

Aus der Medizinischen Kleintierklinik
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 Prof. Dr. Katrin Hartmann

**Untersuchung des Einflusses von felinem Interferon- ω auf die Überlebenszeit
von Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis und der Aussagekraft
prognostischer Parameter für die Überlebenszeit**

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

von
Susanne Ritz
aus Heidelberg

München 2007

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. E. P. Märtlbauer
Referent: Univ.-Prof. Dr. Hartmann
1. Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Kaspers

Tag der Promotion: 20. Juli 2007

**In tiefer Liebe und Dankbarkeit
Meinen Eltern und Geschwistern**

Inhaltsverzeichnis:

I.	Einleitung	1
II.	Literaturübersicht	2
1.	Pathogenese der felines infektiösen Peritonitis	2
1.1.	Übertragung und Ausscheidung des felines Coronavirus.....	2
1.2.	Entstehung des mutierten felines Coronavirus	3
1.3.	Entstehung der immunmedierten Veränderungen.....	3
2.	Therapie der felines infektiösen Peritonitis	5
2.1.	Medikamente mit immunsuppressiver und antiinflammatorischer Wirkung	7
2.1.1.	Glukokortikoide	7
2.1.2.	Melphalan.....	8
2.1.3.	Cyclophosphamid.....	8
2.1.4.	Ozagrelhydrochlorid	9
2.1.5.	Aspirin.....	10
2.2.	Medikamente mit immunmodulatorischer Wirkung.....	11
2.2.1.	Tylosin	11
2.2.2.	<i>Propionibacterium acnes</i>	12
2.2.3.	Humanes Interferon- α	13
2.2.4.	Felines Interferon- β	15
2.2.5.	Felines Interferon- ω	16
2.2.6.	Thioprolin.....	17
2.2.7.	Pentoxifyllin.....	17
2.3.	Medikamente mit antiviraler Wirkung.....	18
2.3.1.	Pyrazofurin.....	18
2.3.2.	6-Azuridin	19
2.3.3.	3-Deazaguanosin	19
2.3.4.	Adenin-Arabinosid.....	19
2.3.5.	Ribavirin.....	20
2.3.6.	Amphotericin B.....	21
2.3.7.	Hygromycin B.....	22

2.3.8. Actinomycin D	22
2.3.9. Dipyridamol	23
2.3.10. Fusidinsäure	23
III. Kapitel 1: Effect of Feline Interferon-Omega on the Survival Time and Quality of Life of Cats with Feline Infectious Peritonitis	25
IV. Kapitel 2: Prognostic parameters to predict survival time of cats with feline infectious peritonitis	45
V. Kapitel 3: Treatment of cats with feline infectious peritonitis	67
VI. Kapitel 4: Feline infectious peritonitis: Clinical Case	76
VII. Diskussion	83
1. Allgemeine Befunde der Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis	83
2. Überlebenszeit bei Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis	84
3. Wirksamkeit von felinem Interferon- ω bei Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis	85
4. Verlauf der felinen infektiösen Peritonitis unter Therapie.....	90
5. Prognostische Parameter für die Überlebenszeit bei Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis	92
VIII. Zusammenfassung	95
IX. Summary	97

X.	Literaturverzeichnis.....	99
XI.	Anhang	119
	Lebenslauf.....	119
	Danksagung.....	120

Abkürzungen

cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
Dipl. ECVIM-CA	Diplomate des European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Dr.	Doktor
Dr. med. vet.	Doktor der Veterinärmedizin
et al.	„ <i>et alii</i> “, und andere
FCoV	felines Coronavirus
FeLV	felines Leukämievirus
FIP	feline infektiöse Peritonitis
FIV	felines Immunschwächevirus
habil.	<i>habilitatus</i>
HIV	humanes Immundefizienzvirus
Ig	Immunglobulin
IU	Internationale Einheiten
kg	Kilogramm
l	Liter
mg	Milligramm
MHC	Major-Histokompatibilitäts-Komplex
ml	Milliliter
mRNA	Boten-RNA
NPW	negativer prädiktiver Wert
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
PPW	positiver prädiktiver Wert
Prof.	Professor
RNA	Ribonukleinsäure
rRNA	ribosomale RNA
ss-DNA	Einzelstrang-DNA
µl	Mikroliter
z. B.	zum Beispiel

I. Einleitung

Die feline infektiöse Peritonitis (FIP) ist eine progressiv fortschreitende, tödliche Krankheit (ROHRBACH et al., 2001). Da es keine zuverlässige Prophylaxe gibt, wäre eine wirkungsvolle Therapie besonders wichtig. Seit der Entdeckung der FIP im Jahr 1966 (WOLFE & GRIESEMER, 1966) wurden viele verschiedene Wirkstoffe *in vivo* und *in vitro* getestet, um eine Behandlung für Katzen mit FIP zu finden. Immer wieder gab es Berichte von einzelnen Katzen, die längere Zeit überlebten. All diesen Berichten ist gemein, dass die Diagnose FIP nur auf hinweisenden Merkmalen beruhte und nicht bestätigt wurde (DISQUE et al., 1968; COLGROVE & PARKER, 1971; ROBISON et al., 1971; MADEWELL et al., 1978; BILKEI, 1988; BÖLCSKEI & BILKEI, 1995; WATARI et al., 1998; GUNN-MOORE & MC CANN, 2004; ISHIDA et al., 2004; PUTTNER, 2005). Bisher war es nicht möglich, aufgrund klinischer Befunde oder Laborparameter eine Prognose für die Überlebenszeit zu stellen, um den Besitzern die Entscheidung zu erleichtern, ob eine symptomatische Therapie ihrer Katze sinnvoll sein könnte oder das Leiden nur um einige Tage verlängern würde. Erstes Ziel dieser Arbeit war es, eine Antwort auf die Frage zu finden, ob felines Interferon- ω eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit bewirkt. Zweites Ziel der Arbeit war es festzustellen ob es möglich ist, eine Prognose für die Überlebenszeit anhand klinischer Symptome und Laborparameter zu stellen.

II. Literaturübersicht

1. Pathogenese der feline infektiösen Peritonitis

Im folgenden Abschnitt wird ein Überblick über die komplexe Pathogenese der FIP gegeben. Die Pathogenese der FIP ist noch nicht im Detail geklärt.

1.1. Übertragung und Ausscheidung des feline Coronavirus

Das nicht-mutierte FCoV wird oronasal aufgenommen (FOLEY et al., 1997b). Nach der oronasalen Aufnahme vermehrt sich das FCoV vor allem in den Enterozyten und bewirkt eine asymptomatische Infektion oder Durchfall, der in der Regel harmlos verläuft (PEDERSEN et al., 1981). Das nicht-mutierte FCoV kann jedoch in einzelnen Ausnahmefällen auch zu einem Durchfall mit tödlichem Verlauf führen (KIPAR et al., 1998). Das FCoV kommt nicht nur in den Enterozyten, sondern auch, in geringen Mengen, in den Makrophagen vor (EGBERINK et al., 1995; HERREWEGH et al., 1995a, 1997; RICHTER et al., 1996; GUNN-MOORE et al., 1998; KIPAR et al., 1999).

Zu Beginn der Coronavirusinfektion kann das Virus mit dem Speichel oder eventuell sogar mit dem Urin ausgeschieden werden (STODDART et al., 1988; HERREWEGH et al., 1995a). Hauptsächlich wird das FCoV jedoch kontinuierlich oder intermittierend mit den Fäces ausgeschieden (PEDERSEN, 1995; FOLEY et al., 1997a). Etwa jede dritte Katze mit FCoV-Antikörpern scheidet über den Kot FCoV aus (ADDIE & JARRETT, 1992). Die Virusmenge im Kot korreliert mit der Menge der Antikörper im Blut (GUT et al., 2002). Katzen ohne FCoV-Antikörper scheiden in der Regel keinen Virus aus (ADDIE & JARRETT, 1992; FOLEY et al., 1997a). FCoV-Ausscheider können klinisch inapparente oder an FIP erkrankte Katzen sein. Erkrankte Katze scheiden in der Regel weniger Virus aus als inapparente Ausscheider (GUT et al., 2002; KIPAR et al., 2006). Meistens werden die Katzenwelpen bereits im Alter von sechs bis acht Wochen mit dem nicht-mutierten FCoV infiziert, nachdem die maternalen Antikörper abgebaut wurden und das eigene Immunsystem noch keinen wirksamen Schutz aufbauen konnte (HARTMANN et al., 2003).

1.2. Entstehung des mutierten feline Coronavirus

Das mutierte FCoV entsteht durch eine Spontanmutation des enteralen FCoV. Die spontane Mutation des FCoV, die FIP hervorruft, findet in den Genen 3c und/oder 7b in einer mit FCoV infizierten Katze statt (HERREWEGH et al., 1995b). Das mutierte und das nicht-mutierte Virus in derselben Katze weisen eine Homologität von 99,5 % auf (HICKMAN et al., 1995; VENNEMA et al., 1995; ROTTIER, 1999). Die Mutation scheint das Schlüsselereignis zu sein, durch welches sich das mutierte Virus in hohen Menge in Makrophagen replizieren kann (KIPAR et al., 2001; KIPAR et al., 2006).

Die Wahrscheinlichkeit einer Mutation ist höher, wenn das Immunsystem der Katze noch nicht voll entwickelt (junge Katze) oder supprimiert ist (zum Beispiel Stress, Krankheit, Kastration, Operation, Glukokortikoidgabe, Infektion mit dem feline Immundefizienz Virus (FIV) oder dem feline Leukämievirus (FeLV)) (FOLEY et al., 1997b). In diesen Situationen ist die Virusvermehrung im Darm besonders hoch und die Wahrscheinlichkeit einer Mutation ist somit größer (PEDERSEN, 1995; POLAND et al., 1996).

Das mutierte Virus wird nicht in Sekreten oder Exkreten ausgeschieden, daher wird eine Übertragung als sehr unwahrscheinlich erachtet (HARTMANN et al., 2003). Iatrogen kann eine Übertragung des mutierten FCoV, z. B. durch Injektion von Erguss, erfolgen (WEISS, 1989).

1.2. Entstehung der immunmedierten Veränderungen

Es gibt zwei verschiedene Theorien über die Entstehung der Vaskulitis bei FIP. Die erste Theorie besagt, dass eine Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion die Ursache ist (JACOBSE-GEELS et al., 1980; PETERSEN & BOYLE, 1980; WEISS & SCOTT, 1981a; HAYASHI et al., 1982; PALTRINIERI et al., 1998b), während die zweite Theorie von einer Typ-IV-Hypersensitivitätsreaktion ausgeht (PEDERSEN & BLACK, 1983; PALTRINIERI et al., 1998a; KIPAR et al., 2001). Die Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion ist durch die Bildung von Immunkomplexen aus Antikörpern und Antigenen und deren Bindung an das Gewebe gekennzeichnet, wodurch eine komplementvermittelte Schädigung eintritt (WAGNER, 2006).

Bei der Typ-IV-Hypersensitivitätsreaktion werden auf einen antigenen Stimulus hin T-Zellen aktiviert und dadurch eine entzündliche Reaktion ausgelöst. Dabei unterscheidet man drei Mechanismen, die Aktivierung von Makrophagen durch

Th1-Zellen, die Aktivierung von Eosinophilen durch Th2-Zellen und eine entzündliche Reaktion durch zytotoxische T-Zellen (WAGNER, 2006).

