsionen?

Bei FIP ist bekannt, dass der Liquor sowohl in Bezug auf die Zellzahl als auch auf den Proteingehalt Normalwerte aufweisen kann, wenn die Läsion nicht unbedingt liquornah liegt. Vor allem fokale oder lokalisiert subependymal gelegene Läsionen lassen den Liquor physiologisch erscheinen (PEDERSEN, 1983; TAMKE et al., 1988). Wie Untersuchungen am Hund gezeigt haben, kann eine Blut-Hirn-Schrankenstörung in einzelnen Fällen trotz unauffälligem Gesamtproteingehalt vorliegen (SORJONEN, 1987; SCHINDLER, 2003).

Bei den vier Katzen mit Liquorantikörpern konnte weder im Liquorprofil noch in der histologischen Untersuchung ein Hinweis auf eine Blut-Hirn-Schrankenstörung ge-

funden werden. Theoretisch ist es aber denkbar, dass kleine Läsionen im ZNS unentdeckt bleiben, wenn durch die Schnitt- und Präpariertechnik nicht die entsprechende Stelle getroffen wird.

6.8.2.3 Gruppe 3: „Andere Krankheiten des ZNS als FIP“

Bei zwei von 29 Katzen (7%) mit anderen ZNS-Erkrankungen als FIP traten Liquorantikörper gegen Coronaviren auf. Beide Katzen zeigten die höchsten in dieser Gruppe vertretenen Serumtiter mit 1:4096 und 1:8192. Histopathologisch wurden bei beiden Patienten Gehirntumoren diagnostiziert. Weitere neun Katzen der Gruppe 3 zeigten messbare Serumtiter, von denen fünf kleiner oder gleich 1:1024 waren. FOLEY und Mitarbeiter (1998) verwendeten drei Katzen als neurologische Kontrollgruppe, die alle keine Antikörper im Liquor aufwiesen. Eine Katze hatte keine Serumantikörper, die anderen beiden Titer zwischen 1:100 und 1:400. Als Diagnosen stellten die Autoren eine kongenitale zerebelläre Hypoplasie, ein spinales Lymphom und ein FeLV-assoziiertes Lymphom im Gehirn.

Blut-Hirn-Schrankenstörung?

In der vorliegenden Arbeit wurde bei einer der beiden Katzen mit Liquorantikörpern ein Astrozytom im linken Parietallappen diagnostiziert. BAYENS-SIMMONDS und Mitarbeiter (1988) beschreiben eine Blut-Hirn-Schrankenstörung bei Katzen, bei denen experimentell ein Astrozytom induziert wurde. Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass wenig maligne Astrozytome die Blut-Hirn-Schranke eher gering bis gar nicht beeinträchtigen, dagegen hoch maligne Formen sie sehr wohl öffnen können (DAVIES, 2002; SCHNEIDER et al., 2004). Bei diesem Patienten zeigte das Liquorprofil einen Gesamtproteingehalt im Referenzbereich und eine normale Leukozytenzahl bei nur 63 Erythrozyten/3/ μ l. Die Liquoruntersuchung ist bei Astrozytomen nicht notwendigerweise verändert. Nur etwa 15% der Astrozytome induzieren beim Menschen eine entzündliche Begleitreaktion (FELGENHAUER und BEUCHE, 1999). Beim Hund hatten 21% der Astrozytome ein völlig normales Liquorprofil (BAILEY und HIGGINS, 1986). TROXEL und Mitarbeiter (2003) untersuchten den Liquor zweier Katzen mit Astrozytomen und fanden bei beiden einen normalen Proteingehalt. Eine Katze zeigte eine Zellzahlerhöhung, wohingegen die zweite Katze auch eine normale Zellzahl aufwies. Ein normaler Proteingehalt im Liquor gibt

zunächst keinen Hinweis auf eine Blut-Hirn-Schrankenstörung. Dennoch kann eine Schrankenstörung erst mit der Messung von Albumin im Liquor (BICHSEL et al., 1984; SORJONEN, 1987) oder durch die Bestimmung des Albumin-Quotienten (SCHINDLER, 2003) ausgeschlossen werden.

Beim zweiten Patienten mit Liquorantikörpern befand sich ein Meningiom im Bereich des Parietallappens, das aufgrund zahlreicher Psammomkörperchen am ehesten als psammomatöses Meningiom anzusprechen war. Hier war das Gesamtprotein des Liquors deutlich erhöht und eine geringgradige Leukozytenerhöhung bei mäßiger Blutkontamination (445 Erythrozyten/3/ μ l) vorhanden. Meningiome können in den Virchow-Robin'schen Raum einbrechen und damit die Blut-Hirn-Schranke stören (MOORE et al., 1996). Beim Menschen führen primäre Hirntumore meist zu einer reinen Schrankenstörung ohne lokale Immunglobulinproduktion (FELGENHAUER und BEUCHE, 1999). Nach MALE (1992) ist eine Störung der Blut-Hirn-Schranke auch durch eine Verringerung des Flüssigkeitsaustausches durch eine Behinderung des Liquorflusses möglich.

Auch in Gruppe 3 war die Korrelation zwischen Liquor- und Serumantikörpern statistisch hoch signifikant. Dieses Ergebnis und das Vorliegen eines Hirntumors machen bei den beiden Patienten mit Liquorantikörpern eine gestörte Blut-Hirn-Schranke wahrscheinlich. Der Einfluss einer Blutkontamination kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Einwandern von sensibilisierten Lymphozyten?

Auch für die Katzen mit Gehirntumoren der Gruppe 2, die Antikörper im Liquor zeigten, wäre eine Erklärung für die Coronavirus-Antikörper im Liquor über eine zurückliegende Sensibilisierung gegen Coronaviren theoretisch denkbar. Die Serumantikörper belegen, dass ein Kontakt zu Coronaviren stattgefunden hat. Die intrathekale Synthese von Coronavirus-Antikörpern durch eingewanderte Lymphozyten müsste allerdings wieder durch einen erhöhten Antikörper-Index belegt werden.

Kreuzreaktion mit anderen Coronavirus-Antikörpern?

Prinzipiell können falsch positive Ergebnisse auch durch Kreuzreaktionen mit Antikörpern gegen andere Coronaviren entstehen. Das feline Coronavirus (FCoV) ist eng verwandt mit dem Transmissiblen Gastroenteritis (TGE) Virus der Schweine, dem Caninen Coronavirus (CCV) der Hunde und dem humanen Bronchitis Coronavirus

Serotyp 229 (HCV 229E) (ROTTIER, 1999). Daher zeigen Antikörper gegen verschiedene Coronaviren eine Kreuzreaktivität (PEDERSEN et al., 1981). Insbesondere reagieren Antikörper gegen TGEV und HCV 229E mit dem FCoV (PEDERSEN et al., 1978). Katzen konnten experimentell mit einem CCV infiziert werden, das zu Serokonversion und milden Durchfällen führte. Obwohl klinisch keine Anzeichen für FIP bestanden, wurden bei einer Katze post mortem FIP-typische Läsionen gefunden (MCARDLE et al., 1992).

Kreuzreaktionen können eingegrenzt werden, indem die Coronavirus-Antikörper in verschiedenen Nachweisverfahren nachgetestet werden. In der vorliegenden Studie wurde nur ein Nachweisverfahren eingesetzt, vor allem weil nur geringe Mengen an Untersuchungsmaterial vorlagen. Die Möglichkeit der Kreuzreaktion ist wahrscheinlicheren Ursachen für das Auftreten von Liquorantikörpern wie z.B. einer gestörten Blut-Hirn-Schranke oder einer Blutkontamination untergeordnet und wird für diese Studie als wenig relevant angesehen.

Diffusionsdruck der Serumantikörper oder Blutkontamination?

Die beiden Tiere mit Liquorantikörpern zeigten zugleich Serumtiter von 1:4096 oder höher. Alle anderen Tiere dieser Gruppe hatten niedrigere oder keine Serumtiter. Auch hier zeigten die Ergebnisse der Studie einen statistisch hoch signifikanten Zusammenhang zwischen Liquor- und Serumantikörpern. In Zusammenhang mit der Blut-Hirn-Schrankenstörung scheinen auch bei diesen beiden Patienten die Liquorantikörper aus dem Serum zu stammen.

Beide liquorpositiven Fälle zeigten eine geringgradige Blutkontamination. Ein Patient hatte 63 Erythrozyten/3/ μ l und ein normales Gesamtprotein. Der zweite Patient wies 445 Erythrozyten/3/ μ l und ein erhöhtes Protein von 1,37 g/l auf. Hier erscheint vor allem beim zweiten Patienten ein Übertritt von Immunglobulinen aus dem stark seropositiven Blut in den Liquor möglich.

Zusammenfassend betrachtet zeigten die meisten Katzen der Gruppe 3 Serumtiter unter 1:4096. Ein Titer unter 1:4096 führte auch bei Katzen mit ZNS-Manifestation der FIP nicht zu messbaren Antikörpern, obwohl eine Blut-Hirn-Schrankenstörung wahrscheinlich vorlag. Daher ist es möglich, dass viele Patienten der Gruppe 3 eine Blut-Hirn-Schrankenstörung aufweisen, ohne dass diese sich auf das Auftreten von Liquorantikörpern auswirkt. Die Liquorantikörper zeigen sich vielmehr in großem

Maße abhängig von der Serumtiterrhöhe. Dies wird auch dadurch bekräftigt, dass beide Katzen der Gruppe 3 mit hohen Serumtitern zugleich auch Liquortiter zeigten.

6.8.2.4 Gruppe 4: „Andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS“

In dieser Gruppe wurden keine Antikörper im Liquor gefunden. In 13 der 15 Fälle (87%) lagen niedrige Serumtitere kleiner oder gleich 1:512 vor. Die Vergleichbarkeit zur Gruppe 1 ist wegen der niedrigen Serumtitere eingeschränkt. Eine gestörte Blut-Hirn-Schranke war in dieser Krankheitsgruppe nicht zu erwarten. Dementsprechend traten auch keine Liquorantikörper auf.

6.8.3 Vergleich zur Studie von FOLEY und Mitarbeitern (1998)

Die bisher einzige Studie zum diagnostischen Wert von Coronavirus-Antikörpern im Liquor beinhaltete 27 Katzen (FOLEY et al., 1998). Davon zeigten 16 Tiere die Krankheit FIP mit Manifestation im ZNS. Als Kontrollen wurden acht Katzen mit FIP ohne Manifestation im ZNS und drei Katzen mit anderen Krankheiten des ZNS als FIP untersucht.

Die Ergebnisse von FOLEY und Mitarbeitern (1998) und die der vorliegenden Studie haben sich nicht als deckungsgleich herausgestellt.