Für eine Typ-III-Reaktion spricht, dass nicht-protective Antikörper gebildet werden, die mit den FCoV-Antigenen Antigen-Antikörperkomplexe bilden. Diese Komplexe lagern sich an den Gefäßen ab und verursachen eine perivaskuläre, granulomartige Entzündung (JACOBSE-GEELS et al., 1980; PETERSEN & BOYLE, 1980; WEISS & SCOTT, 1981a, 1981b; HAYASHI et al., 1982; PALTRINIERI et al., 1998b). In durch FIP verursachten Veränderungen der Leber können zellfreies Fibrinogen und Komplement 3, in mononukleären Entzündungszellen Immunglobulin G (IgG) und Komplement nachgewiesen werden (PETERSEN & BOYLE, 1980; WEISS & SCOTT, 1981a). Der Nachweis von Immunkomplexen in glomerulären Gefäßen sowie der hohe Gehalt an γ -Globulinen und Komplement 3 im Serum FIP-erkrankter Katzen, lassen demnach eine Typ-III-Reaktion vermuten (JACOBSE-GEELS et al., 1980; HAYASHI et al., 1982). In Impfstudien wurde bei Tieren mit hohen Antikörpertitern ein fulminanterer Verlauf beobachtet als bei Tieren mit einem niedrigen Antikörpertiter (PETERSEN & BOYLE, 1980; WEISS & SCOTT, 1981c; PEDERSEN et al., 1984). Auch *in-vitro*-Versuche mit Zellen, die mit monoklonalen Antikörpern behandelt und anschließend mit mutierten FCoV infiziert wurden, bestätigten diese Vermutung (HOHDATSU et al., 1991, 1993, 1994; CORAPI et al., 1992, 1995; OLSEN et al., 1992). Dieses Phänomen konnte bei Katzen, die natürlich an FIP erkrankten, jedoch bisher nicht beobachtet werden. Tiere mit einem hohen FCoV-Antikörpertiter schienen in einer Studie gegenüber einer Superinfektion sogar weniger anfällig zu sein (HERREWEGH et al., 1997; ADDIE et al., 2000).

Andere Autoren vertreten die Meinung, dass eine Typ-IV-Hypersensitivität vorliegt, die an der Entstehung der granulomartigen Veränderungen beteiligt ist, da sich ein hoher Anteil $CD4^+$ -Zellen in den veränderten Gewebereichen befindet (PEDERSEN & BLACK, 1983; PALTRINIERI et al., 1998a). Es wurde postuliert, dass die perivenösen Agglomerate von Makrophagen und die intravaskulären Monozyten Matrix-Metalloproteinase-9 freisetzen, welche Kollagen IV, den Hauptbestandteil der vaskulären Membran, spaltet (KIPAR et al., 2001). Möglicherweise sind anteilig, wenn auch unterschiedlich stark, sowohl die Typ-III-Reaktion als auch die Typ IV-Reaktion beteiligt (KIPAR et al., 2001).

2. Therapie der feline infektiösen Peritonitis

Auf der Suche nach einer wirksamen Therapie der FIP wurden viele verschiedene Wirkstoffe in *in-vivo*- und *in-vitro*-Versuchen untersucht. Im folgenden Literaturteil wird auf die Wirkstoffe näher eingegangen, die *in vivo* getestet wurden und auf die Wirkstoffe, die bei *in-vitro*-Versuchen wirksam die FCoV-Replikation hemmten. Die nicht wirksamen Wirkstoffe der *in-vitro*-Versuche sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Alle getesteten Wirkstoffe gehören einer von drei verschiedenen Gruppen an: Medikamente mit immunsuppressiver und entzündungshemmender Wirkung, Medikamente mit immunmodulatorischer Wirkung und Medikamente mit antiviraler Wirkung. Die getesteten Wirkstoffe, die in *in-vitro*-Versuchen wirksam gegen das FCoV waren, sind in Tabelle 2, und die Wirkstoffe aus den *in-vivo*-Studien in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 1. Wirkstoffe, die in *in-vitro*-Studien verwendet wurden, aber keine Wirkung auf die Vermehrung des feline Coronavirus hatten.

Autor	Jahr	Medikamente
Barlough & Shacklett	1994	Kaffeensäure, Carbodin, 3-Deazauridin, 5-Fluoroorotsäure, 5-Fluorouracil, D(+)-Glucosamin, Indomethacin, D-Penicillamin, Rhodanin, Taurin
Barlough & Scott	1995	Amantadin, Dextransulfat, Fucoidan, Heparin, Ketokonazol, Nystatin, Pentosanpolysulfat, Phosphonoformat, Tylosin

Tabelle 2. Wirkstoffe, die *in vitro* die FCoV-Replikation hemmten.

Autor	Jahr	Medikamente
Lewis et al.	1992	Actinomycin D
Weiss & Toivio-Kinnucan	1988	humanes Interferon- α , felines Interferon- β
Weiss & Oostrom-Ram	1989	Ribavirin, humanes Interferon- α
Barlough & Shacklett	1994	Pyrazofurin, 6-Azauridin, 3-Deazaguanosin, Hygromycin B, Fusidinsäure, Dipyridamol
Mochizuki et al.	1994	felines Interferon- ω
Barlough & Scott	1990	Adenine-Arabinosid, Amphotericin B, Ribavirin

Tabelle 3. Wirkstoffe, die *in vivo* bei Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis untersucht wurden.

Autor	Jahr	Medikamente
Robison et al.	1971	Tylosin
Colgrove & Parker	1971	Tylosin
Madewell et al.	1978	Prednisolon, Mephalan
Bilkei	1988	Prednisolon, Cyclophosphamid
Weiss et al.	1990	humanes Interferon- α , felines Interferon- β , <i>Propionibacterium acnes</i>
Weiss et al.	1993	Ribavirin
Bölskei & Bilkei	1995	Prednisolon, Cyclophosphamid
Chang et al.	1995	Prednisolon, Cyclophosphamid
Watari et al.	1998	Prednisolon, Ozagrelhydrochlorid
Ishida et al.	2004	Prednisolon, felines Interferon- ω
Gunn-Moore & Mc Cann	2004	Prednisolon, felines Interferon- ω
Puttner	2005	Prednisolon, felines Interferon- ω

2.1. Medikamente mit immunsuppressiver und antiinflammatorischer Wirkung

Immunsuppressiva sollen bei Katzen mit FIP vor allem die humorale Immunantwort unterdrücken. Von den antiinflammatorischen Medikamenten wird eine Reduktion der Entzündung, vor allem der Vaskulitis, erwartet. Es werden steroidale und nicht-steroidale Entzündungshemmer eingesetzt. Steroidale Entzündungshemmer haben zusätzlich auch immunsuppressive Eigenschaften (SCHIMMER & PARKER, 2001).

2.1.1. Glukokortikoide

Glukokortikoide wirken durch die Stabilisierung von Membranen antiinflammatorisch und verhindern so auch die Freisetzung lysosomaler Enzyme. Durch Hemmung der Phospholipase A2 wird die Synthese von Leukotrienen, Hydroxyfettsäuren, Prostazyklin, Prostaglandin E2 und Thromboxan A2 gehemmt. Die erhöhte Permeabilität des Kapillarendothels und die Migration von Leukozyten, Makrophagen und Mastzellen in das Gewebe werden verringert. Die Anzahl der reifen neutrophilen Granulozyten im zentralen Blutstrom nimmt zu, während der Gehalt an Lymphozyten, Monozyten, eosinophilen und basophilen Granulozyten im peripheren Blut abnimmt. Die Lymphozyten werden beeinflusst, indem die Proliferation und die Freisetzung vieler Zytokine (z. B. Interleukin-1) gehemmt werden. Auch die T-Lymphozyten-vermittelte Zytotoxizität sowie die spontane Zytotoxizität werden supprimiert. Die Synthese spezifischer Antikörper wird jedoch nicht gehemmt (KRENSKY et al., 2001; SCHIMMER & PARKER, 2001). Zur Therapie der FIP ist vermutlich die antiinflammatorische Wirkung mit der Stabilisierung der Membranen und der Verminderung der Permeabilität des Kapillarendothels wichtig.

Glukokortikoide werden häufig verwendet. Ihre Wirksamkeit wurde bisher jedoch weder *in vivo* noch *in vitro* evaluiert. In vielen Studien wurden Glukokortikoide zusätzlich zu anderen Medikamenten verwendet (COLGROVE & PARKER, 1971; MADEWELL et al., 1978; BILKEI, 1988; BÖLCSKEI & BILKEI, 1995; CHANG et al., 1995; WATARI et al., 1998; GUNN-MOORE & MC CANN, 2004; ISHIDA et al., 2004; PUTTNER, 2005; SCHERK, 2006), jedoch wurde ihre Wirksamkeit dabei nicht ermittelt. Disque und Mitarbeiter (1968) behandelten zum Beispiel eine FIP-verdächtige Katze mit Prednisolon, Penicillin

und Dihydrostreptomycin. Die Katze blieb bei gutem Allgemeinbefinden. Die Diagnose FIP wurde allerdings nicht bestätigt (DISQUE et al., 1968).

2.1.2. Melphalan

Melphalan ist ein Stickstoff-Lost-Derivat und gehört zu den Alkylantien. Diese unterbrechen sowohl die DNA-Synthese als auch die Zellteilung und führen damit zum Zelltod. Die Wirkung der Alkylantien ist nicht vom Zellzyklus abhängig (AKTORIES & UNGER, 2005). Der eigentliche Mechanismus des Zelltodes durch Alkylierung der DNA ist noch nicht genau bekannt. Es gibt Hinweise, dass das Tumorsuppressorgen p53 für die Apoptose verantwortlich ist (FISHER, 1994). Sowohl die zelluläre, als auch die humorale Immunantwort wird durch Melphalan unterdrückt (CHABNER et al., 2001). Melphalan wurde aufgrund seiner immunsuppressiven Wirkung bei FIP eingesetzt.

Melphalan wurde nicht *in vitro*, aber *in vivo* untersucht. Madewell und Mitarbeiter behandelten 1978 eine dreijährige männliche, FeLV-positive, FIP-verdächtige Katze mit 1 mg/kg Melphalan alle 72 Stunden über neun Monate. Die Katze erhielt zusätzlich 10 mg/kg Prednisolon alle zwölf Stunden, welches nach drei Wochen über sechs Wochen auf 5 mg/kg Prednisolon alle 48 Stunden reduziert wurde. Zusätzlich bekam der Kater 10 mg/kg Ampicillin alle acht Stunden für drei Tage, und jeweils 1000 IU Streptokinase intraperitoneal nach Abdominozentese (zweimal in vier Tagen). Daneben wurden Vitamine und Mineralien verabreicht. Die Katze verbesserte sich auf die Behandlung hin, entwickelte aber nach neun Monaten eine myeloproliferative Erkrankung und starb. Die Diagnose FIP wurde weder zu Beginn der Therapie bestätigt, noch konnten in der Histopathologie *post mortem* Anzeichen einer FIP nachgewiesen werden.

2.1.3. Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist ein Alkylans. Es muss durch Cytochrom P450 in der Leber aktiviert werden, um alkylierende Eigenschaften zu entwickeln. Am Wirkort erfolgt eine nicht-enzymatische Spaltung in Acrolein und das eigentlich alkylierende Agens Chlorethylphosphorsäureamid (AKTORIES & UNGER, 2005). Dieses hemmt die DNA-Synthese durch Alkylierung und unterbricht somit die Zellteilung. Sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort werden dadurch unterdrückt (CHABNER et al., 2001). In Ratten förderte

Cyclophosphamid das Überleben von Viren durch Suppression der initialen Immunantwort (IKEDA et al., 1999). Cyclophosphamid findet seine Anwendung in vielen Tumor-Chemotherapien. Durch die stark immunsuppressive Eigenschaft von Cyclophosphamid wird es auch in anderen Bereichen, wie z. B. der Transplantationsmedizin, eingesetzt (CHABNER et al., 2001).