Die höchsten Serumtitere lagen bei FOLEY und Mitarbeitern (1998) bei 1:3200 und liegen deutlich unter den hohen Serumtitern bis 1:16384 in der vorliegenden Arbeit. Die Vergleichbarkeit der beiden Studien ist daher eingeschränkt. Es ist denkbar, dass auch bei FOLEY und Mitarbeitern (1998) höhere Titer vorhanden waren, aber die Serumproben nicht vollständig austitriert wurden.

Die Liquortitere lagen bei FOLEY und Mitarbeitern (1998) zwischen 1:25 und 1:1600. In den eigenen Untersuchungen wurden Liquortitere zwischen 1:32 und 1:4096 gemessen. Möglicherweise wäre bei einigen der Katzen, die in den eigenen Untersuchungen keine messbaren Antikörpertitere im Liquor hatten, der Nachweis von Liquorantikörpern möglich gewesen, wenn eine niedrigere Verdünnungsstufe als 1:32 durchgeführt worden wäre. Der Median des Liquortiters lag in der Studie von FOLEY und Mitarbeitern (1998) mit 1:100 deutlich über dem der aktuellen Arbeit (1:32). Bisher gibt es dafür keine schlüssige Erklärung.

FOLEY und Mitarbeiter (1998) hatten ausschließlich bei FIP-kranken Katzen mit Manifestation im ZNS Coronavirus-Antikörper im Liquor festgestellt. Keines der Kontrolltiere wies Antikörper auf. Hingegen zeigte die vorliegende Studie auch Liquorantikörper bei Gehirntumoren und Katzen mit FIP ohne Beteiligung des ZNS. Die Katzen mit FIP ohne Beteiligung des ZNS wurden bei FOLEY und Mitarbeitern (1998) zum Teil experimentell infiziert und zeigten einen perakuten Krankheitsverlauf. Die Seruntiter waren daher bei FOLEY und Mitarbeitern (1998) niedriger als bei den 16 Katzen mit FIP mit Beteiligung des ZNS und schränkten die Vergleichbarkeit der Gruppen ein. Die neurologische Kontrollgruppe bei FOLEY und Mitarbeitern (1998) zeigte ebenfalls sehr niedrige Seruntiter bis höchstens 1:400. Daher ist denkbar, dass in der vorliegenden Arbeit durch die größere Patientenzahl und durch Tiere mit vergleichbaren Serumantikörpern falsch positive Ergebnisse aufgedeckt wurden, die vorher verborgen blieben. Das Fehlen von Liquorantikörpern in der neurologischen Kontrollgruppe bei FOLEY und Mitarbeitern (1998) lag möglicherweise an der kleinen Patientenzahl von drei Katzen in dieser Gruppe.

FOLEY und Mitarbeiter (1998) konnten für die Titer im Serum und im Liquor statistisch keine signifikante Korrelation berechnen. Die vorliegende Arbeit konnte einen statistisch hoch signifikanten Zusammenhang zwischen Liquor- und Serumantikörpern aufzeigen. Dagegen war das Verhältnis Serum-Titer zu Liquor-Titer bei FOLEY und Mitarbeitern (1998) unterschiedlich vom Verhältnis Serumprotein zu Liquorprotein. Die Autoren interpretierten diese Befunde so, dass Antikörper gegen Coronaviren zu keiner Zeit die Blut-Hirn-Schranke überschritten hätten, sondern intrathekal produziert sein mussten. In der vorliegenden Arbeit stammen die Liquorantikörper hingegen am wahrscheinlichsten aus dem Blut und sind möglicherweise infolge einer Blut-Hirn-Schrankenstörung oder einer Blutkontamination in den Liquor gelangt. Angaben zur Blutkontamination des Liquors wurden von FOLEY und Mitarbeitern (1998) zu keiner Katze gemacht.

Die deutlichste Diskrepanz der beiden Studien besteht darin, dass bei FOLEY und Mitarbeitern (1998) zwischen dem Serum- und dem Liquortiter kein Zusammenhang zu finden war, in der vorliegenden Studie aber eine statistisch hoch signifikante Korrelation nachzuweisen ist. Damit steht die Theorie der intrathekalen Antikörpersynthese von FOLEY und Mitarbeitern (1998) den Ergebnissen der vorliegenden Studie gegenüber, die deutlich auf eine Blut-Hirn-Schrankenstörung oder eine Blutkontamination hinweisen. Um einen der beiden Ansätze näher zu verifizieren,

müssen weitere Untersuchungen zur Blut-Hirn-Schrankenfunktion und intrathekalen Produktion wie z.B. Albumin-Quotient, IgG-Index und Antikörper-Index durchgeführt werden. Ein Referenzbereich für den Albumin-Quotienten und den IgG-Index bei der Katze wird derzeit in einer parallel laufenden Arbeit evaluiert.

6.8.4 Diagnostischer Wert der Antikörper im Liquor

Für alle Katzen der vorliegenden Studie ($n = 67$) hatte der Nachweis von Coronavirus-Antikörpern im Liquor eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 90%. Der positive prädiktive Wert für eine ZNS-Beteiligung bei FIP lag bei 50%, wenn Antikörper im Liquor nachgewiesen wurden. Der negative prädiktive Wert betrug 93%.

Bezogen auf die neurologisch erkrankten Katzen ($n = 39$) der Gruppe 1 ("FIP mit ZNS-Beteiligung") und Gruppe 2 („andere Krankheiten des ZNS als FIP“) zeigte der Nachweis von Liquorantikörpern eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 93%. Der positive prädiktive Wert lag bei 75%. Der negative prädiktive Wert betrug 87%.

Damit konnte der Test auf Antikörper gegen Coronaviren im Liquor nur 60% der FIP-Katzen mit Beteiligung des ZNS als krank erkennen. Dagegen stufte er 93% der Katzen, die andere ZNS-Krankheiten als FIP hatten, richtig als nicht an FIP erkrankt ein. Traten bei Katzen mit ZNS-Veränderungen Coronavirus-Antikörper im Liquor auf, so wurde ein Viertel fälschlicherweise als an FIP mit Manifestation im ZNS erkrankt eingestuft. Konnten dagegen keine Antikörper im Liquor gefunden werden, so hatten 87% der Tiere mit ZNS-Veränderungen keine ZNS-Manifestation der FIP. Das bedeutet aber auch, dass 13% der Tiere ohne Liquorantikörper in Wirklichkeit an FIP mit ZNS-Beteiligung erkrankt waren.

Durch den niedrigen positiven prädiktiven Wert eignet sich der Test nicht zur Vorhersage, ob eine Katze an FIP mit Manifestation im ZNS erkrankt ist. Für diese Krankheit ist ein hoher positiver prädiktiver Wert wichtiger als ein hoher negativer prädiktiver Wert, da die Diagnose zur Euthanasie des Tieres führt (HARTMANN et al., 2003). Es erscheint, dass das Fehlen von Liquorantikörpern besser voraussagen kann, dass eine ZNS-Manifestation von FIP *nicht* vorliegt, als dass Liquorantikörper das Vorliegen der Krankheit voraussagen können.

Diese Aussage wird durch die Ergebnisse der binär logistischen Regression unterstützt. Wie zu erwarten war, konnte durch die Variablen Alter, Leukozyten, Pandyreaktion, Gesamtprotein im Liquor, neurologische Symptome, Liquorantikörper und Serumantikörper die Krankheit FIP mit Manifestation im ZNS nicht statistisch signifikant vorausgesagt werden.

Die prädiktiven Werte eines Tests sind in großem Maß abhängig von der Prävalenz der Krankheit in der untersuchten Population (JACOBSON, 1991). Je nach Prävalenz kann sich der positive prädiktive Wert für denselben Parameter um das Dreifache verändern (HARTMANN et al., 2003). Zudem ist die Prävalenz je nach Patientengut und Auswahl der Kontrollgruppen von Studie zu Studie unterschiedlich (HARTMANN et al., 2003). In der vorliegenden Arbeit beträgt die Prävalenz für FIP mit ZNS-Beteiligung 15%. Wie hoch die Prävalenz dieser Krankheit bezogen auf die gesamte Katzenpopulation ist, ist sehr schwer abzuschätzen. In der Literatur werden darüber keine Angaben gemacht.

6.9 Ausblick

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass der alleinige Nachweis von Coronavirus-Antikörpern im Liquor derzeit keinen zusätzlichen diagnostischen Wert für die Diagnose einer ZNS-Manifestation bei FIP hat.

Liquorantikörper traten nur in Verbindung mit Serumantikörpern auf. Nur Tiere mit einem Serum-Titer von 1:4096 oder höher hatten auch Liquorantikörper. Der Zusammenhang zwischen Liquor- und Serumantikörpern war statistisch hoch signifikant. Auch wenn keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Erythrozytengehalt und den Liquorantikörpern bestand, so kamen dennoch tendenziell höhere Liquortiter bei steigender Erythrozytenzahl im Liquor vor.

Diese Ergebnisse legen eine Störung der Blut-Hirn-Schranke oder eine Kontamination mit stark immunglobulinhaltigem Blut als Grund für das Auftreten von Liquorantikörpern nahe. Die für FIP charakteristische Vaskulitis kann die Ursache für eine Blut-Hirn-Schrankenstörung sein. Auch bei den beiden liquorpositiven Katzen der Gruppe 3 kann aufgrund der Gehirntumoren eine Blut-Hirn-Schrankenstörung vorliegen.

Trotz des Zusammenhangs der Liquorantikörpern mit den Serumantikörpern ist das Vorliegen einer intrathekal produzierten Antikörperfraktion nicht ausgeschlossen. Die intrathekale Synthese kann mit folgenden Methoden untersucht werden: mit dem Nachweis oligoklonaler Banden, die im Liquor aber nicht im Serum auftreten, der Beurteilung der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke mit dem Albumin-Quotienten, der Berechnung des spezifischen Antikörper-Indexes in Verbindung mit dem IgG-Index oder mit der Messung eines Vergleichantikörpers in Liquor und Serum.

Mit dem Antikörper-Index kann das Problem gelöst werden, dass Liquorantikörper oft sowohl in der Ziel- als auch in der Kontrollgruppe vorhanden sind. Immunglobuline gegen *Toxoplasma gondii* im Liquor konnten beispielsweise bei allen AIDS-Patienten nachgewiesen werden, da bei dieser Erkrankung die Blut-Hirn-Schranke gestört ist und ein Transfer von Serumproteinen in das Liquorkompartiment erfolgen kann. Eine intrathekale Synthese fand allerdings nur bei den Patienten statt, die an einer Toxoplasmose-Enzephalitis litten. Die intrathekale Synthese wurde in diesen Fällen durch einen erhöhten Antikörper-Index nachgewiesen (CONTINI et al., 2000). Auch KAISER und LÜCKING (1993) fanden bei drei von 15 Kontrollen Liquorantikörper gegen *Borrelia burgdorferi*, aber der Antikörper-Index war im Gegensatz zu den Neuroborreliose-Fällen nicht erhöht. Dennoch sind falsch positive Ergebnisse auch mit der Berechnung des Antikörper-Index nicht zu vermeiden, wie eine Studie von TREIB und Mitarbeitern (1998) vermuten lässt. In der retrospektiven Auswertung veränderter Liquores wurden bei drei von 904 Patienten Hinweise für intrathekal produzierte Antikörper gegen FSME gefunden, aber nur bei einem Patienten wurde die Diagnose klinisch bestätigt. Der Antikörper-Index wurde für eine Coronavirus-Infektion der Katze noch nie berechnet. Er kam aber beispielsweise bei der Toxoplasmose-Infektion der Katze (MUNANA et al., 1995; LAPPIN et al., 1996) und der Staupe-Infektion des Hundes (VANDEVELDE et al., 1986; JOHNSON et al., 1988) zur Anwendung.