Cyclophosphamid wurde in drei *in-vivo*-Studien untersucht. Chang und Mitarbeiter (1995) behandelten zwei Katzen mit Glukokortikoiden (2 mg/kg Prednisolon alle 24 Stunden *per os*) und einem Antibiotikum (20 mg/kg Amoxicillin alle acht Stunden *per os*). Eine der Katzen erhielt zudem Cyclophosphamid (jede Woche 2 mg/kg alle 24 Stunden *per os* an vier aufeinander folgenden Tagen). Die beiden Katzen starben nach fünf und neun Tagen. *Post mortem* wurde eine histopathologische Untersuchung durchgeführt, durch welche die Diagnose FIP bestätigt werden konnte.

Bölcskei & Bilkei (1995) therapierten 29 FIP-verdächtige Katzen, die in fünf Gruppen eingeteilt wurden, mit entweder Ampicillin (10 mg/kg alle 24 Stunden), Prednisolon (4mg/kg alle 24 Stunden) und Cyclophosphamid (4 mg/kg alle 24 Stunden) oder Dexamethason (2 mg/kg an Tag 1 und Tag 5) und Ampicillin (20 mg/kg alle acht Stunden über zehn Tage) oder humanem Interferon- α (6×10^5 IU für jeweils fünf Tage pro Woche über drei Wochen) oder einem Paraimmunitätsinducer (0,5 ml/Katze/Woche Baypamun[®] über sechs Wochen) oder die Katzen bekamen keine Therapie (BÖLCSKEI & BILKEI, 1995). Die Katzen wurden drei Jahre lang einmal jährlich klinisch untersucht. In den fünf Gruppen verstarben 29 % bis 80 % der Katzen (Gruppe 1: 38 %; Gruppe 2: 50 %; Gruppe 3: 60 %; Gruppe 4: 29 %; Gruppe 5: 80 %). FIP war nicht bestätigt und die Einschlusskriterien waren unklar.

Bilkei (1988) behandelte 151 Katzen mit FIP-Verdacht und verfolgte diese über sechs Wochen. Die Katzen erhielten Prednisolon (4 mg/kg alle 24 Stunden), Ampicillin (100 mg/kg alle 24 Stunden) und Cyclophosphamid (4 mg/kg alle 24 Stunden). 76 Katzen wurden nach der Therapie als klinisch gesund beurteilt. Eine gesicherte Diagnose der Studienteilnehmer wurde nicht gestellt, die Einschlusskriterien waren sehr ungenau, und eine Kontrollgruppe fehlte.

2.1.4. Ozagrelhydrochlorid

Ozagrelhydrochlorid hemmt die Produktion von Thromboxan A₂, welches ein stark plättchenaggregierendes Agens ist (HIRAKU et al., 1986).

Ozagrelhydrochlorid wurde aufgrund seiner antiinflammatorischen Wirkung eingesetzt.

Watari und Mitarbeiter (1998) verwendeten den Thromboxan-Synthetase-Inhibitor Ozagrelhydrochlorid *in vivo*. In dieser Fallstudie wurden zwei Katzen mit Ozagrelhydrochlorid behandelt. Eine zehn Monate alte Katze erhielt 5 mg/kg Ozagrelhydrochlorid alle zwölf Stunden und 2 mg/kg Prednisolon alle 24 Stunden. Innerhalb von zwei Wochen war diese Katze klinisch gesund und nach 12 Monaten wurde die Therapie beendet. Weitere sechs Monate später war die Katze immer noch gesund. Die andere Katze war sieben Jahre alt und erhielt 10 mg/kg Ozagrelhydrochlorid alle zwölf Stunden und ebenfalls 2 mg/kg Prednisolon alle 24 Stunden. Nach zwölf Tagen schien diese Katze ebenfalls klinisch gesund und der vorhanden gewesene Erguss verschwand. Die Katze blieb neun Monate gesund, bis die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen (Nasenbluten) beendet werden musste. Die Katze entwickelte erneut Aszites und starb elf Monate nach der initialen Remission (WATARI et al., 1998). Die Diagnose FIP der beiden Katzen wurde nicht bestätigt.

2.1.5. Aspirin

Aspirin ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum, welches analgetisch, antipyretisch, antiinflammatorisch und gerinnungshemmend wirkt. Aspirin hemmt die Cyclooxygenasen (COX), die an der Bildung von Prostaglandinen beteiligt sind, irreversibel durch Acetylierung. Des Weiteren vermindert Aspirin die Synthese von Thromboxan A₂ und hemmt somit die Thrombozytenaggregation. Zusätzlich hat Aspirin noch einen COX-unabhängigen molekularen Wirkmechanismus, durch den die Aktivierung eines am Entzündungsgeschehen maßgeblich beteiligten Transkriptionsfaktors gehemmt wird (ROBERTS & MORROW, 2001).

Aspirin kann bei FIP in drei verschiedenen Bereichen hilfreich sein. Durch den antipyretischen Effekt wird Fieber gesenkt, die Katzen fühlen sich besser und fressen mehr. Der analgetische Effekt trägt ebenfalls dazu bei, dass sich die Tiere besser fühlen. Durch die antiinflammatorische Eigenschaft wird die Vaskulitis behandelt. In der Literatur gibt es mündliche Überlieferungen von praktischen Tierärzten, dass eine Therapie mit etwa 20 mg Aspirin alle drei Tage gemeinsam mit Glukokortikoiden nützlich sein soll (WEISS, 1991).

2.2. Medikamente mit immunmodulatorischer Wirkung

Immunmodulatoren sind häufig verwendete Medikamente bei felines und caninen Virusinfektionen. Einige von ihnen haben nicht nur eine immunmodulatorische Wirkung auf das Immunsystem, sondern auch einen echten antiviralen Effekt (z. B. Interferone) (HARTMANN, 2006).

2.2.1. Tylosin

Tylosin ist ein Makrolidantibiotikum und wirkt durch Hemmung des Enzyms Translokase bakteriostatisch (PLUMB, 2005). Es verfügt über eine lange Wirksamkeit aufgrund seines postantibiotischen Effektes, da auch nach Absinken des Blutspiegels das Bakterienwachstum noch unterdrückt werden kann (DIARRA et al., 1999).

Bei Tylosin und auch bei anderen Makroliden wurde ein immunmodulatorischer Effekt beobachtet (FRASCHINI et al., 1986; RAS & ANDERSON, 1986; KITA et al., 1990; BABA et al., 1998a, 1998b). Tylosin steigert die humorale Immunantwort (BABA et al., 1998a) und hat auch einen positiven Einfluss auf die zelluläre Immunantwort (BABA et al., 1998b). Des Weiteren senkt Tylosin verschiedene Entzündungsmediatoren und erhöht die Produktion von Interleukin-10. Die Genexpression der COX-2 und der induzierbaren Stickoxidsynthetase ist ebenfalls signifikant reduziert. Möglicherweise haben Makrolide dadurch auch eine antientzündliche Wirkung (CAO et al., 2006).

Bei FIP wird von einem immunmedierten Geschehen ausgegangen, welches durch die Bildung von Antigen-Antikörperkomplexen ausgelöst wird. Deshalb sollte sich eine Steigerung der zellulären Immunantwort positiv auswirken, da die zelluläre Abwehr den Erreger bekämpfen kann. Die Steigerung der humoralen Immunantwort kann einer Heilung bei Katzen mit FIP allerdings entgegenwirken (JACOBSE-GEELS et al., 1980; PETERSEN & BOYLE, 1980; WEISS & SCOTT, 1981a; HAYASHI et al., 1982; PALTRINIERI et al., 1998b).

Tylosin wurde sowohl *in vitro* als auch *in vivo* getestet. Barlough und Scott (1990) verwendeten Tylosin *in vitro* in verschiedenen Dosierungen. Tylosin hatte hierbei aber keinen Einfluss auf die Vermehrung des FCoV.

Zum ersten Mal *in vivo* wurde Tylosin von Robison (1968) bei zehn FIP-verdächtigen Katzen mit einer Dosierung von 22 mg/kg alle 24 Stunden angewendet. Vorübergehend wurde eine Besserung der klinischen Symptome

erreicht. Allerdings handelte es sich hierbei lediglich um eine Verdachtsdiagnose, und es existierte keine Kontrollgruppe.

Robison und Mitarbeiter behandelten 1971 eine FIP-verdächtige Katze mit Tylosin. Tylosin wurde in einer Dosierung von 50 mg/kg alle acht Stunden oral verabreicht. Zusätzlich wurden nach jeder Abdominozentese nochmals 200 mg Tylosin intraperitoneal injiziert. Die Genesung der Katzen dauerte zwei Monate. Einige andere Katzen, die auf die gleiche Art und Weise behandelt wurden, starben (ROBISON et al., 1971).

Colgrove & Parker (1971) verabreichten drei Katzen zu Beginn der Therapie 88 mg/kg Tylosin alle zwölf Stunden und bis zu 2 mg/kg Prednisolon alle 24 Stunden. Zusätzlich erhielten die Katzen bei Bedarf Infusionen und Vitamine. Die Dosis der Medikamente wurde nach 24, 35 oder 50 Tagen um die Hälfte reduziert. Die Katze, deren Dosis nach 24 Tagen reduziert wurde, starb nach 42 Tagen. Die beiden anderen Katzen lebten noch 180 und 240 Tage nach Beginn der Therapie. Die Diagnose FIP wurde nicht bestätigt, und es existierte ebenfalls keine Kontrollgruppe.

2.2.2. *Propionibacterium acnes*

Das Bakterium *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) gehört der Familie der *Propionibacteriaceae* an und ist ein gram-positives, anaerobes/mikroaerophiles pleomorphes Stäbchen. Dieses wurde von Unna 1863 zum ersten Mal beschrieben und 1946 durch Douglas und Gunter aufgrund der Fähigkeit, Milchsäure zu Propionsäure zu fermentieren, als *P. acnes* benannt (DOUGLAS & GUNTER, 1946). *P. acnes* ist kein pathogenes Bakterium. Es ist als Teil der Normalflora der Haut bei gesunden Menschen zu finden (MARPLES, 1969). *P. acnes* produziert Porphyrine, die absorbierte Energie an das umgebende Gewebe abgeben und so zur Zerstörung von Zellen führen können (LIM & GIGLI, 1981; MALIK et al., 1990). Durch die vorhandene Lipase kann *P. acnes* freie Fettsäuren aus Triglyzeriden hydrolytisch abspalten (PLEWIG et al., 2000). Außerdem besitzt *P. acnes* weitere Enzyme wie Protease, Hyaluronidase, Lezithinase, Neuramidase, Phosphatase, Phospholipase, Proteinase und Ribonuklease (PLEWIG et al., 1986). Abgetötete *P. acnes* stimulieren nachweislich Makrophagen, welche verschiedene Zytokine und Interferone ausschütten. Diese wiederum fördern die Aktivität der T-Lymphozyten und der natürlichen Killerzellen (MEGID & KANENO, 2000).