Alle Katzen, die an FIP mit ZNS-Beteiligung erkrankt waren, zeigten zugleich auch extraneurale Läsionen in der histopathologischen Untersuchung. Daher stellt sich die Frage, ob bei Verdacht auf eine ZNS-Veränderung aufgrund von FIP diese Läsionen mit Ultraschall und Organbiopsien nicht vorrangig untersucht werden sollten, um zur Diagnose FIP zu gelangen.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist die alleinige Antikörperbestimmung im Liquor nicht ausreichend für die Diagnose einer ZNS-Beteiligung bei FIP, da deutliche Hinweise dafür bestehen, dass ein Großteil der Liquorantikörper aus dem Serum stammt. Um den Stellenwert der Liquorantikörper besser zu charakterisieren, sollten zukünftige Untersuchungen zu Coronavirus-Antikörpern im Liquor den Status der Blut-Hirn-Schranke oder eine intrathekal produzierte Antikörperfraktion untersuchen. Dafür bieten sich der IgG-Index und der spezifische Antikörper-Index an.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde das Vorkommen von Antikörpern gegen Coronaviren im Liquor cerebrospinalis bei Katzen untersucht und ihre Nützlichkeit zur Diagnosestellung einer ZNS-Manifestation der Krankheit FIP evaluiert. Bei 67 Katzen wurden die Coronavirus-Antikörper-Titer in Serum und Liquor mit indirekter Immunfluoreszenz bestimmt. Zur Liquordiagnostik gehörten außerdem Zellzählung, Pandyreaktion und quantitative Proteinbestimmung. Alle 67 Katzen konnten durch pathologische und histopathologische Untersuchung einschließlich des Gehirns einer der folgenden vier Gruppen zugeordnet werden: FIP mit Manifestation im ZNS (n = 10), FIP ohne Manifestation im ZNS (n = 13), andere Krankheiten des ZNS als FIP (n = 29) und andere Krankheiten als FIP und ohne Krankheit des ZNS (n = 15).

Coronavirus-Antikörper konnten bei 18% aller untersuchten Katzen (12 von 67) im Liquor nachgewiesen werden. Neben sechs Katzen mit FIP mit ZNS-Manifestation zeigten auch vier Katzen mit FIP ohne ZNS-Manifestation und zwei Katzen mit Gehirntumoren Antikörper im Liquor. Nur seropositive Katzen hatten Coronavirus-Antikörper im Liquor. Zusätzlich zeigten nur Tiere mit einer Serumtiterhöhe von größer oder gleich 1:4096 Antikörper im Liquor. Serum- und Liquorantikörper waren über eine mittlere, positive Korrelation statistisch hoch signifikant verbunden ($r=0,652$; $p=0,000$). Obwohl der Einfluss der Erythrozytenzahl auf die Antikörper im Liquor nicht statistisch signifikant war, traten tendenziell mit steigender Zahl der Erythrozyten auch höhere Titer im Liquor auf.

Für alle Katzen der vorliegenden Studie (n = 67) hatte der Nachweis von Coronavirus-Antikörpern im Liquor eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 90%. Der Nachweis von Liquorantikörpern zeigte einen positiven prädiktiven Wert von 50% für die ZNS-Beteiligung bei FIP. Der negative prädiktive Wert betrug 93%.

Bezogen auf die neurologisch erkrankten Katzen der Studie (n = 39) zeigte der Nachweis von Liquorantikörpern eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 93%. Der positive prädiktive Wert lag bei 75%. Der negative prädiktive Wert betrug 87%.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie leistet der alleinige Nachweis von Coronavirus-Antikörpern im Liquor keinen Beitrag zur Diagnose einer ZNS-Beteiligung bei FIP. Die statistisch hoch signifikante Korrelation zwischen Liquor- und

Serumantikörpern weist auf eine gestörte Blut-Hirn-Schranke oder eine Blutkontamination hin. Zukünftige Untersuchungen zu Coronavirus-Antikörpern im Liquor sollten den Status der Blut-Hirn-Schranke und den Anteil einer intrathekal produzierten Antikörperfraktion evaluieren.

SUMMARY

Investigation of anti-coronavirus-antibodies in the cerebrospinal fluid for the diagnosis of CNS manifestation of feline infectious peritonitis

The purpose of the present study was to evaluate the occurrence of anti-coronavirus antibodies in the cerebrospinal fluid (CSF) of cats and to assess their diagnostic utility concerning the central nervous system (CNS) manifestation of feline infectious peritonitis (FIP). Anti-coronavirus immunoglobulin G (IgG) was measured in CSF and serum of 67 cats by indirect immunofluorescence assay. Additionally, cell counts, Pandy's test and total protein were performed in the CSF. Diagnosis of all cats was confirmed by gross and histological examination including the brain. Four different groups were examined: FIP with CNS manifestation (n = 10), FIP without CNS manifestation (n = 13), other CNS disorders than FIP (n = 29) and diseases not associated with FIP and not involving the CNS (n = 15).

Anti-coronavirus IgG was detected in the CSF of 18% of all cats (12/67): 6 cats with FIP involving the CNS, 4 cats with FIP not involving the CNS and 2 cats with brain tumours. CSF antibodies were only found in seropositive cats. In addition, only cats with serum titers equal or higher than 1:4096 showed CSF titers. The correlation between serum antibodies and CSF antibodies was statistically highly significant ($r=0,652$; $p=0,000$). No statistically significant correlation was found between the erythrocyte count and CSF titers. However, a certain tendency for high CSF titers with increasing numbers of erythrocytes was observed.

For all cats of the study (n = 67), testing for anti-coronavirus IgG in the CSF showed a sensitivity of 60% and a specificity of 90%. CSF antibodies had a positive predictive value of 50% for the CNS manifestation of FIP. The negative predictive value was 93%.

Calculating only the values of cats with CNS alterations (n = 39), testing for anti-coronavirus IgG in the CSF had a sensitivity of 60% and a specificity of 93%. The positive and negative predictive value was 75% and 87%, respectively.

The present study revealed that the determination of anti-coronavirus-titers in the CSF alone does not confirm CNS manifestation of FIP. The statistically highly

significant correlation between CSF and serum antibodies indicates a disrupted blood brain barrier or blood contamination. Future studies on CSF anti-coronavirus-antibodies should address the evaluation of the status of the blood brain barrier and the measurement of the intrathecally produced antibody portion.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Altersverteilung der vier Gruppen | 50 |
| Abbildung 2: Geschlechtsverteilung ohne Berücksichtigung der Kastration | 51 |
| Abbildung 3: Rassenverteilung der einzelnen Kategorien | 52 |
| Abbildung 4: Häufigkeit der exsudativen oder trockenen Form der FIP | 53 |
| Abbildung 5: Beteiligte Körperhöhlen bei FIP | 54 |
| Abbildung 6: ZNS-Veränderungen bei FIP (22 Veränderungen bei zehn Tieren) | 55 |
| Abbildung 7: Coronavirus-Antikörper-Titer im Serum | 64 |
| Abbildung 8: Coronavirus-Antikörper-Titer im Liquor | 65 |
| Abbildung 9: Liquor-Serum-Paare | 68 |
| Abbildung 10: Prozentualer Anteil an antikörperpositiven Tieren in Serum und Liquor | 69 |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Neuropathologische Diagnosen in der Gruppe 3 | 41 |
| Tabelle 2: Diagnosen in der Gruppe 4 | 42 |
| Tabelle 3: Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (s), Median (\tilde{x}), Minimum (min) und Maximum (max) des Alters in Jahren | 49 |
| Tabelle 4: Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (s), Median (\tilde{x}), Minimum (min) und Maximum (max) der Erythrozyten im Liquor in Zellen/3/ μ l | 57 |
| Tabelle 5: Erythrozyten im Liquor cerebrospinalis in Zellen/3/ μ l | 58 |
| Tabelle 6: Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (s), Median (\tilde{x}), Minimum (min) und Maximum (max) der Leukozyten im Liquor in Zellen/3/ μ l | 59 |
| Tabelle 7: Pandyreaktion im Liquor cerebrospinalis | 60 |
| Tabelle 8: Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (s), Median (\tilde{x}), Minimum (min) und Maximum (max) des Gesamtproteins im Liquor in g/l | 61 |
| Tabelle 9: Median (\tilde{x}), Minimum (min) und Maximum (max) der Coronavirus-Antikörper-Titer im Serum | 63 |
| Tabelle 10: Median (\tilde{x}), Minimum (min) und Maximum (max) der Coronavirus-Antikörper im Liquor..... | 66 |
| Tabelle 11: Patienten mit Liquorantikörpern im Überblick..... | 66 |
| Tabelle 12: Gruppierung der Coronavirus-Antikörper-Titer im Liquor nach dem Erythrozytengehalt des Liquors | 67 |
| Tabelle 13: Vierfeldertafel zur Berechnung der statistischen Kenngrößen des Nachweises von Coronavirus-Antikörpern im Liquor bezogen auf alle Patienten der Studie | 70 |
| Tabelle 14: Vierfeldertafel zur Berechnung der statistischen Kenngrößen des Nachweises von Coronavirus-Antikörpern im Liquor bezogen auf Patienten mit Krankheiten des ZNS..... | 71 |

LITERATURVERZEICHNIS

Addie DD, Jarrett O. Feline coronavirus infection. In: Greene CE. Infectious diseases of the dog and cat. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia 1990. 58-69.

Addie DD, Jarrett O. A study of naturally occurring feline coronavirus infections in kittens. *Vet Rec* 1992; 130(7): 133-137.

Addie DD, Toth S, Herrewegh AA, Jarrett O. Feline coronavirus in the intestinal contents of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Rec* 1996; 139(21): 522-523.

Addie DD, Toth S, Murray GD, Jarrett O. Risk of feline infectious peritonitis in cats naturally infected with feline coronavirus. *Am J Vet Res* 1995; 56(4): 429-434.

Andiman WA. Organism-specific antibody indices, the cerebrospinal fluid-immunoglobulin index and other tools: a clinician's guide to the etiologic diagnosis of central nervous system infection. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(7): 490-495.

Bailey CS, Higgins RJ. Comparison of total white blood cell count and total protein content of lumbar and cisternal cerebrospinal fluid of healthy dogs. *Am J Vet Res* 1985; 46(5): 1162-1165.

Bailey CS, Higgins RJ. Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with primary brain tumors in the dog: a retrospective study. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188(4): 414-417.

Barlough JE. The worldwide occurrence of feline infectious peritonitis. *Feline Pract* 1982; 12(6): 26-30.

Barlough JE. Cats, coronaviruses and coronavirus antibody tests. *J Small Anim Pract* 1985; 26(6): 353-362.

Barlough JE, Summers BA. Encephalitis due to feline infectious peritonitis virus in a twelve-week-old kitten. *Feline Pract* 1984; 14(1): 43-46.

Baroni M, Heinold Y. A review of the clinical diagnosis of feline infectious peritonitis viral meningoencephalomyelitis. *Progr Vet Neurol* 1995; 6(3): 88-94.

Bayens-Simmonds J, Boisvert DP, Castro ME, Johnson ES. A feline model for experimental studies of peritumor brain edema. *J Neurooncol* 1988; 6(4): 371-378.

Benbacer L, Kut E, Besnardeau L, Laude H, Delmas B. Interspecies aminopeptidase-N chimeras reveal species-specific receptor recognition by canine coronavirus, feline infectious peritonitis virus, and transmissible gastroenteritis virus. *J Virol* 1997; 71(1): 734-737.

Berry ML. Feline infectious peritonitis. In: Lappin MR. *Feline Internal Medicine Secrets*. Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia 2001. 175-180.

Bichsel P, Vandeveld M, Vandeveld E, Affolter U. Immunoelectrophoretic determination of albumin and IgG in serum and cerebrospinal fluid in dogs with neurological diseases. *Res Vet Sci* 1984; 37: 101-107.

Braund KG. Inflammatory diseases of the central nervous system. In: Braund KG. *Clinical neurology in small animals - localization, diagnosis and treatment*. International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York 2003.

Chrisman CL. Cerebrospinal fluid analysis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22(4): 781-810.

Contini C, Fainardi E, Cultrera R, Canipari R, Peyron F, Delia S, Paolino E, Granieri E. Advanced laboratory techniques for diagnosing *Toxoplasma gondii* encephalitis in AIDS patients: significance of intrathecal production and comparison with PCR and ECL-western blotting. *J Neuroimmunol* 1998; 92(1-2): 29-37.

Contini C, Fainardi E, Cultrera R, Seraceni S, Castellazzi M, Peyron F, Granieri E. Evidence of cerebrospinal fluid free kappa light chains in AIDS patients with *Toxoplasma gondii* encephalitis. *J Neuroimmunol* 2000; 108(1-2): 221-226.

Cook AG, Maxwell VB, Donaldson LL, Parker NA, Ward DL, Morrow JK. Detection of antibodies against *Sarcocystis neurona* in cerebrospinal fluid from clinically normal foals. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220(2): 208-211.

Daft BM, Barr BC, Gardner IA, Read D, Bell W, Peyser KG, Ardans A, Kinde H, Morrow JK. Sensitivity and specificity of western blot testing of cerebrospinal fluid and serum for diagnosis of equine protozoal myeloencephalitis in horses with and without neurologic abnormalities. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221(7): 1007-1013.

Davies DC. Blood-brain barrier breakdown in septic encephalopathy and brain tumours. *J Anat* 2002; 200(6): 639-646.

Dawson DA, Carman J, Collins J, Hill S, Lappin MR. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of feline herpesvirus 1 IgG in serum, aqueous humor, and cerebrospinal fluid. *J Vet Diagn Invest* 1998; 10(4): 315-319.

DeLahunta A. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia 1983.

Dow SW, Poss ML, Hoover EA. Feline immunodeficiency virus: a neurotropic lentivirus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3(7): 658-668.

Dubey JP, Lappin MR. Toxoplasmosis and neosporosis. In: Greene CE. *Infectious diseases of the dog and cat*. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia 1998.

Edwards RH. Drug delivery via the blood-brain barrier. *Nat Neurosci* 2001; 4(3): 221 - 222.

Esh JB, Cunningham JG, Wiktor TJ. Vaccine-induced rabies in four cats. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 180(11): 1336-1339.

Fankhauser R, Fatzer R. Meningitis und Chorioependymitis granulomatosa der Katze; mögliche Beziehungen zur Felinen Infektiösen Peritonitis (FIP). *Kleintierpraxis* 1977; 22(1): 19-22.

Fatzer R. Meningitis und Chorio-Ependymitis granulomatosa bei Katzen. *Schweiz Arch Tierheilk* 1975; 117(11): 633-640.

Felgenhauer K, Beuche W. Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1999.

Felgenhauer K, Schädlich HJ, Nekić M, Ackermann R. Cerebrospinal fluid virus antibodies. A diagnostic indicator for multiple sclerosis? *J Neurol Sci* 1985; 71(2-3): 291-299.

Felgenhauer K, Thomas L. Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. In: Thomas L. Labor und Diagnose. TH-Books, Frankfurt 1998.

Fenner WR. Diseases of the brain. In: Ettinger SJ, Feldmann EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 5th ed. Vol. 1. WB Saunders, Philadelphia 2000. 552-602.

Foley JE, Lapointe JM, Koblik P, Poland A, Pedersen NC. Diagnostic features of clinical neurologic feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med* 1998; 12(6): 415-423.

Foley JE, Leutenegger C. A review of coronavirus infection in the central nervous system of cats and mice. *J Vet Intern Med* 2001; 15(5): 438-444.

Foley JE, Poland A, Carlson J, Pedersen NC. Patterns of feline coronavirus infection and fecal shedding from cats in multiple-cat environments. *J Am Vet Med Assoc* 1997a; 210(9): 1307-1312.

Foley JE, Poland A, Carlson J, Pedersen NC. Risk factors for feline infectious peritonitis among cats in multiple-cat environments with endemic feline enteric coronavirus. *J Am Vet Med Assoc* 1997b; 210(9): 1313-1318.

Forsberg P, Kam-Hansen S, Fryden A. Production of specific antibodies by cerebrospinal fluid lymphocytes in patients with herpes zoster, mumps meningitis and herpes simplex virus encephalitis. *Scand J Immunol* 1986; 24(3): 261-271.

Furr M. Antigen-specific antibodies in cerebrospinal fluid after intramuscular injection of ovalbumin in horses. *J Vet Intern Med* 2002; 16(5): 588-592.

Gallo P, Bracco F, Tavolato B. Blood-brain barrier damage restricts the reliability of quantitative formulae and isoelectric focusing in detecting intrathecally synthesized IgG. *J Neurol Sci* 1988; 84(1): 87-93.

Gallo P, Tavolato B, Bergenbrant S, Sidén A. Immunoglobulin light chain patterns in the cerebrospinal fluid: a study with special reference to the occurrence of free light chains in cerebrospinal fluid with and without oligoclonal immunoglobulin G. *J Neurol Sci* 1989; 94(1-3): 241-253.

Gamble DA, Lobbiani A, Gramegna M, Moore LE, Colucci G. Development of a nested PCR assay for detection of feline infectious peritonitis virus in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1997; 35(3): 673-675.

Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 20th ed. McGraw-Hill Companies, Columbus 2001.

Gaskell R, Dawson S. FIP-related disease. In: Ettinger SJ, Feldmann EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 5th ed. Vol. 1. WB Saunders, Philadelphia 2000. 438-444.

Gerstmann BB, Cappucci DT. Evaluating the reliability of diagnostic tests. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188(3): 248-251.

Grabner A, Herzog S, Lange-Herbst H, Frese K. Die Intra-vitam-Diagnose der Bornaschen Krankheit (BD) bei Equiden. *Pferdeheilkunde* 2002; 18(6): 579-586.

Gräf I, Henze T, Reiber H. Polyspezifische Immunreaktion im ZNS bei Autoimmunerkrankungen mit ZNS Beteiligung. *Z Ärztl Fortbild* 1994; 88(7-8): 587-591.

Greene CE, Appel MJ. Canine Distemper. In: Greene CE. *Infectious diseases of the dog and cat*. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia 1998.

Grimaldi LME, Castagna A, Maimone D, Martino GV, Dolci A, Pristera R, Lazzarin A, Roos RP. Kappa light chain predominance in serum and cerebrospinal fluid from human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected patients. *J Neuroimmunol* 1991; 32(3): 259-268.

Gunn-Moore DA, Bennett M, Addie DD, Hoare C. Interpretation of test results for feline infectious peritonitis. *Vet Rec* 1997; 140(11): 219.

Gunn-Moore DA, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA. Detection of feline coronaviruses by culture and reverse transcriptase-polymerase chain reaction of blood samples from healthy cats and cats with clinical feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 1998; 62(3): 193-205.

Günther G, Haglund M, Lindquist L, Sköldenberg B, Forsgren M. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis. Long-term follow-up related to clinical course and outcome. *Clin Diagn Virol* 1997; 8(1): 17-29.

Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 10th ed. WB Saunders, Philadelphia 2000.

Haglund M, Settergren B, Heinz FX, Günther G. Report of the meningitis program of the international scientific working group on TBE. Serological screening of patients

with viral CNS-infection of unknown etiology in search of undiagnosed TBE cases. *Vaccine* 2003; 21 Suppl 1: S1/66-S1/72.

Hardy WD, Hurvitz AI. Feline infectious peritonitis: experimental studies. *J Am Vet Med Assoc* 1971; 158(6): 994-1002.

Hartmann K, Binder C, Hirschberger J, Cole D, Reinacher M, Schroo S, Frost J, Egberink HF, Lutz H, Hermanns W. Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med* 2003; 17(6): 781-790.

Hartmann K, Hein J. Feline Infektiöse Peritonitis. *Tierärztl Prax (K)* 2002; 30(1): 71-78.

Hayashi T, Utsumi F, Takahashi R, Fujiwara K. Pathology of non-effusive type feline infectious peritonitis and experimental transmission. *Jpn J Vet Sci* 1980; 42(2): 197-210.

Herrewegh AA, de Groot RJ, Cepica A, Egberink HF, Horzinek MC, Rottier PJ. Detection of feline coronavirus RNA in feces, tissues, and body fluids of naturally infected cats by reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 1995a; 33(3): 684-689.

Herrewegh AA, Smeenk I, Horzinek MC, Rottier PJ, de Groot RJ. Feline coronavirus type II strains 79-1683 and 79-1146 originate from a double recombination between feline coronavirus type I and canine coronavirus. *J Virol* 1998; 72(5): 4508-4514.

Herrewegh AA, Vennema H, Horzinek MC, Rottier PJ, de Groot RJ. The molecular genetics of feline coronaviruses: comparative sequence analysis of the ORF7a/7b transcription unit of different biotypes. *Virology* 1995b; 212(2): 622-631.