Bisher wurde *P. acnes* nicht *in vitro* auf seine Wirksamkeit gegen FCoV getestet. *P. acnes* wurde von Weiss und Mitarbeitern (1990) in einer experimentellen Studie verwendet. 74 spezifisch-pathogen-freie Katzen wurden in die Studie aufgenommen und FIP wurde experimentell ausgelöst. Dabei blieben 22 Katzen als Kontrollgruppe unbehandelt und 52 Katzen wurden entweder mit *P. acnes*, humanem Interferon- α , feline Interferon- β oder mit *P. acnes* und humanem Interferon- α behandelt. *P. acnes* (0,4 mg/Katze oder 4 mg/Katze), humanes Interferon- α (10^4 IU/kg), felines Interferon- β (10^3 IU/kg) sowie Placebo waren wirkungslos. Nur bei Katzen, die mit 10^6 IU/kg humanem Interferon- α alleine oder in Kombination mit *P. acnes* behandelt wurden, war die mediane Überlebenszeit um acht bis 14 Tage verlängert (WEISS et al., 1990). Daher war die Wirkung offenbar nicht von *P. acnes*, sondern von dem Interferon abhängig.

2.2.3. Humanes Interferon- α

Interferone sind Glykoproteine, die von homologen Zellen als Reaktion auf eine virale Infektion gebildet werden. Interferone gehören zu den Zytokinen und sind wichtige Mediatoren des initialen und des adaptiven Immunsystems (BIRON & SEN, 2001). Zusätzlich haben Interferone auch antiproliferative und immunmodulierende Eigenschaften (ABBAS & LICHTMAN, 2005; BIRON & SEN, 2001). Interferone werden anhand ihrer Eigenschaften, ihrer Größe und ihrer Herkunft in zwei Typen eingeteilt, Typ-I-Interferone (Interferon- α , Interferon- β und Interferon- ω) und Typ-II-Interferone (Interferon- γ) (BIRON & SEN, 2001). Beide Typen haben eine ähnliche biologische Aktivität, auch wenn sie unterschiedliche Rezeptoren benutzen (MOGENSEN et al., 1999). Die Rezeptoren beider Interferontypen gehören zu der Typ-II-Zytokin-Rezeptor-Familie und teilen sich Komponenten des Signaltransduktionspfades (ABBAS & LICHTMAN, 2005). Die Rezeptoren sind auf allen kernhaltigen Zellen vorhanden und variieren in ihrer Anzahl von 100 bis 200 Rezeptoren/Zelle. Die Bindung der Interferone an die Rezeptoren erfolgt mit einer hohen Affinität (BIRON & SEN, 2001).

Typ-I-Interferone haben eine zehnmal höhere antivirale Aktivität als Typ-II-Interferone (PACE et al., 1985). Sie sind die wichtigsten Mediatoren des angeborenen Immunsystems (ABBAS & LICHTMAN, 2005). Typ-II-Interferone werden nur von Immunzellen produziert und sind vor allem für das adaptive

Immunsystem verantwortlich und weniger als die Typ-I-Interferone für die angeborene Immunität (BOEHM et al., 1997).

Typ-I-Interferone werden von Zellen, die von einem Virus befallen sind, ausgeschüttet. Die antivirale Wirkung der Interferone entsteht durch Bindung an die Zelloberfläche von Zellen, die noch nicht infiziert wurden. Durch diese Bindung bewirken die Typ-I-Interferone eine Hochregulation von antiviral wirksamen Proteinen, die zu einer „Immunität“ der Zelle gegenüber Viren führt (FLINT et al., 2000). Durch Induktion des inaktiven Proenzym Proteinkinase (CARPICK et al., 1997) und der 2',5'-Oligoadenylat-Synthetase wird die Proteinsynthese und die Virusreplikation in den Zellen gehemmt (FLINT et al., 2000, BIRON & SEN, 2001). Typ-I-Interferone induzieren zudem eine antivirale Antwort, indem sie die zytolytische Aktivität der natürlichen Killerzellen und die Expression der Klasse-I-MHC-Moleküle erhöhen, bevor sich das adaptive Immunsystem entwickelt hat (BIRON & SEN, 2001). Diese Mechanismen führen zum Zelltod und reduzieren so die Ausbreitung des Virus von Zelle zu Zelle (ABBAS & LICHTMAN, 2005).

Interferone sind speziesspezifisch und unterscheiden sich in ihrer Antigenität (SIDKY & BORDEN, 1987). Wird humanes Interferon- α daher in hohen Dosierungen parenteral verabreicht, so wird es bei der Katze nach drei bis sieben Wochen unwirksam, da neutralisierende Antikörper gegen das humane Interferon gebildet werden (ZEIDNER et al., 1990). Bei oraler Applikation werden dagegen keine Antikörper gebildet. Allerdings wird das Interferon- α auch von den Verdauungsenzymen des Magen-Darm-Trakts zerstört und kann so im Blut nach oraler Gabe nicht nachgewiesen werden (CANTELL & PYHALA, 1973). Oral verabreichtes Interferon- α scheint jedoch immunmodulatorisch durch Bindung an Schleimhautrezeptoren der Maulhöhle zu wirken. Dort stimuliert es das lokale Lymphgewebe im Pharynxbereich, welches Zytokine ausschüttet. Dadurch wird die Kaskade der Immunantwort getriggert und das oral verabreichte Interferon- α wirkt letztendlich systemisch (KOECH & OBEL, 1990). Subkutan verabreichtes Interferon- α hatte bei Mäusen einen antiviralen, oral verabreichtes Interferon- α hatte dagegen nur einen immunmodulatorischen Effekt (SCHELLEKENS et al., 2001). Hohe Dosen orales Interferon- α haben keine bessere Wirkung als niedrige Dosen (CUMMINS et al., 1999).

In vitro wurde die antivirale Aktivität von Interferon- α gegenüber einem FIP-verursachenden FCoV-Stamm nachgewiesen. Der antivirale Effekt bei der

gemeinsamen Verabreichung von Interferon- α und Ribavirin war signifikant höher als die Summe der beobachteten Effekte von Ribavirin und Interferon- α alleine. Dies deutet auf eine synergistische Wechselwirkung hin (WEISS & OOSTROM-RAM, 1989).

Interferon- α wurde von Weiss und Mitarbeitern (1990) in einer experimentellen Studie verwendet. 74 Katzen wurden in die Studie aufgenommen, bei denen experimentell FIP induziert wurde. 22 Katzen blieben als Kontrollgruppe unbehandelt, 52 Katzen wurden entweder mit *P. acnes*, humanem Interferon- α , felinem Interferon- β , oder mit *P. acnes* und humanem Interferon- α behandelt. *P. acnes* (0,4 mg/Katze oder 4 mg/Katze), humanes Interferon- α (10^4 IU/kg), felines Interferon- β (10^3 IU/kg) und Placebo waren wirkungslos. Nur bei Katzen, die mit 10^6 IU/kg humanem Interferon- α (alleine oder in Kombination mit *P. acnes*) behandelt wurden war die mediane Überlebenszeit um acht bis 14 Tage verlängert (WEISS et al., 1990). Daher ist eine Wirksamkeit von humanem Interferon- α in hoher Dosis (10^6 IU/kg) nachgewiesen.

2.2.4. Felines Interferon- β

Das feline fibroplastische Interferon (Interferon- β) wurde von Weiss und Toivio-Kinnucan (1988) *in vitro* getestet. Feline Embryonal-, Nieren- oder Lungenzellen wurden mit felinem Interferon- β über 18 bis 24 Stunden in verschiedenen Dosierungen inkubiert. Nach der Inkubation wurde FCoV zugegeben, dessen Vermehrung durch das Interferon- β dosisabhängig reduziert wurde (WEISS & TOIVIO-KINNUCAN, 1988).

Interferon- β wurde von Weiss und Mitarbeitern (1990) in einer experimentellen Studie verwendet. 74 Katzen wurden in die Studie aufgenommen, bei denen FIP experimentell induziert wurde. 22 Katzen blieben als Kontrollgruppe unbehandelt, 52 Katzen wurden entweder mit *P. acnes*, humanem Interferon- α , felinem Interferon- β , oder mit *P. acnes* und humanem Interferon- α behandelt. Die Behandlung mit felinem Interferon- β zeigte keinen Erfolg (WEISS et al., 1990).

2.2.5. Felines Interferon- ω

Felines Interferon- ω wird von Baculoviren produziert, denen vorher die feline Sequenz für dieses Interferon zugefügt wurde, so dass das feline Interferon- ω in den Seidenraupen vermehrt wird. Die Seidenraupen werden anschließend homogenisiert, und das feline Interferon- ω wird daraus aufbereitet (UEDA et al., 1993b).

Das rekombinante feline Interferon- ω gehört zu den Typ-I-Interferonen (UEDA et al., 1993a). Die antivirale und immunmodulatorische Wirkung des felinen Interferon- ω ist analog der des humanen Interferon- α .

Das feline Interferon- ω hemmt die FCoV-Replikation *in vitro*. Die Stärke der Virusreduktion ist dosisabhängig. Bei mehrmaliger Behandlung der Zellen vor der Viruszugabe wirkt Interferon besser als bei einer einmaligen Behandlung (MOCHIZUKI et al., 1994).

Felines Interferon- ω wurde auch in einer *in-vivo*-Studie verwendet. In einer nicht-kontrollierten Studie mit zwölf Katzen, bei denen FIP-Verdacht bestand, wurden die Katzen mit felinem Interferon- ω in Kombination mit Glukokortikoiden behandelt. Das feline Interferon- ω wurde bis zur klinischen Besserung alle 48 Stunden mit 10^6 IU/kg und anschließend einmal alle sieben Tage subkutan injiziert. Die Glukokortikoide wurden bei Katzen mit Erguss einmalig als Dexamethason (1 mg/kg intrathorakal oder intraperitoneal) injiziert. Danach, oder von Beginn an, wenn kein Erguss vorhanden war, wurde Prednisolon oral mit 2 mg/kg bis zur klinischen Besserung verabreicht und in der Regel anschließend in langsamen Schritten auf 0,5 mg/kg alle 48 Stunden reduziert. Vier der zwölf Katzen überlebten länger als zwei Jahre und schienen klinisch gesund zu sein. Diese vier Katzen wurden initial alle mit einem Erguss vorgestellt und waren älter als sechs Jahre. Die Diagnose FIP der vier Langzeitüberlebenden wurde jedoch nicht bestätigt (ISHIDA et al., 2004).

Es wurden noch weitere Katzen nach einem ähnlichen Protokoll therapiert. Eine junge Katze, die mit Glukokortikoiden und felinem Interferon- ω behandelt wurde, lebte noch drei Monate nach Beginn der Therapie (PUTTNER, 2005). Eine weitere Katze, welche mit Glukokortikoiden und felinem Interferon- ω behandelt wurde, lebte noch neun Monate nach Beginn der Behandlung (GUNN-MOORE & MC CANN, 2004). In beiden Fällen war die Diagnose der FIP nicht gesichert.

2.2.6. Thioprolin

Thioprolin ist ein Antioxidans und ein freier Radikalfänger, der die zellulären Membranen und die mitochondriale DNA vor freien Radikalen und Lipidperoxiden schützt (WEBER et al., 1982). Außerdem fördert Thioprolin durch seine antioxidativen Eigenschaften einige Immunfunktionen, wie die Kapazität der Chemotaxis der Makrophagen und Lymphozyten, die Phagozytose der Makrophagen, die Freisetzung von Interleukin-1 β und die Aktivität der natürlichen Killerzellen. Ebenso vermindert es die Menge von Hyperoxiden und die Produktion des Tumornekrosefaktors- α (DE LA FUENTE et al., 2002; GUAYERBAS et al., 2004). Durch die Immunmodulation kann es möglicherweise dem Fortschreiten von FIP entgegenwirken.