Hirschberger J, Hartmann K, Wilhelm N, Frost J, Lutz H, Kraft W. Klinik und Diagnostik der Felinen Infektiösen Peritonitis. *Tierärztl Prax (K)* 1995; 23(1): 92-99.

Hohdatsu T, Nakamura M, Ishizuka Y, Yamada H, Koyama H. A study on the mechanism of antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection in feline macrophages by monoclonal antibodies. *Arch Virol* 1991; 120(3-4): 207-217.

Hohdatsu T, Okada S, Ishizuka Y, Yamada H, Koyama H. The prevalence of types I and II feline coronavirus infections in cats. *J Vet Med Sci* 1992; 54(3): 557-562.

Horzinek MC. Das FIP-Paradoxon: eine nicht-kontagiöse Infektionskrankheit. 46. Jahrestagung der FK-DVG, Düsseldorf 2000.

Horzinek MC, Osterhaus AD. Feline infectious peritonitis: a worldwide serosurvey. *Am J Vet Res* 1979; 40(10): 1487-1492.

Hoskins JD, Henk WG, Storz J, Kearney MT. The potential use of a modified live FIPV vaccine to prevent experimental FECV infection. *Feline Pract* 1995; 23(3): 89-90.

Ironside JW, Pickard JD. Raised intracranial pressure, oedema and hydrocephalus. In: Graham DI, Lantos PL. *Greenfield's Neuropathology*. 7th ed. Vol. 1. Arnold, London 2002.

Jacobson RH. How well do serodiagnostic tests predict the infection or disease status of cats? *J Am Vet Med Assoc* 1991; 199(10): 1343-1347.

Johansson M, Berg M, Berg AL. Humoral immune response against Borna disease virus (BDV) in experimentally and naturally infected cats. *Vet Immunol Immunopathol* 2002; 90(1-2): 23-33.

Johnson GC, Fenner WR, Krakowka S. Production of immunoglobulin G and increased antiviral antibody in cerebrospinal fluid of dogs with delayed-onset canine distemper viral encephalitis. *J Neuroimmunol* 1988; 17(3): 237-251.

Kahlon J, Chatterjee S, Lakeman FD, Lee F, Nahmias AJ, Whitley RJ. Detection of antibodies to herpes simplex virus in the cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis* 1987; 155(1): 38-44.

Kai K, Yukimune M, Murata T, Uzuka Y, Kanoe M, Matsumoto H. Humoral immune responses of cats to feline infectious peritonitis virus infection. *J Vet Med Sci* 1992; 54(3): 501-507.

Kaiser R, Lücking CH. Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis: comparison of different ELISA techniques and calculation methods. *J Neurol Sci* 1993; 118(1): 64-72.

Kellner SJ, Litschi B. Augenveränderungen bei der Felinen Infektiösen Peritonitis. *Kleintierpraxis* 1989; 34(6): 261-266.

Kennedy M, Boedeker N, Gibbs P, Kania S. Deletions in the 7a ORF of feline coronavirus associated with an epidemic of feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 2001; 81(3): 227-234.

Kennedy MA, Brenneman K, Millsaps RK, Black J, Potgieter LN. Correlation of genomic detection of feline coronavirus with various diagnostic assays for feline infectious peritonitis. *J Vet Diagn Invest* 1998; 10(1): 93-97.

Kipar A, Bellmann S, Kremendahl J, Köhler K, Reinacher M. Cellular composition, coronavirus antigen expression and production of specific antibodies in lesions in feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 65(2-4): 243-257.

Kline KL, Joseph RJ, Averill DR. Feline infectious peritonitis with neurological involvement: clinical and pathological findings in 24 cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1994; 30(2): 111-118.

Kornegay JN. Feline infectious peritonitis: the central nervous system form. *J Am Anim Hosp Assoc* 1978; 14(5): 580-584.

Krum S, Johnson K, Wilson J. Hydrocephalus associated with the noneffusive form of feline infectious peritonitis. *J Am Vet Med Assoc* 1975; 167(8): 746-748.

Lappin MR, Chavkin MJ, Munana KR, Cooper CM. Feline ocular and cerebrospinal fluid *Toxoplasma gondii*-specific humoral immune responses following specific and nonspecific immune stimulation. *Vet Immunol Immunopathol* 1996; 55(1-3): 23-31.

Lefvert AK, Link H. IgG production within the central nervous system: a critical review of proposed formulae. *Ann Neurol* 1985; 17(1): 13-20.

Legendre AM, Whitenack DL. Feline infectious peritonitis with spinal cord involvement in two cats. *J Am Vet Med Assoc* 1975; 167(10): 931-932.

Lejon V, Sindic CJ, Van Antwerpen MP, Doua F, Dje N, Solano P, Jamonneau V, Wouters I, Buscher P. Human african trypanosomiasis: quantitative and qualitative assessment of intrathecal immune response. *Eur J Neurol* 2003; 10(6): 711-719.

Li X, Scott FW. Detection of feline coronaviruses in cell cultures and in fresh and fixed feline tissues using polymerase chain reaction. *Vet Microbiol* 1994; 42(1): 65-77.

Liebich HG. Funktionelle Histologie: Farbatlas und Kurzlehrbuch der mikroskopischen Anatomie der Haussäugetiere. 2. Aufl. Schattauer, Stuttgart 1993.

Lima VM, Goncalves ME, Ikeda FA, Luvizotto MC, Feitosa MM. Anti-leishmania antibodies in cerebrospinal fluid from dogs with visceral leishmaniasis. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36(4): 485-489.

Lin DS, Bowman DD, Jacobson RH. Antibody responses to *Toxoplasma gondii* antigens in aqueous and cerebrospinal fluids of cats infected with *T. gondii* and FIV. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1992; 15(4): 293-299.

Linke E, Zimmermann K. Erregerspezifische IgM-Antikörper in der Diagnostik von Infektionen des ZNS. 5. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie, Magdeburg 1999.

Lyman R, Bichsel P. Diagnosis of FIP: facing the challenge. DVM The Newsmagazine of Veterinary Medicine. Feb 2004
<http://dvm.adv100.com/dvm/issue/issueDetail.jsp?id=3148>.

MacKay RJ, Granstrom DE, Saville WJ, Reed SM. Equine protozoal myeloencephalitis. Vet Clin North Am Equine Pract 2000; 16(3): 405-425.

Malan AK, Stipanovich PJ, Martins TB, Hill HR, Litwin CM. Detection of IgG and IgM to West Nile virus. Development of an immunofluorescence assay. Am J Clin Pathol 2003; 119(4): 508-515.

Male D, Pryce G. Kinetics of MHC gene expression and mRNA synthesis in brain endothelium. Immunology 1988; 63(1): 37-42.

Male DK. Immunology of brain endothelium and the blood-brain barrier. In: Bradbury MWB. Physiology and pharmacology of the blood-brain barrier. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1992.

Martinez ML, Weiss RC. Detection of feline infectious peritonitis virus infection in cell cultures and peripheral blood mononuclear leukocytes of experimentally infected cats using a biotinylated cDNA probe. Vet Microbiol 1993; 34(3): 259-271.

McArdle F, Bennett M, Gaskell RM, Tennant B, Kelly DF, Gaskell CJ. Induction and enhancement of feline infectious peritonitis by canine coronavirus. Am J Vet Res 1992; 53(9): 1500-1506.

McReynolds C, Macy D. Feline infectious peritonitis. Part I. Etiology and diagnosis. Comp Cont Educ Pract 1997a; 19(9): 1007-1014.

McReynolds C, Macy D. Feline infectious peritonitis. Part II. Treatment and prevention. *Comp Cont Educ Pract* 1997b; 19(10): 1111-1116.

Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH. Ivermectin sensitivity in collies associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenet* 2001; 11(8): 727-733.

Mealey KL, Bentjen SA, Waiting DK. Frequency of the mutant *mdr1* allele associated with ivermectin sensitivity in a sample population of collies from the northwestern United States. *Am J Vet Res* 2002; 63(4): 479-481.

Miller MM, Sweeney CR, Russell GE, Sheetz RM, Morrow JK. Effects of blood contamination of cerebrospinal fluid on western blot analysis for detection of antibodies against *Sarcocystis neurona* and on albumin quotient and immunoglobulin G index in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 215(1): 67-71.

Montali RJ, Strandberg JD. Extraperitoneal lesions in feline infectious peritonitis. *Vet Pathol* 1972; 9(2): 109-121.

Moore GJ, Bagley RS, Harrington ML, Gavin PR. Intracranial tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26(4): 759-777.

Munana KR, Lappin MR, Powell CC, Cooper CM, Chavkin MJ. Sequential measurement of *Toxoplasma gondii*-specific antibodies in the cerebrospinal fluid of cats with experimentally induced toxoplasmosis. *Progr Vet Neurol* 1995; 6(1): 27-31.

Murphy FA, Bell JF, Bauer SP, Gardner JJ, Moore GJ, Harrison AK, Coe JE. Experimental chronic rabies in the cat. *Lab Invest* 1980; 43(3): 231-241.

Novak RW. Lack of validity of standard corrections for white blood cell counts of blood-contaminated cerebrospinal fluid in infants. *Am J Clin Pathol* 1984; 82(1): 95-97.

Öhman S, Forsberg P, Nelson N, Vrethem M. An improved formula for the judgement of intrathecally produced IgG in the presence of blood brain barrier damage. *Clin Chim Acta* 1989; 181(3): 265-272.

Oliver JE, Lorenz MD, Kornegay JN. *Handbook of Veterinary Neurology*. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia 1997.

Paltrinieri S, Cammarata MP, Cammarata G, Comazzi S. Some aspects of humoral and cellular immunity in naturally occurring feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 65(2-4): 205-220.

Paltrinieri S, Parodi MC, Cammarata G. In vivo diagnosis of feline infectious peritonitis by comparison of protein content, cytology, and direct immunofluorescence test on peritoneal and pleural effusions. *J Vet Diagn Invest* 1999; 11(4): 358-361.

Parodi MC, Cammarata G, Paltrinieri S, Lavazza A, Ape F, Cammarata Parodi M. Using direct immunofluorescence to detect coronaviruses in peritoneal and pleural effusions. *J Small Anim Pract* 1993; 34(12): 609-613.

Patton S, Legendre AM, McGavin MD, Pelletier D. Concurrent infection with *Toxoplasma gondii* and feline leukemia virus. Antibody response and oocyst production. *J Vet Intern Med* 1991; 5(3): 199-201.

Pedersen NC. Serologic studies of naturally occurring feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 1976; 37(12): 1449-1453.

Pedersen NC. Feline infectious peritonitis and feline enteric coronavirus infections. 2. Feline infectious peritonitis. *Feline Pract* 1983; 13(5): 5-20.

Pedersen NC. The history and interpretation of feline coronavirus serology. *Feline Pract* 1995a; 23(3): 46-51.

Pedersen NC. An overview of feline enteric coronavirus and infectious peritonitis virus infections. *Feline Pract* 1995b; 23(3): 7-20.

Pedersen NC, Black JW. Attempted immunization of cats against feline infectious peritonitis, using avirulent live virus or sublethal amounts of virulent virus. *Am J Vet Res* 1983; 44(2): 229-234.

Pedersen NC, Black JW, Boyle JF, Evermann JF, McKeirnan AJ, Ott RL. Pathogenic differences between various feline coronavirus isolates. In: Rottier PJ. *Molecular biology and pathogenesis of coronaviruses*. Adv Exp Med Biol. Vol. 173. Plenum Press, New York 1984a. 365-380.

Pedersen NC, Boyle JF, Floyd K, Fudge A, Barker J. An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 1981; 42(3): 368-377.

Pedersen NC, Evermann JF, McKeirnan AJ, Ott RL. Pathogenicity studies of feline coronavirus isolates 79-1146 and 79-1683. *Am J Vet Res* 1984b; 45(12): 2580-2585.

Pedersen NC, Ward J, Mengeling WL. Antigenic relationship of the feline infectious peritonitis virus to coronaviruses of other species. *Arch Virol* 1978; 58(1): 45-53.

Phillips TR, Prospero-Garcia O, Puaoli DL, Lerner DL, Fox HS, Olmsted RA, Bloom FE, Henriksen SJ, Elder JH. Neurological abnormalities associated with feline immunodeficiency virus infection. *J Gen Virol* 1994; 75(5): 979-987.

Pitel PH, Pronost S, Gargala G, Anrioud D, Toquet MP, Foucher N, Collobert-Laugier C, Fortier G, Ballet JJ. Detection of *Sarcocystis neurona* antibodies in French horses with neurological signs. *J Parasitol* 2002; 32(4): 481-485.

Poland AM, Vennema H, Foley JE, Pedersen NC. Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats infected with a feline enteric coronavirus. *J Clin Microbiol* 1996; 34(12): 3180-3184.

Postorino Reeves N. Vaccination against naturally occurring FIP in a single large cat shelter. *Feline Pract* 1995; 23(3): 81-82.

Potkay S, Bacher JD, Pitts TW. Feline infectious peritonitis in a closed breeding colony. *Lab Anim Sci* 1974; 24(2): 279-289.

Potschka H, Fedrowitz M, Löscher W. P-Glykoprotein-mediated efflux of phenobarbital, lamotrigine, and felbamate at the blood-brain-barrier: evidence from microdialysis experiments in rats. *Neurosci Lett* 2002; 327(3): 173-176.

Rand JS, Parent J, Jacobs R, Johnson R. Reference intervals for feline cerebrospinal fluid: biochemical and serologic variables, IgG concentration, and electrophoretic fractionation. *Am J Vet Res* 1990a; 51(7): 1049-54.

Rand JS, Parent J, Jacobs R, Percy D. Reference intervals for feline cerebrospinal fluid: cell counts and cytologic features. *Am J Vet Res* 1990b; 51(7): 1044-1048.

Rand JS, Parent J, Percy D, Jacobs R. Clinical, cerebrospinal fluid, and histological data from thirty-four cats with primary noninflammatory disease of the central nervous system. *Can Vet J* 1994a; 35(3): 174-181.

Rand JS, Parent J, Percy D, Jacobs R. Clinical, cerebrospinal fluid, and histological data from twenty-seven cats with primary inflammatory disease of the central nervous system. *Can Vet J* 1994b; 35(2): 103-110.

Rebel K, Fischer A. Vergleich zweier quantitativer und einer semiquantitativer Analysemethoden für die Proteinbestimmung im Liquor des Hundes. *Tierärztl Prax (K)* 2002; 30(1): 64-70.

Reiber H. External quality assessment in clinical neurochemistry: survey of analysis for cerebrospinal fluid (CSF) proteins based on CSF/serum quotients. *Clin Chem* 1995; 41(2): 256-263.

Reiber H. Cerebrospinal fluid - physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. *Mult Scler* 1998; 4(3): 99-107.

Reiber H. Erregerspezifische Antikörper. In: Zettl UK. *Klinische Liquordiagnostik*. de Gruyter, Berlin 2003.

Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987; 163(3): 319-328.

Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 1991; 37(7): 1153-1160.

Reiber H, Ungefehr S, Jacobi C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998; 4(3): 111-117.

Reiner B, Fischer A. Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) beim Hund in Deutschland: zwei Fallberichte. *Kleintierpraxis* 1998; 43(4): 255-268.

Reske A, Haferkamp G, Hopf HC. Influence of artificial blood contamination of the analysis of cerebrospinal fluid. *J Neurol* 1981; 226(3): 187-193.

Richter M, Schinkinger MF, Möstl K. Nachweis von Infektionen mit feline Coronaviren Typ II im Blut von Katzen mittels Reverser Transcriptase Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). *Wien Tierärztl Mschr* 1996; 83(9): 263-268.

Roberg M, Forsberg P, Tegnell A, Ekerfeldt K. Intrathecal production of specific IgA antibodies in CNS infections. *J Neurol* 1995; 242(6): 390-397.

Rohrbach BW, Legendre AM, Baldwin CA, Lein DH, Reed WM, Wilson RB. Epidemiology of feline infectious peritonitis among cats examined at veterinary medical teaching hospitals. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218(7): 1111-1115.

Rohrer C, Suter PF, Lutz H. Die Diagnostik der feline infektiösen Peritonitis (FIP): Retrospektive und prospektive Untersuchungen. *Kleintierpraxis* 1993; 38(6): 379-389.

Rolle M, Mayr A. *Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre*. 6. Aufl. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1993. 441.

Rossmeisl JH, Troy GC, Inzana KD, Jortner B, Boon GD. Effects of blood contamination on canine cerebrospinal fluid white blood cell counts and total protein concentration. *Proc. 20th Ann. ACVIM Forum, Dallas* 2002.

Rottier PJ. The molecular dynamics of feline coronaviruses. *Vet Microbiol* 1999; 69(1-2): 117-125.

Rush JE, Keene BW, Fox PR. Pericardial disease in the cat: a retrospective evaluation of 66 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1990; 26(1): 39-46.

Schindler T. Untersuchungen zur differenzialdiagnostischen Bedeutung des IgG-Index und Albuminquotienten bei neurologisch erkrankten Hunden. *Diss med vet München* 2003.

Schneider SW, Ludwig T, Tatenhorst L, Braune S, Oberleithner H, Senner V, Paulus W. Glioblastoma cells release factors that disrupt blood-brain barrier features. *Acta Neuropathol* 2004; 107(3): 272-276.

Schroo S. Kompetitiver ELISA zum Nachweis von löslichen Immunkomplexen in Serum und Exsudaten FIP-verdächtiger Katzen. *Diss med vet Gießen* 1994.

Scott FW, Olsen CW, Corapi WV. Antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection. *Feline Pract* 1995; 23(3): 77-79.

Seabrook TJ, Johnston M, Hay JB. Cerebral spinal fluid lymphocytes are part of the normal recirculating lymphocyte pool. *J Neuroimmunol* 1998; 91(1-2): 100-107.

Shell LG. Feline infectious peritonitis viral meningoencephalomyelitis. *Feline Pract* 1997; 25(1): 24.

Sigurdardottir OG, Kolbjornsen O, Lutz H. Orchitis in a cat associated with coronavirus infection. *J Comp Pathol* 2001; 124(2-3): 219-222.

Sindic CJM, Monteyne P, Bigaignon G, Laterre EC. Polyclonal and oligoclonal IgA synthesis in the cerebrospinal fluid of neurological patients: an immunoaffinity-mediated capillary blot study. *J Neuroimmunol* 1994; 49(1-2): 109-114.

Slauson DO, Finn JP. Meningoencephalitis and panophthalmitis in feline infectious peritonitis. *J Am Vet Med Assoc* 1972; 160(5): 729-734.

Smith MO, Lackner AA. Effects of sex, age, puncture site, and blood contamination in the clinical chemistry of cerebrospinal fluid in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Am J Vet Res* 1993; 54(11): 1845-1850.

Sorjonen DC. Total protein, albumin quota, and electrophoretic patterns in cerebrospinal fluid of dogs with central nervous system disorders. *Am J Vet Res* 1987; 48(2): 301-305.

Sparkes AH, Gruffydd Jones TJ, Harbour DA. An appraisal of the value of laboratory tests in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 1994; 30(4): 345-350.

Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA. Feline infectious peritonitis: a review of clinicopathological changes in 65 cases, and a critical assessment of their diagnostic value. *Vet Rec* 1991; 129(10): 209-212.

Starks BW, Corstvet RE, Buckner RG. Certain characteristics of the infective agent of feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 1976; 37(3): 335-338.

Stiernstedt GT, Granström M, Hederstedt B, Sköldenberg B. Diagnosis of spirochetal meningitis by enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay in serum and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1985; 21(5): 819 -825.

Stoddart CA, Scott FW. Intrinsic resistance of feline peritoneal macrophages to coronavirus infection correlates with in vivo virulence. *J Virol* 1989; 63(1): 436-440.

Summers BA, Greisen HA, Appel MJ. Possible initiation of viral encephalomyelitis in dogs by migrating lymphocytes infected with distemper virus. *Lancet* 1978; 2: 187-189.

Tamke PG, Petersen MG, Dietze AE, DeLahunta A. Acquired hydrocephalus and hydromyelia in a cat with feline infectious peritonitis: a case report and brief review. *Can Vet J* 1988; 29(12): 997-1000.

Tammer R, Evensen O, Lutz H, Reinacher M. Immunohistological demonstration of feline infectious peritonitis virus antigen in paraffin-embedded tissues using feline ascites or murine monoclonal antibodies. *Vet Immunol Immunopathol* 1995; 49(1-2): 177-182.

Tipold A. Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: a retrospective study. *J Vet Intern Med* 1995; 9(5): 304-314.

Tipold A. Entzündungen im Zentralnervensystem. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1997.

Tipold A. Cerebrospinal fluid. In: Braund KG. Clinical neurology in small animals - localization, diagnosis and treatment. International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York 2002.

Tipold A, Pfister H, Vandeveld M. Determination of the IgG index for the detection of intrathecal immunoglobulin synthesis in dogs using an ELISA. *Res Vet Sci* 1993; 54(1): 40-44.

Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR, Barbaro N, Annett GM, Raffel C. Mdr1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36(1): 1-6.

Toomey JM, Carlisle Nowak MM, Barr SC, Lopez JW, French TW, Scott FW, Hoose W, Pizano S, Dubey JP. Concurrent toxoplasmosis and feline infectious peritonitis in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995; 31(5): 425-428.

Tourtellotte W. On cerebrospinal fluid immunoglobulin-G (IgG) quotients in multiple sclerosis and other diseases: a review and a new formula to estimate the amount of IgG synthesized per day by the central nervous system. *J Neurol Sci* 1970; 10(3): 279-304.