Es existiert kein *in-vitro*-Versuch. Thioprolin (Promodulin) wurde bei 52 FIP-verdächtigen Katzen angewendet (FORD, 1986). Die FIP-assoziierten klinischen Symptome (Anorexie, Fieber, Erguss) gingen daraufhin in Remission. Die Diagnose FIP wurde nicht bestätigt. Es existierte keine Kontrollgruppe und die Katzen wurden nicht über eine längere Zeit verfolgt.

2.2.7. Pentoxifyllin

Pentoxifyllin, 3,7-dihydro-3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl)-1H-2,6-dion, ist ein Methylxanthinderivat und gehört in die Gruppe der Phosphodiesterasehemmer. Pentoxifyllin hat darüber hinaus hämorheologische und immunmodulatorische Eigenschaften. Die Reduktion der Blutviskosität ist unter anderem auf eine gesteigerte Fluidität der Erythrozyten und die Senkung des Plasmafibrinogenspiegels zurückzuführen. Durch Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes wird die Gewebepfusion gesteigert. Daher wird Pentoxifyllin zur Behandlung verschiedener Formen vaskulär bedingter Durchblutungsstörungen eingesetzt (UEDA et al., 1979; SCHNEIDER et al., 1983; BAKER & CAMPBELL, 1985). Zwei unterschiedliche pharmakologische Wirkungsmechanismen von Pentoxifyllin werden diskutiert. Einerseits findet eine Interaktion mit extrazellulär lokalisierten Adenosinrezeptoren statt, andererseits hemmt der unspezifische Phosphodiesterase-Hemmer Pentoxifyllin die hydrolytische Spaltung von intrazellulärem cAMP und infolgedessen die Bildung toxischer Sauerstoffradikale durch aktivierte polymorphkernige Leukozyten. Pentoxifyllin hat einen hemmenden Effekt auf die Aggregation der Thrombozyten und einen modulierenden Einfluss auf die Zytokinproduktion

(HAMMERSCHMIDT et al., 1988). Pentoxifyllin wird auch eine antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben. Es führt neben Verminderung der Konzentration von Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-8, Interleukin-10 und Tumornekrosefaktor- α zu einer Degranulationshemmung neutrophiler Granulozyten (WARD & CLISSOLD, 1987; NEUNER et al., 1994). Bei FIP kann Pentoxifyllin vermutlich zu einer Reduktion der Vaskulitis führen.

Die Wirksamkeit von Pentoxifyllin gegen das FCoV wurde *in vitro* nicht getestet. Es gibt jedoch Einzelberichte, in denen Pentoxifyllin bei Katzen mit FIP in einer Dosierung von 10 bis 15 mg/kg alle zwölf Stunden *per os* verabreicht wurde. Zusätzlich erhielten die Katzen 1,1 mg/kg Prednisolon alle 24 Stunden *per os* und 150 IU/kg Interferon- α subkutan. Diese Therapie hatte angeblich eine positive Wirkung, wenn in einem frühen Erkrankungsstadium mit der Therapie begonnen wurde (SCHERK, 2006).

2.3. Medikamente mit antiviraler Wirkung

Medikamente mit antiviraler Wirkung hemmen spezifisch die Virusreplikation, ohne die Wirtszelle zu schädigen. Potenzielle Zielorte sind spezifische Rezeptoren, Penetration und „Uncoating“ des Virus, Transkription und DNA-Replikation, Kapsidbildung und Virusgenomeinlagerung sowie die Virausschleusung (STAHLMAN & LODE, 2005).

2.3.1. Pyrazofurin

Pyrazofurin ist ein Antimetabolit, der mit der Synthese und Funktion der Metabolite interferiert. Nukleosidanaloga behindern den Ablauf von Stoffwechselprozessen (CHABNER et al., 2001), z. B. der Replikation, und wirken somit virusstatisch (KURZ, 1998). Bei der Virusreplikation ist die Replikation der Nukleinsäure der verwundbarste Punkt des Virus. Genau hier setzen die Nukleosidanaloga an. Sie können an das aktive Zentrum von Enzymen binden und diese blockieren, oder sie werden in die DNA- und RNA-Stränge eingebaut. Dort können sie aber nicht verbunden werden und es kommt zu einem Kettenabbruch, oder zu nicht-funktionalen Nukleinsäuren (HARTMANN, 2006). Pyrazofurin interferiert mit der Orotidin-S'-Monophosphat-Decarboxylase, einem Enzym, das in der Biosynthese der Pyrimidine involviert ist (CADMAN & BENZ, 1980).

Pyrazofurin wurde nur *in vitro* von Barlough und Shacklett (1994) verwendet. Die Autoren verwendeten feline Crandell-Nierenzellen, denen FCoV eine Stunde nach, gleichzeitig mit oder eine Stunde vor Inkubation mit der Wirksubstanz zugesetzt wurde. Pyrazofurin war ein sehr wirksames Medikament. Es war wirksam, unabhängig davon, ob das Virus den Zellen eine Stunde nach, gleichzeitig mit oder eine Stunde vor dem Wirkstoff zugesetzt wurde.

2.3.2. 6-Azauridin

Die Wirkungsweise des 6-Azauridins ist ähnlich wie die des Pyrazofurins. Die Wirksamkeit von 6-Azauridin gegen das FCoV wurde *in vitro* von Barlough und Shacklett (1994) getestet. Barlough und Shacklett verwendeten feline Crandell-Nierenzellen, denen eine Stunde nach, gleichzeitig mit oder eine Stunde vor Inkubation mit der Wirksubstanz das mutierte FCoV zugesetzt wurde. 6-Azauridin war nur wirksam, wenn es eine Stunde vor oder gleichzeitig mit dem Virus zugesetzt wurde. *In vivo* wurde 6-Azauridin nicht getestet.

2.3.3. 3-Deazaguanosin

Die Wirkungsweise des 3-Deazaguanosins ähnelt der des Pyrazofurins. 3-Deazaguanosin wurde ebenfalls *in vitro* von Barlough und Shacklett (1994) auf die Wirksamkeit gegen das FCoV getestet. Barlough und Shacklett verwendeten feline Crandell-Nierenzellen, denen eine Stunde nach, gleichzeitig mit oder eine Stunde vor Inkubation mit der Wirksubstanz das mutierte FCoV zugesetzt wurde. 3-Deazaguanosin war nur wirksam, wenn es eine Stunde vor oder gleichzeitig mit dem Virus zugesetzt wurde. *In vivo* wurde 3-Deazaguanosin nicht getestet.

2.3.4. Adenin-Arabinosid

Adenin-Arabinosid ist ein Desoxyadenosin-Analogon mit einem modifizierten Zucker (Arabinose anstatt von Desoxyribose). Nach der intrazellulären Phosphorylierung zum Triphosphat wirkt der aktive Metabolit virusstatisch auf DNA-Viren. Das Triphosphat wird einerseits in die virale DNA eingebaut und hemmt andererseits die virale DNA-Polymerase, wodurch die Virusreplikation gehemmt wird (KURZ, 1998; HAYDEN, 2001). Die genaue Wirkungsweise gegen FCoV ist unklar.

Adenin-Arabinosid zeigte in einer *in-vitro*-Studie einen signifikanten antiviralen Effekt gegenüber mutiertem FCoV. Adenin-Arabinosid war wirksam in einer

Konzentration $\geq 150 \mu\text{g/ml}$, wenn die Inkubation des Wirkstoffes eine Stunde vor oder gleichzeitig mit Zufügen des Virus begonnen wurde. In einer Konzentration von $\geq 250 \mu\text{g/ml}$ war Adenin-Arabinosid auch wirksam, wenn es den Zellen 24 Stunden vor dem Virus zugefügt wurde. Eine Inkubation nach Zugabe des FCoV brachte keinen Erfolg (BARLOUGH & SCOTT, 1990). Bisher wurde Adenin-Arabinosid nicht in *in-vivo*-Studien getestet.

2.3.5. Ribavirin

Der Wirkungsmechanismus von Ribavirin, 1- β -DRibofuranoyl-1-H-1,2,4-Triazol-3-Carboxamid, ist nicht genau bekannt. Vermutlich hemmt der phosphorylierte Metabolit ein virales Enzym, die Inositmonophosphat-Dehydrogenase, die zur Synthese des Guanosintriphosphats benötigt wird. Dadurch kommt es zur Verarmung des intrazellulären Nukleosid-Pools. Außerdem verhindert das phosphorylierte Ribavirin, dass am Ende der Transkription ein modifiziertes Guanosin-Molekül an die neu gebildete virale mRNA angehängt wird. Dadurch wird die Bildung viraler Proteine gehemmt und somit wirkt Ribavirin virusstatisch (KURZ, 1998).

Als einziges Nukleosidanalogen wurde Ribavirin nicht nur *in vitro*, sondern auch *in vivo* getestet. Ribavirin hat gute antivirale Eigenschaften gegen viele DNA- und RNA-Viren (POVEY, 1978; SMYTH et al., 1994; MIZUTANI et al., 1998). Auch gegenüber FCoV war Ribavirin *in vitro* wirksam (WEISS & OOSTROM-RAM, 1989; BARLOUGH & SCOTT, 1990).

Barlough & Scott (1990) setzten Ribavirin *in vitro* bei felines Crandell-Nierenzellen ein. Die Wirksubstanz wurde 24 Stunden vor, eine Stunde vor, gleichzeitig mit oder eine Stunde nach der Zugabe von FCoV inkubiert. Ribavirin war mit einer Dosis von $150 \mu\text{g/ml}$ zu jedem der vier genannten Zeitpunkte wirksam und reduzierte den zytopathogenen Effekt des FCoV.

Weiss & Oostrom-Ram (1989) testeten die Wirksamkeit von Ribavirin alleine und in Kombination mit humanem Interferon- α gegen das mutierte FCoV auf felines Crandell-Nierenzellen. Ribavirin und humanes Interferon- α gemeinsam hatten einen besseren und daher synergistischen antiviralen Effekt als die Summe der Einzeleffekte.

In einer experimentellen Studie (WEISS et al., 1993) wurde Ribavirin ($16,5 \text{ mg/kg}$ alle 24 Stunden für zehn bis 14 Tage oral, intramuskulär oder intravenös) 50 spezifisch-pathogen-freien Katzenwelpen 18 Stunden nach experimenteller

Infektion mit einem FIP-verursachenden Virus verabreicht. Alle Katzen verstarben. Die Welpen, welche mit Ribavirin behandelt wurden, starben sogar eher und zeigten schwerwiegendere klinische Symptome. Weiss und Mitarbeiter (1993) versuchten die Toxizität von Ribavirin zu senken, indem sie Ribavirin in lecithinhaltige Liposome betteten und in einer niedrigeren Dosierung von 5 mg/kg intravenös injizierten. Allerdings konnte auch damit kein Therapieerfolg erreicht werden.

2.3.6. Amphotericin B

Amphotericin B ist ein Polyen-Antimykotikum, dessen antimykotische Wirkung durch Anlagerung an das Ergosterin in den Zellmembranen von Pilzen entsteht. Durch die Anlagerung wird der Efflux von Elektrolyten und anderen zyttoplasmatischen Stoffen erhöht. Somit entstehen fungistatische bis fungizide Effekte (STAHLMAN & LODE, 2005).