Treib J, Woessner R, Grauer MT, Mueller-Reiland D, Haass A, Schimrigk K. Prevalence of antibodies to tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in samples from patients with abnormalities in the cerebrospinal fluid. *Zentralbl Bakteriol* 1998; 288(2): 253-266.

Tresnan DB, Levis R, Holmes KV. Feline aminopeptidase N serves as a receptor for feline, canine, porcine, and human coronaviruses in serogroup I. *J Virol* 1996; 70(12): 8669-8674.

Troxel MT, Vite CH, Van Winkle TJ, Newton AL, Tiches D, Dayrell-Hart B, Kapatkin AS, Shofer FS, Steinberg SA. Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160 cases (1985-2001). *J Vet Intern Med* 2003; 17(6): 850-859.

Trulove SG, McCahon HA, Nichols R, Fooshee SK. Pyogranulomatous pneumonia associated with generalized non-effusive feline infectious peritonitis. *Feline Pract* 1992; 20(3): 25-29.

Tuch K, Witte KH, Wüller H. Feststellung der Felinen Infektiösen Peritonitis (FIP) bei Hauskatzen und Leoparden in Deutschland. *Zbl Vet Med B* 1974; 21(6): 426-441.

Vakaet A, Thompson EJ. Free light chains in the cerebrospinal fluid: an indicator of recent immunological stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48(10): 995-998.

Vandeveldel M, Zurbriggen A, Steck A, Bichsel P. Studies on the intrathecal humoral immune response in canine distemper encephalitis. *J Neuroimmunol* 1986; 11(1): 41-51.

Vennema H, Poland A, Foley J, Pedersen NC. Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses. *Virology* 1998; 243(1): 150-157.

Vennema H, Poland A, Hawkins KF, Pedersen NC. A comparison of the genomes of FECVs and FIPVs and what they tell us about the relationships between feline coronaviruses and their evolution. *Feline Pract* 1995; 23(3): 40-44.

Walter JH, Rudolph R. Untersuchungen zur Häufigkeit und zur Pathogenese der Felinen Infektiösen Peritonitis. *Dtsch Tierärztl Wschr* 1989; 96(4): 194-201.

Wang KC, Huh S, Hong ST, Chai JY, Choi KS, Lee SH. The fate of spargana inoculated into the cat brain and sequential changes of anti-sparganum IgG antibody levels in the cerebrospinal fluid. *Korean J Parasitol* 1990; 28(1): 1-10.

Ward BC, Pederson N. Infectious peritonitis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1969; 154(1): 26-35.

Webb AA, Muir GD. The blood-brain barrier and its role in inflammation. *J Vet Intern Med* 2000; 14(4): 399-411.

Wiesner E, Ribbeck R. *Lexikon der Veterinärmedizin*. 4. Aufl. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 2000.

Wilske B, Schierz G, Preac-Mursic V, von-Busch K, Kuhbeck R, Pfister HW, Einhaupl K. Intrathecal production of specific antibodies against *Borrelia burgdorferi* in patients with lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome). *J Infect Dis* 1986; 153(2): 304-314.

Wilson JW, Stevens JB. Effects of blood contamination on cerebrospinal fluid analysis. *J Am Vet Med Assoc* 1977; 171(3): 256-258.

Witonsky S, Morrow JK, Leger C, Dascanio J, Buechner-Maxwell V, Palmer W, Kline K, Cook A. Sarcocystis neurona-specific immunoglobulin G in the serum and cerebrospinal fluid of horses administered S neurona vaccine. *J Vet Intern Med* 2004; 18(1): 98-103.

Wolf AM. Feline infectious peritonitis, Part 2. *Feline Pract* 1997; 25(3): 24-28.

Wolfe LG, Griesemer RA. Feline infectious peritonitis. *Pathol Vet* 1966; 3(3): 255-270.

Wolfe LG, Griesemer RA. Feline infectious peritonitis: review of gross and histopathologic lesions. *J Am Vet Med Assoc* 1971; 158(6): 987-993.

Zameer A, Hoffmann SA. Increased ICAM-1 and VCAM-1 expression in the brains of autoimmune mice. *J Neuroimmunol* 2003; 142(1-2): 67-74.

ANHANG

Gruppe 1

| Nummer | Geschlecht | Alter in Jahren | Rasse | Diagnose |
|--------|------------------|-----------------|-----------|-------------------------|
| 14 | männl. kastriert | 5 | Perser | FIP mit ZNS-Beteiligung |
| 23 | weiblich | 0,5 | EKH | FIP mit ZNS-Beteiligung |
| 35 | weiblich | 0,6 | EKH | FIP mit ZNS-Beteiligung |
| 84 | männlich | 0,5 | EKH | FIP mit ZNS-Beteiligung |
| 85 | weibl. kastriert | 3 | EKH | FIP mit ZNS-Beteiligung |
| 144 | männl. kastriert | 2 | EKH | FIP mit ZNS-Beteiligung |
| 177 | männlich | 0,3 | EKH | FIP mit ZNS-Beteiligung |
| 184 | männl. kastriert | 3 | Devon Rex | FIP mit ZNS-Beteiligung |
| 200 | männl. kastriert | 1 | Karhäuser | FIP mit ZNS-Beteiligung |
| 201 | männl. kastriert | 1 | EKH | FIP mit ZNS-Beteiligung |

| Nummer | Titer Liquor | Titer Serum | Erythrozyten /3/ μ l | Leukozyten /3/ μ l | Pandy | Gesamtprotein in g/l |
|--------|--------------|-------------|--------------------------|------------------------|-------|----------------------|
| 14 | < 1:32 | < 1:128 | 94 | 671 | ++ | 3,13 |
| 23 | 1:32 | 1:8192 | 4 | 17 | neg. | 0,23 |
| 35 | 1:32 | 1:16384 | 5 | 2 | neg. | 0,083 |
| 84 | 1:32 | 1:16384 | 500 | 342 | +++ | 1,014 |
| 85 | 1:64 | 1:16384 | | | | 0,102 |
| 144 | < 1:32 | 1:4096 | 10 | 2 | neg. | 0,068 |
| 177 | < 1:32 | < 1:128 | 37 | 81 | (+) | 0,22 |
| 184 | < 1:32 | < 1:128 | 6 | 884 | neg. | 1,11 |
| 200 | 1:1024 | 1:8192 | 253 | 517 | +++ | 0,06 |
| 201 | 1:4096 | | 991 | 83 | | 10,9 |

Gruppe 2

| Nummer | Geschlecht | Alter in Jahren | Rasse | Diagnose |
|--------|------------------|-----------------|------------|--------------------------|
| 3 | männl. kastriert | 12 | EKH | FIP ohne ZNS-Beteiligung |
| 28 | weiblich | 0,3 | EKH | FIP ohne ZNS-Beteiligung |
| 29 | männl. kastriert | 2 | EKH | FIP ohne ZNS-Beteiligung |
| 39 | weibl. kastriert | 11 | EKH | FIP ohne ZNS-Beteiligung |
| 41 | männl. kastriert | 0,6 | EKH | FIP ohne ZNS-Beteiligung |
| 64 | männlich | 6 | EKH | FIP ohne ZNS-Beteiligung |
| 80 | männl. kastriert | 2 | EKH | FIP ohne ZNS-Beteiligung |
| 151 | weibl. kastriert | 5 | EKH | FIP ohne ZNS-Beteiligung |
| 163 | männl. kastriert | 11 | EKH | FIP ohne ZNS-Beteiligung |
| 173 | männlich | 0,3 | EKH | FIP ohne ZNS-Beteiligung |
| 174 | männlich | 0,4 | EKH | FIP ohne ZNS-Beteiligung |
| 203 | weiblich | 0,4 | EKH | FIP ohne ZNS-Beteiligung |
| 206 | männl. kastriert | 4 | Maine Coon | FIP ohne ZNS-Beteiligung |

| Nummer | Titer Liquor | Titer Serum | Erythrozyten /3/ μ l | Leukozyten /3/ μ l | Pandy | Gesamtprotein in g/l |
|--------|--------------|-------------|--------------------------|------------------------|-------|----------------------|
| 3 | 1:32 | 1:16384 | 2 | 8 | neg. | 0,21 |
| 28 | 1:32 | | 2 | 1 | neg. | 0,17 |
| 29 | < 1:32 | 1:4096 | 2 | 1 | neg. | 0,08 |
| 39 | < 1:32 | 1:2048 | 15 | 2 | neg. | 0,06 |
| 41 | < 1:32 | 1:1024 | 65 | 1 | neg. | 0,06 |
| 64 | 1:64 | 1:4096 | | | | 0,083 |
| 80 | < 1:32 | 1:1024 | 18 | 0 | neg. | 0,072 |
| 151 | < 1:32 | 1:1024 | | | | 0,07 |
| 163 | < 1:32 | 1:128 | 3 | 0 | neg. | 0,17 |
| 173 | < 1:32 | 1:1024 | 17 | 3 | neg. | 0,2 |
| 174 | < 1:32 | 1:512 | 253 | 11 | (+) | 0,06 |
| 203 | < 1:32 | 1:256 | 1 | 1 | neg. | 0,08 |
| 206 | 1:32 | 1:4096 | 41 | 2 | neg. | |