Amphotericin B ist zudem gegen einige behüllte Viren wirksam (JORDAN & SEET, 1978; POTTAGE & KESSLER, 1985; SCHAFFNER et al., 1986). Amphotericin B kann die Infektion der Lymphozyten mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) hemmen (SCHAFFNER et al., 1986; OTAKE et al., 1991; HANSEN et al., 1990, 1992; SELVAM et al., 1993). Amphotericin B bindet an die Sterole der Membran und interagiert so mit der cholesterinreichen Hülle des HIV und der Zielzellmembran (SCHAFFNER et al., 1986; ALOIA et al., 1993). Da auch das FCoV ein behülltes Virus ist, ist auch hier der antivirale Effekt vermutlich dem oben genannten Mechanismus zuzuschreiben.

Amphotericin B wurde in einer *in-vitro*-Studie von Barlough und Scott (1990) auf seine Wirkung gegen FCoV getestet. Amphotericin B wurde feline Crandell-Nierenzellen 24 Stunden vor, eine Stunde vor, gleichzeitig mit oder eine Stunde nach der Zugabe von FCoV zugesetzt. Amphotericin B hatte einen statistisch signifikanten antiviralen Effekt. In den Dosierungen 1 µg/ml, 5 µg/ml und 7,5 µg/ml wurde das Wachstum des FCoV gehemmt, wenn die Wirksubstanz eine Stunde vor, gleichzeitig mit oder eine Stunde nach dem FCoV den Zellen zugegeben wurde. In der Dosierung 10 µg/ml war die Substanz sogar wirksam, wenn sie 24 Stunden vor dem FCoV der Platte zugesetzt wurde (BARLOUGH & SCOTT, 1990). Eine *in-vivo*-Studie mit Amphotericin B existiert nicht.

2.3.7. Hygromycin B

Hygromycin B ist ein Aminoglykosidantibiotikum und hemmt die bakterielle Translation durch Interaktion mit der 16s-ribosomalen RNA (rRNA). Das Antibiotikum hemmt das Splicen spezieller Introns und bei der Translation die Translokation der wachsenden Peptidkette (MOAZED & NOLLER, 1987). Dies führt zu Lesefehlern und Kettenabbrüchen. Hygromycin B ist *in vitro* und auch *in vivo* gegen murine Coronaviren wirksam. *In vivo* waren sogar bereits niedrigere Dosierungen wirksam als in der Zellkultur (MACINTYRE et al., 1991). Dieser Unterschied ist eine Folge der selektiven Akkumulation von Aminoglykosiden in einigen Organen (TULKENS & TROUET, 1974, 1978; BUCHANAN et al., 1982). Hygromycin B reduziert zudem die virale RNA-Produktion, vermutlich durch spezifische Hemmung der viralen RNA-Polymerasen oder durch Hemmung der Transkription und Translation (MACINTYRE et al., 1991).

Hygromycin B wurde von Barlough & Shacklett 1994 in einem *in-vitro*-Versuch verwendet und war sehr wirksam gegen FCoV. Das FCoV wurde den feline Crandell-Nierenzellen eine Stunde nach, gleichzeitig mit oder eine Stunde vor der Zugabe der Wirksubstanz zugesetzt. Hygromycin B war bei der Zugabe zu allen drei Zeitpunkten effektiv. *In vivo* wurde Hygromycin B nicht eingesetzt.

2.3.8. Actinomycin D

Actinomycin D gehört zu den Actinomycinen. Es bindet an die DNA und wirkt dadurch zytostatisch (CHABNER et al., 2001). Actinomycin D ist ein Stoffwechselprodukt (Phenoxazon-Farbstoff) verschiedener *Streptomyces*-Stämme mit zytostatischen, radiomimetischen und bakterio-statischen Eigenschaften. Actinomycin D hemmt spezifisch die DNA-abhängige RNA-Synthese (Transkription) durch Interkalation zwischen den Basenpaaren der DNA und durch Bildung von Wasserstoff-Brücken zum Guanosin. Infolgedessen wird die Verlängerung der RNA inhibiert. In niedrigen Dosierungen wird dabei die rRNA-Synthese spezifisch gehemmt, in hohen Dosierungen wird die Synthese der gesamten RNA unterdrückt. Actinomycin D kann auch Apoptose auslösen (MARTIN et al., 1990). Außerdem bindet es an ss-DNA (RILL & HECKER, 1996) und hemmt einige bakterielle Serinproteasen kompetitiv (BETZEL et al., 1993).

Actinomycin D wurde 1992 von Lewis und Mitarbeitern *in vitro* untersucht. Feline Embryonalzellen wurden mit mutierten oder nicht-mutierten FCoV

inkubiert. Eine Stunde nach Inkubationsbeginn wurde Actinomycin D den Zellen zugefügt (spätestens sechs Stunden nach Inokulation des Virus). Nach weitem sechs Stunden wurde die RNA der Zellen isoliert. Actinomycin D hemmte die Replikation des nicht-mutierten FCoV; es konnte keine FCoV-RNA mehr nachgewiesen werden. Auf das Wachstum des mutierten FCoV hatte Actinomycin D allerdings keinen Einfluss. Die Frage, woher dieser Unterschied hervorgerufen wurde, blieb unbeantwortet. Es wurde diskutiert, ob sich das mutierte und das nicht-mutierte Virus fundamental in den Anforderungen unterscheiden (LEWIS et al., 1992).

2.3.9. Dipyridamol

Dipyridamol hat neben antiviralen (TONEW et al., 1977) auch antithrombotische und vasodilatorische Eigenschaften (BERNE et al., 1983). Die Adenosinaufnahme und/oder die zyklische Nukleotidphosphodiesterase werden gehemmt (SHI & YOUNG, 1986; WOFFENDIN & PLAGEMANN, 1987), und Dipyridamol interferiert durch den Anstieg des cAMP mit der Plättchenfunktion. Die antiviralen Eigenschaften ergeben sich durch eine Induktion der Interferonsynthese (GALABOV & MASTIKOVA, 1982, 1983, 1984).

Dipyridamol wurde von Barlough & Shacklett 1994 in einem *in-vitro*-Versuch verwendet und war in der Reduktion des zytopathogenen Effektes sehr effektiv. FCoV wurde den felines Crandell-Nierenzellen eine Stunde nach, gleichzeitig mit oder eine Stunde vor der Zugabe der Wirksubstanz beigefügt. Dipyridamol war in allen drei Fällen wirksam. Allerdings hatte es nur einen sehr niedrigen Selektivitätsindex und somit nur einen sehr engen Sicherheitsbereich (BARLOUGH & SHACKLETT, 1994). Es wurden keine *in-vivo*-Studien durchgeführt.

2.3.10 Fusidinsäure

Fusidinsäure ist ein Steroidantibiotikum, das bakteriostatisch wirkt und die Eiweißsynthese in einem späten Stadium am Ribosom (Translokation) hemmt. Fusidinsäure wird aus *Fusidium coccineum* gewonnen und ist der einzige therapeutisch genutzte Vertreter aus der Gruppe der Steroidantibiotika (STAHLMAN & LODE, 2005). Die genaue antivirale Wirkung ist noch nicht bekannt, jedoch wird vermutet, dass sie durch eine Hemmung der nicht spezifischen Proteinsynthese bedingt ist (MAEHLEN & DEGRE, 1989).

Fusidinsäure wurde in einem *in-vitro*-Versuch eingesetzt und zeigte eine geringgradige Wirkung gegen FCoV. Diese war unabhängig davon, ob die Fusidinsäure eine Stunde vor, gleichzeitig mit oder eine Stunde nach dem Virus den feline Crandell-Nierenzellen zugesetzt wurde (BARLOUGH & SHACKLETT, 1994). *In vivo* wurde Fusidinsäure nicht getestet.

III. Kapitel 1**Effect of Feline Interferon-Omega on the Survival Time and Quality of Life of Cats with Feline Infectious Peritonitis****Susanne Ritz**

Department of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich,
Veterinaerstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Herman Egberink, Prof., Dr. med. vet.

Department of Infectious Diseases and Immunology, Division of Virology,
Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, The Netherlands (Egberink).

Katrin Hartmann, Prof., Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil. Dipl. ECVIM-CA

Department of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich,
Veterinaerstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Journal of Veterinary Internal Medicine (J Vet Intern Med. 2007;21:1193–1197)

Effect of Feline Interferon-Omega on the Survival Time and Quality of Life of Cats with Feline Infectious Peritonitis

Susanne Ritz, Herman Egberink, Katrin Hartmann

Abstract:

Background: There is no therapy with proven efficacy to treat cats with feline infectious peritonitis (FIP).

Hypothesis: Feline interferon-omega (FeIFN- ω) prolongs survival time and increases quality of life in cats with FIP.

Animals: Thirty-seven privately owned cats were subjects of this study.

Methods: The study was performed as a placebo-controlled double-blind trial. Feline infectious peritonitis was confirmed by histology or immunostaining of feline coronavirus (FCoV) antigen in effusion or tissue macrophages or both. The cats were randomly selected for treatment with either FeIFN- ω or a placebo. All cats received adjunctive treatment with glucocorticoids and antibiotics and passive immunization with Feliserin.

Results: There was no statistically significant difference in the survival time of cats treated with FeIFN- ω versus placebo or in any other variable evaluated (with the exception of the lymphocyte count). The cats survived between 3 and 200 days (median, 9 days). There was only 1 long-term survivor (.3 months), and the cat was in the FeIFN- ω group.

Conclusion and Clinical Relevance: No effect of FeIFN- ω on survival time or quality of life could be demonstrated in this study.

Key words: Feline coronavirus (FCoV); Glucocorticoids; Therapy; Treatment.

Feline infectious peritonitis (FIP) is a common disease of cats that occurs worldwide.¹ It is an immune-mediated disease that is triggered by infection with a feline coronavirus (FCoV).² FCoV exists in 2 serotypes (serotype I and II),³ which differ in growing behavior and cell cytotoxicity in vitro but not in their potential to cause FIP.⁴ FIP is a deadly disease, and there are no confirmed reports of cats that have recovered from it. Although anecdotal reports state that some cats might survive 2–5 weeks after onset of clinical signs,⁵ the duration of survival is poorly documented.

Several studies of treatment of cats with FIP have been published. However, only a few had more than 12 cats per group, most studies did not include control groups, and FIP was not reliably confirmed. Recently 12 cats suspected of having FIP were treated with 10^6 U/kg feline interferon-omega (FeIFN- ω) every other day until remission, followed by weekly injections. Four of the 12 cats lived longer than 2 years. No control group was included in the study. The aim of this study was to evaluate the efficacy of FeIFN- ω in cats with a confirmed diagnosis of FIP in a placebo-controlled double-blind trial.

Material and Methods

Cats Included

The study was designed as a randomized double-blind study including 37 cats. Inclusion criterion to enter the study was the definitive diagnosis of FIP. All cats were presented to the Clinic of Small Animal Internal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich, Germany. Cats were included in the study from August 2004 to April 2006. An informed consent of participation signed by the owners was obtained for all cats. This study fulfilled the general German guidelines for prospective studies with owners' consents. These cats were consecutive cases with confirmed FIP that had owners willing to participate in the study.

Effusion was present in 36 of the 37 cats (97%). The diagnosis in these cats was confirmed by detection of FCoV antigen in macrophages in the effusion.⁶ Biopsies of the liver, mesenteric lymph nodes, kidney, spleen, and omentum had typical histologic signs of FIP and positive immunohistochemical staining of FCoV antigen in macrophages in the remaining cat.⁷ Only cats that were feline leukemia virus–(FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV)–negative on Speed DUO FeLV-FIV test^a were included. Cats were excluded if they survived fewer than 72 hours after treatment initiation.

Study Design

The study was performed as a placebo-controlled, double-blind study. A follow-up period of 1 year was planned. Cats were randomly assigned to 1 of 2 study groups with a table of random numbers. FeIFN- ω^b dosage was based on a previous study.⁸ Cats of the interferon group (21 cats) received 10^6 U/kg (0.1 mL/kg) FeIFN- ω subcutaneously every 24 hours for 8 days. After day 8, cats received 10^6 U/kg FeIFN- ω once a week for a total of 1 year or until euthanasia. Cats of the placebo group (16 cats) received 0.1 mL/kg physiologic saline as a placebo at the same schedule. Both substances were coded and could not be distinguished either by the clinicians or technicians treating the cats in the teaching hospital or by the owners. The code was broken after all cats had been treated and all results had been obtained.

All cats were treated with glucocorticoids. In case of effusion, 1 mg/kg dexamethasone^c was administered intraperitoneally or intrathoracically every 24 hours as long as effusion was present but no longer than 7 days. After effusion vanished or at day 8, 2 mg/kg prednisolone^{d,e} was administered PO every 24 hours. Cats without effusion received 2 mg/kg prednisolone every 24 hours from the very beginning. Additional treatment of all cats included amoxicillin/clavulanic acid^f (12.5 mg/kg IV every 12 hours for 8 days), dalteparin-natrium^g (75 IU/kg subcutaneously every 12 hours for 5 days, then gradually tapered during next 2 days), and a product (Feliserin) containing antibodies^h against feline parvovirus (FPV), feline herpesvirus (FHV), and feline calicivirus (FCV) (4 mL subcutaneously once). These immunoglobulins were given because many cats were not properly vaccinated and because of their increased risk of acquiring an infectious disease due to immune suppression (use of high-dose glucocorticoids) and their higher risk of acquiring secondary infections during the hospitalization phase. Antibiotics were administered to minimize the risk of bacterial infection because paracentesis was performed daily. Cats additionally received nutrition management and fluid therapy, as needed.

Examination Schedule

All cats were hospitalized during the first 8 days after treatment initiation. During hospitalization, physical and ultrasound examinations were performed daily. Depending on their health status, cats were returned to their owners after day 8. The owners were asked to judge their cats every day and to fill in a provided diary recording temperature, respiratory rate, weight, length of sleeping time, eating, playing, and grooming behaviour, as well as any problem noticed by the owners. Follow-up examinations in the teaching hospital were scheduled on days 7, 14, 30, 90, 180, and 360, including physical examination and ultrasound to detect the presence of effusion.

The general condition was characterized by the Karnofsky's score. The index enables judgment of quality of life and well-being in cats by means of a score from 100% (absolutely healthy and happy) to 0% (dead).⁹ A CBC and a small animal biochemistry profile were performed on day 0 (day of starting treatment) as well as on days 7, 14, 30, 90, 180, and 360.

Data Analysis

The cats were assigned to 4 groups according to their survival time. Cats were defined as “very short-term survivors,” living <7 days; “short-term survivors,” living ≥ 7 but <21 days; “medium-term survivors,” living ≥ 21 days but <3 months; and “long-term survivors,” living ≥ 3 months (Table 1). Statistical analysis was performed with SPSS, Version 13.0.0.¹ Variables compared between both groups included Karnofsky’s score, erythrocytes, hematocrit, platelets, hemoglobin, leukocytes, monocytes, lymphocytes, banded neutrophils, mature neutrophils, eosinophils, basophils, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, bilirubin, protein, albumin, urea, creatinine, glucose, chloride, and phosphorus. A difference in the survival time between both groups was evaluated with a log-rank test. Differences between the 2 groups at day 0 (to rule out a bias between groups), day 7, and day 14 were investigated with a Student’s t-test or a Mann-Whitney U-test. The t-test was used for normally distributed data; the Mann-Whitney U-test was used for all other parameters. P values of ≤ 0.05 were considered significant. A Bonferroni correction was performed to rule out multiple test interference. A 5% significance level was assumed for all variables, and thus, 0.05 was divided through the number of tests performed (44). Therefore, a final $P \leq 0.002$ for each variable was considered significant.

Results

Thirty-two cats (87%) were European Shorthair cats, 3 (8%) were British Shorthair cats, and 2 (5%) were Persian cats. Age ranged from 8 weeks to 7 years (mean, 1 year; median, 0.5 years). Twenty (54%) cats were younger than 6 months; 34 (92%) cats were younger than 24 months. Twenty-six (70%) cats were male (14 neutered), and 11 (30%), female (3 neutered). Of the 36 cats that presented with effusion, 31 (86%) had ascites, 2 (6%) had ascites and scrotal effusion, 2 (6%) had thoracic effusion, and 1 cat (3%) had ascites as well as thoracic effusion. Twenty cats were randomly assigned to the FeIFN- ω group, and 17 cats to the placebo group.

There was no statistically significant difference in any variable on day 0 between cats later treated with FeIFN- ω and those that later received placebo (Table 2). There was a significant difference ($P \leq 0.001$) between the lymphocyte counts (reference interval $1\text{--}4 \times 10^9/\text{L}$) of FeIFN- ω -treated versus cats receiving placebo on day 7. In the FeIFN- ω group, the mean lymphocyte count was $0.5 \pm 0.7 \times 10^9/\text{L}$; in the placebo group, the mean lymphocyte count was $1.7 \pm 2.1 \times 10^9/\text{L}$. There was no statistically significant difference in the Karnofsky's score of both groups on any of the days evaluated (day 0 to day 14) (Fig 1). No statistical evaluation was performed after day 14 because only 5 cats remained in the study. Cats survived between 3 and 200 days (median, 9 days). The median survival time of cats belonging to the FeIFN- ω group was 9 days. Median survival time of the placebo group was 8 days. The difference in survival time between both groups was not significant (log-rank test, $P = 0.6290$) (Fig 2). Thirty-two of 37 (87%) of cats survived fewer than 4 weeks. Cats were classified in 4 groups according to their survival time (Table 1). Seven of the 37 cats improved in their general condition during treatment (2 cats receiving FeIFN- ω , 5 cats receiving placebo). Five cats (the long-term survivor and 4 medium-term survivors) developed a secondary infection (upper respiratory tract disease, panleukopenia, or bacterial cystitis) during treatment (after 9, 25, 51, and 180 days, respectively), after which they deteriorated rapidly and died or had to be euthanized after 22, 26, 53, and 200 days, respectively. The effusion resolved in 6 cats during treatment (3 cats receiving FeIFN- ω , 3 cats receiving placebo). Of these 6 cats, the long-term survivor, 1 medium-term survivor, and 1 very short-term survivor received FeIFN- ω . The other 3 cats in which the effusion resolved received placebo (3

medium-term survivors). Effusion relapsed in all 6 cats a few days before they were euthanized.

Discussion

Nearly all cats (36/37, 97%) in this study presented with effusion. In other studies, between 60 and 84% of the cats with FIP had effusions.^{6,10,11} It is far more difficult to diagnose FIP if no effusion is present. More invasive techniques (biopsies in laparoscopy or laparotomy) are required to confirm FIP in such cases. Therefore, it is likely that the proportion of cats with effusive FIP might be over-represented in the present study because only cats with confirmed diagnosis were enrolled.

There are only a few reports on survival times of cats with FIP, most of them being only anecdotal reports without clearly defining survival time after definitive diagnosis of FIP.^{5,12} Thus, a comparison of the survival time in the present study with published data is difficult. There was no significant difference in the survival time or the Karnofsky's scores of cats treated with FeIFN- ω versus cats treated with placebo. A difference between groups was found only in that cats treated with FeIFN- ω had a significantly lower lymphocyte count. The most likely explanation is a direct effect of the FeIFN- ω on the lymphocyte count.

The reasons for the lack of efficacy of FeIFN- ω compared with placebo are uncertain. The FeIFN- ω might not reach tissue concentrations sufficient to exhibit an antiviral effect. FeIFN- ω could not be found in the brain, and only traces could be detected in muscle tissue.¹³ Thus, FeIFN- ω might not have reached the necessary concentration in all tissues to affect FCoV replication in the cats of the present study. In addition, FeIFN- ω has a half-life of 31 ± 5 minutes, and treatment intervals in the present study might have been too long. However, its action is much longer than its half-life because FeIFN- ω activates the cellular enzyme 2',5'-oligoadenylate synthetase, which stays active for more than 3 days after induction. This enzyme is mainly responsible for the antiviral action.¹³

Alternatively, treatment might have been initiated too late. If immune-mediated processes in FIP become autonomous and proceed independently of the presence of the virus, a reduction of the virus load through FeIFN- ω might not have any appreciable effect. Signs of FIP become apparent 1–2 weeks after experimental inoculation of mutated FCoV.¹⁴ Ideally, therapy should start at the time of the mutation, before the mutated virus replicates and invades different tissues. The time point of mutation, however, cannot be detected because mutation precedes clinical signs, and a diagnosis is not possible until severe immune-mediated reactions are present.

Previously 4 of 12 cats treated with FeIFN- ω survived longer than 2 years.⁸ However, in this current study the longest survival time was 200 days in 1 single cat. There are 3 potential reasons why the results of the present study are different from those in the study of Ishida et al (2004).⁸ The first reason for the discrepancy could be the predominance of different serotypes of FCoV (serotype I versus serotype II).³ In Japan, 30% of cats having FIP are infected with serotype II,¹⁵ whereas in Europe, only 14% harbor serotype II.¹⁶ The prognosis might be better in cats infected with serotype II.

A second possible reason could be the additional drugs used in the study. Cats received an immunosuppressive dose of glucocorticoids (2 mg/kg) in the present study, which seemed to promote secondary infections in 5 cats. These cats had improved, and other infections preceded the recurrence of the signs of FIP. Potentially, a slow tapering of the glucocorticoids might be better in cats living longer than 3 weeks to reduce the risk of secondary infections. In the present study, cats received amoxicillin/clavulanic acid and passive immunization in addition. Amoxicillin/clavulanic acid was chosen because of its broad antimicrobial spectrum and because of its few adverse effects, especially in young cats. However, amoxicillin/clavulanic acid is reported to inhibit the interferon-gamma (interferon- γ) activity in human lung epithelia cell lines in vitro,¹⁷ but no effect could be detected in an in vivo study in humans.¹⁸ Thus, it might have suppressed endogenous interferon- γ in the cats, which is reported to play an important role in the battle against the virus.¹⁹ Potentially, it also might have decreased the effect of the FeIFN- ω . The immune serum used as adjunctive therapy reduces the risk for virus infections.²⁰ No adverse effects of the immune serum are known, and thus, it is unlikely that its application had influence on the outcome of the study.

The third reason explaining the different results could be the fact that the cats in the study of Ishida et al (2004)⁸ had other diseases and not FIP. FIP was not confirmed in any of the 4 cats living at least 2 years in their study.