Gruppe 3

| Nummer | Geschlecht | Alter in Jahren | Rasse | Diagnose |
|--------|---------------|-----------------|----------------|--|
| 12 | männl. kastr. | 9 | EKH | hepatoenzepales Syndrom |
| 20 | männl. kastr. | 14 | EKH | Meningiom |
| 25 | männl. kastr. | 7 | EKH | renale Enzephalopathie |
| 27 | männl. kastr. | 17 | EKH | Meningitis und Polioenzephalitis, nicht FIP |
| 33 | männl. kastr. | 15 | EKH | lamelläre Kortexnekrose |
| 36 | männl. kastr. | 14 | EKH | Meningiome |
| 38 | männl. kastr. | 4 | EKH | Astrozytom |
| 43 | männl. kastr. | 4 | EKH | degenerative Enzephalopathie |
| 51 | weibl. kastr. | 15 | EKH | degenerative Enzephalopathie |
| 56 | männl. kastr. | 10 | Siam-Mix | malignes Lymphom mit ZNS-Beteil. |
| 66 | weibl. kastr. | 15 | EKH | Astrozytom |
| 68 | weibl. kastr. | 3 | EKH | Nekrose Kortex und Ammonshorn |
| 71 | weiblich | 17 | EKH | Nervenzelldegeneration Rautenhirn |
| 76 | weibl. kastr. | 14 | EKH | malignes Lymphom mit ZNS-Beteil. |
| 81 | weibl. kastr. | 20 | EKH | Massenblutung durch Thrombus im RM |
| 82 | | | | Metastasen malignes Hämangioendotheliom |
| 83 | männlich | 0,4 | EKH | system. finale Permeabilitätserhöhung |
| 88 | männlich | | EKH | Degeneration Tractus oculomotorius |
| 92 | weiblich | 6 | Brit. Kurzhaar | hepatoenzepales Syndrom |
| 104 | weibl. kastr. | 14 | EKH | Kondensation der Vestibularisneurone |
| 111 | weibl. kastr. | 15 | Halbangora | malignes Lymphom mit ZNS-Beteil. |
| 123 | männl. kastr. | 14 | EKH | Meningiom |
| 161 | weibl. kastr. | 14 | EKH | Nekrose Kortex und Ammonshorn |
| 162 | weibl. kastr. | 15 | EKH | Meningiom, Protozoenenzephalitis |
| 170 | weibl. kastr. | 15 | EKH | finale Hypoxidose |
| 176 | weibl. kastr. | 15 | EKH | Meningiom |
| 205 | weibl. kastr. | 6 | EKH | diffuse Anreicherung im CT, histolog. unklar |
| 207 | männl. kastr. | 8 | EKH | Astrozytom |
| 208 | weiblich | 0,2 | EKH | spongiöse Degeneration |

| Nummer | Titer Liquor | Titer Serum | Erythrozyten /3µl | Leukozyten /3µl | Pandy | Gesamtprotein in g/l |
|--------|--------------|-------------|-------------------|-----------------|-------|----------------------|
| 12 | < 1:32 | < 1:128 | 2911 | 66 | neg. | 0,66 |
| 20 | < 1:32 | < 1:128 | 4160 | 61 | neg. | 0,29 |
| 25 | < 1:32 | 1:2048 | 747 | 26 | neg. | 0,21 |
| 27 | < 1:32 | 1:128 | 8 | 3 | neg. | 0,11 |
| 33 | < 1:32 | < 1:128 | 1842 | 7 | + | 2,22 |
| 36 | < 1:32 | < 1:128 | 96 | 9 | neg. | 0,663 |
| 38 | < 1:32 | 1:256 | 13120 | 20 | ++ | 3,03 |
| 43 | < 1:32 | < 1:128 | 858 | 3 | neg. | 0,1 |
| 51 | < 1:32 | | | | | 0,487 |
| 56 | < 1:32 | < 1:128 | 2 | 4 | neg. | 0,08 |
| 66 | 1:32 | 1:8192 | 63 | 8 | neg. | 0,24 |
| 68 | < 1:32 | 1:1024 | 1357 | 545 | neg. | |
| 71 | < 1:32 | < 1:128 | | | | 0,061 |
| 76 | < 1:32 | < 1:128 | 182 | 45 | neg. | 0,296 |
| 81 | < 1:32 | < 1:128 | 1600 | 200 | +++ | 1,64 |
| 82 | < 1:32 | < 1:128 | 900 | 32 | +++ | 3,45 |
| 83 | < 1:32 | < 1:128 | 106 | 19 | neg. | 0,129 |

Fortsetzung Gruppe 3

| Nummer | Titer Liquor | Titer Serum | Erythrozyten /3/ μ l | Leukozyten /3/ μ l | Pandy | Gesamtprotein in g/l |
|--------|--------------|-------------|-----------------------------|---------------------------|-------|-------------------------|
| 88 | < 1:32 | 1:1024 | 48 | 3 | neg. | 0,085 |
| 92 | < 1:32 | 1:128 | 55 | 12 | neg. | 0,451 |
| 104 | < 1:32 | < 1:128 | 11 | 1 | neg. | 0,12 |
| 111 | < 1:32 | < 1:128 | | | | 0,183 |
| 123 | < 1:32 | < 1:128 | | 74 | +++ | 0,94 |
| 161 | < 1:32 | < 1:128 | 795 | 35 | neg. | 0,58 |
| 162 | < 1:32 | < 1:128 | 1 | 2 | neg. | 0,17 |
| 170 | < 1:32 | < 1:128 | 65 | 21 | neg. | |
| 176 | 1:256 | 1:4096 | 445 | 13 | ++ | 1,37 |
| 205 | < 1:32 | 1:256 | 5 | 2 | neg. | 0,13 |
| 207 | < 1:32 | 1:1024 | 15 | 1 | neg. | 0,12 |
| 208 | < 1:32 | 1:128 | 30 | 2 | neg. | 0,11 |

Gruppe 4

| Nummer | Geschlecht | Alter in Jahren | Rasse | Diagnose |
|--------|------------------|-----------------|---------------|--|
| 1 | weibl. kastriert | 5 | EKH | chron.-myeloproliferative Erkrankung Knochenmark |
| 4 | weibl. kastriert | 13 | EKH | Adenokarzinom |
| 5 | weiblich | 11 | EKH | Pyometra, Peritonitis |
| 9 | männl. kastriert | 8 | EKH | Kardiomyopathie |
| 11 | männl. kastriert | 12 | EKH | malignes Lymphom |
| 15 | männl. kastriert | 14 | EKH | Adenokarzinom |
| 17 | männl. kastriert | 17 | EKH | katarrhalisch-eitrige Enteritis |
| 18 | männlich | 0,75 | EKH | Lungenwurmbefall |
| 24 | männl. kastriert | 15 | EKH | Plattenepithelkarzinom |
| 54 | weibl. kastriert | 16 | EKH | malignes Lymphom |
| 103 | männl. kastriert | 19 | EKH | Adenokarzinom |
| 105 | weibl. kastriert | 8 | EKH | Kardiomyopathie |
| 171 | männl. kastriert | 7 | Karhäuser | Hepatopathie, malignes Lymphom Ösophagus |
| 180 | weibl. kastriert | 10 | Karhäuser-Mix | malignes Lymphom |
| 204 | männlich | 0,6 | EKH | Kardiomyopathie |

| Nummer | Titer Liquor | Titer Serum | Erythrozyten /3/ μ l | Leukozyten /3/ μ l | Pandy | Gesamtprotein g/l |
|--------|--------------|-------------|--------------------------|------------------------|-------|-------------------|
| 1 | < 1:32 | 1:128 | | | | |
| 4 | < 1:32 | < 1:128 | 43 | 4 | neg. | 0,098 |
| 5 | < 1:32 | < 1:128 | | | | 0,057 |
| 9 | < 1:32 | 1:128 | 2 | 4 | neg. | 0,1 |
| 11 | < 1:32 | 1:2048 | 1 | 2 | neg. | 0,22 |
| 15 | < 1:32 | 1:512 | 1412 | 5 | neg. | 0,084 |
| 17 | < 1:32 | < 1:128 | 24 | 1 | neg. | 0,12 |
| 18 | < 1:32 | 1:128 | 8 | 7 | neg. | 0,1 |
| 24 | < 1:32 | 1:512 | 0 | 1 | (+) | 0,073 |
| 54 | < 1:32 | < 1:128 | 0 | 2 | neg. | 0,1 |
| 103 | < 1:32 | < 1:128 | 142 | 2 | neg. | 0,109 |
| 105 | < 1:32 | | 20 | 1 | neg. | |
| 171 | < 1:32 | < 1:128 | 5 | 1 | neg. | |
| 180 | < 1:32 | < 1:128 | 1 | 3 | neg. | |
| 204 | < 1:32 | < 1:128 | 126 | 4 | neg. | 0,219 |

LEBENS LAUF**Persönliche Daten**

| | |
|------------------|---|
| Name: | Irene Christine Böttcher, geb. Haslbeck |
| Geburtsdatum: | 20. Nov. 1974 |
| Geburtsort: | Landshut |
| verheiratet mit: | Peter Böttcher |
| Vater: | Johann Haslbeck |
| Mutter: | Irene Haslbeck, geb. Gollan |
| Bruder: | Matthias Haslbeck |

Schulische Laufbahn

| | |
|------------------------|--|
| Sept. 1981 – Juli 1985 | Grundschule Altdorf |
| Sept. 1985 – Juli 1994 | Hans-Carossa-Gymnasium Landshut |
| 01. Juli 1994 | Abschluss der allgemeinen Hochschulreife |

Akademische Laufbahn

| | |
|-----------------------|---|
| Nov. 1994 – Okt. 1995 | Studium der Politikwissenschaften an der Universität Passau |
| Nov. 1995 – Jan. 2001 | Studium der Veterinärmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, davon ein Semester an der Ecole Veterinaire de Toulouse |
| 10. Jan. 2001 | Abschluss des III. Teils der Tierärztlichen Prüfung |

Berufliche Tätigkeit

| | |
|----------------------|---|
| 29. Jan. 2001 | Beginn der Dissertation an der I. Medizinischen Tierklinik der LMU München |
| Jan. 2001 – Mai 2003 | Mitarbeit an der I. Medizinischen Tierklinik |
| Juni – Aug. 2001 | Aufenthalt an der University of Georgia, USA |
| Jan. – Dez. 2002 | Teilnahme am Internship-Programm der I. Medizinischen Tierklinik in München |
| seit Juni 2003 | Residency in Neurologie an der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover |

DANKSAGUNG

Frau Priv.-Doz. Dr. Andrea Fischer danke ich von Herzen für die Betreuung, ihre kritischen Anregungen und ihr Engagement, mit dem sie mich während meiner Arbeit unterstützt hat.

Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann verdanke ich die Idee zu dem vorliegenden Thema und die guten Kontakte zum Infectious Diseases Laboratory der Universität Georgia, USA. Ich danke ihr und Herrn Prof. Dr. Wilfried Kraft für die vielfältigen Arbeits- und Ausbildungsmöglichkeiten an der I. Medizinischen Tierklinik.

Besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der I. Medizinischen Tierklinik und im speziellen Tanja Steinberg für die gute Zusammenarbeit.

Bei den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie, Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie der LMU München, bedanke ich mich für die Untersuchung der Tierkörper.

Herrn Dr. Küchenhoff und dem Statistischen Beratungslabor der LMU München danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Frau Lisa Johnson des Infectious Diseases Laboratory danke ich für die schnelle und hervorragende Auswertung der Immunfluoreszenz.

Meiner neuen Chefin Frau Prof. Andrea Tipold und meinen neuen Kollegen Dr. Veronika Stein, Thilo von Klopmann, Henning Schenk und Andrea Bathen danke ich für ihr Verständnis während der letzten Phase der Fertigstellung.

Nicht zuletzt verdanke ich meiner Familie die finanzielle und moralische Unterstützung über viele Jahre, ohne die das Studium und die Anfertigung der Dissertation nicht möglich gewesen wären. Vielen Dank, dass ihr an mich geglaubt habt!

Meinem Peter danke ich für die Geduld, mit der er jahrelang die Höhen und Tiefen ertragen hat.

Bei meinen Freunden bedanke ich mich, dass sie immer für mich da waren.

Besonderer Dank ergeht an die Hanns-Seidel-Stiftung, die die Arbeit durch ein Begabtenstipendium aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert hat.