There are a few studies that used human interferon-alpha (interferon- α) to treat cats with FIP. In vitro, the antiviral efficacy of human interferon- α against a FIP-causing FCoV strain was demonstrated.²¹ Bölskei and Bilkei (1995)²² treated 29 cats suspected of having FIP with different drugs (in 5 groups), and 1 group received human interferon- α (6 x 10⁵ U/cat 5 days a week for 3 weeks), but in this study, FIP was not confirmed but only suspected. Weiss et al (1990)¹⁴ did a study

in 74 specific pathogen-free cats (52 treated, 22 controls) in which FIP was induced experimentally.¹⁴ Neither the prophylactic nor the therapeutic administration of high doses of interferon- α (10^4 U/kg or 10^6 U/kg) or feline interferon-beta (10^3 U/kg) significantly reduced mortality in treated versus untreated cats. However, in cats treated with 10^6 U/kg interferon- α , the survival time was significantly increased (from 5 days in untreated cats to 14 days in treated cats) when treatment was started before virus inoculation. The major difference between the study of Weiss et al (1990)¹⁴ and the present study is the time point of treatment initiation. Weiss et al (1990)¹⁴ started the human interferon- α treatment before virus was inoculated, whereas the FeIFN- ω treatment in the present study was started after FIP had developed. FeIFN- ω also might be more effective if started earlier, but this is not of relevance in the treatment of cats with FIP in the field because a diagnosis needs to be obtained before treatment is started.

Footnotes

^a Bio Veto Test-Diagnostic Veterinaire, La Seyne-sur-mer, France

^b Virbagen Omega, Virbac SA, Carros, France

^c Hexadreson, Intervet, Unterschleißheim, Germany

^d Prednisolon, 2 mg, GALENpharma GmbH, Kiel, Germany

^e Prednisolon, 5 mg, CP-Pharma, Burgdorf, Germany

^f Augmentan, GlaxoSmithKline GmbH & Co KG, Munich, Germany

^g Fragmin, Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe, Germany

^h Feliserin, Impfstoffwerk Dessau-Tornau GmbH, Rodleben, Germany

ⁱ SPSS Inc, Chicago, IL

Table 1. Classification of the cats in 4 groups according to their survival time.

Cats	Very Short-term Survivors (<7 d)	Short-term Survivors (≥ 7 <21 d)	Medium-term Survivors (≥ 21 d <3 mo)	Long-term Survivors (≥ 3 mo)
FeIFN- ω group	8 (8/21)	10 (10/21)	2 (2/21)	1 (1/21)
Placebo group	8 (8/16)	4 (4/16)	4 (4/16)	0 (0/16)
All cats	16 (16/37)	14 (14/37)	6 (6/37)	1 (1/37)

FeIFN- ω , feline interferon- ω .

Table 2. Variables on day 0 and *P* value of all parameters showing or denying a significant difference between the FeIFN- ω and the placebo group on days 7 and 14.

Parameter	Unit	Day 0		Day 7		Day 14	
		FeIFN- ω Group (mean \pm SD)	Placebo Group (mean \pm SD)	FeIFN- ω vs Placebo (<i>P</i> value)	FeIFN- ω vs Placebo (<i>P</i> value)		
Karnofsky		73 \pm 10	76 \pm 12	.443	.393		
Erythrocytes	$\times 10^{12}/L$	7.70 \pm 2.58	6.98 \pm 1.15	.896	.662		
Hematocrit	L/L	0.319 \pm 0.101	0.279 \pm 0.068	.227	.705		
Platelets	$\times 10^9/L$	218.0 \pm 113.9	307.0 \pm 218.4	.120	.519		
Hemoglobin	mM	6.45 \pm 2.04	5.90 \pm 1.10	.663	.317		
Leukocytes	$\times 10^9/L$	18.56 \pm 9.33	16.20 \pm 10.25	.664	.024		
Monocytes	$\times 10^9/L$	0.31 \pm 0.45	0.25 \pm 0.42	.705	.452		
Lymphocytes	$\times 10^9/L$	1.24 \pm 1.70	1.45 \pm 1.23	.001	.143		
Band neutrophils	$\times 10^9/L$	0.94 \pm 1.36	0.53 \pm 1.14	.554	.786		
Mature neutrophils	$\times 10^9/L$	16.0 \pm 8.44	13.35 \pm 9.16	.808	.036		
Eosinophils	$\times 10^9/L$	0.05 \pm 0.12	0.11 \pm 0.30	.393	.714		
Basophils	$\times 10^9/L$	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	.695	1.000		
ALT	U/L	73.3 \pm 74.9	42.4 \pm 22.2	.941	.067		
ALP	U/L	28.0 \pm 24.3	20.0 \pm 18.1	1.000	.297		
Bilirubin	μM	29.3 \pm 32.1	32.3 \pm 40.5	.051	.879		
Protein	g/L	77.1 \pm 16.4	73.5 \pm 19.7	.843	1.000		
Albumin	g/L	22.4 \pm 3.9	23.0 \pm 4.5	.317	1.000		
Urea	mM	6.91 \pm 2.14	6.62 \pm 1.90	.370	.037		
Creatinine	μM	60.2 \pm 23.3	57.8 \pm 25.0	.341	.620		
Glucose	mM	7.19 \pm 2.45	5.76 \pm 1.50	.766	.074		
Chloride	mM	116 \pm 1	116 \pm 8	.175	.629		
Phosphorus	mM	2.01 \pm 0.37	1.90 \pm 0.41	.295	.110		

FeIFN- ω , feline interferon-omega; Karnofsky, Karnofsky's score; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase.

Fig 1. Karnofsky's scores, an indicator of quality of life, of cats treated with feline interferon-omega and of cats treated with placebo from day 0 to day 14. The error bars have a coincidence interval of 95%, and the other bar represents the median.

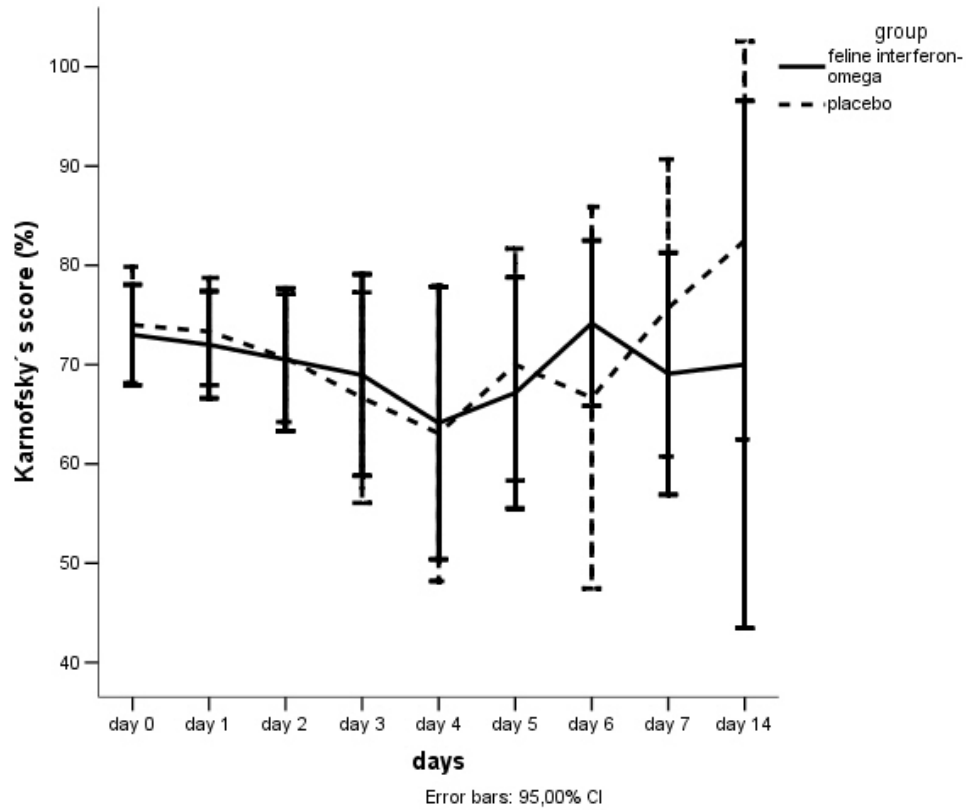
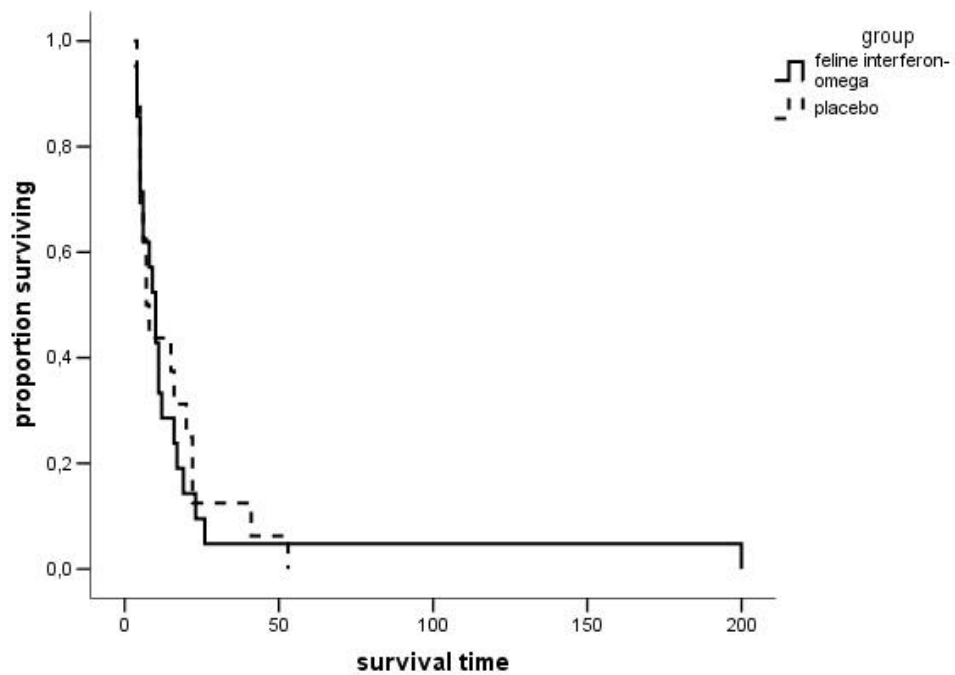


Fig 2. Kaplan-Meier survival curve of cats treated with feline interferon-omega and cats treated with a placebo.



Acknowledgments

We thank Karine de Mari, of Virbac SA, France, for support in this study and the Department of Statistics, Ludwig Maximilian University Munich, Germany, for their help with the statistical evaluation.

References

1. Rohrbach BW, Legendre AM, Baldwin CA, et al. Epidemiology of feline infectious peritonitis among cats examined at veterinary medical teaching hospitals. *J Am Vet Med Assoc* 2001;218:1111–1115.
2. Pedersen NC. Virologic and immunologic aspects of feline infectious peritonitis virus infection. *Adv Exp Med Biol* 1987;218:529–550.
3. Pedersen NC, Black JW, Boyle JF, et al. Pathogenic differences between various feline coronavirus isolates. *Adv Exp Med Biol* 1984;173:365–380.
4. Herrewegh AA, Smeenk I, Horzinek MC, et al. 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;72:4508–4514.
5. Robison RL, Holzworth J, Gilmore CE. Naturally occurring feline infectious peritonitis: Signs and clinical diagnosis. *J Am Vet Med Assoc* 1971;158:981–986.
6. Hartmann K, Binder C, Hirschberger J, et al. Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med* 2003;17:781–790.
7. Tammer R, Evensen O, Lutz H, et al. Immunohistological demonstration of feline infectious peritonitis virus antigen in paraffin-embedded tissues using feline ascites or murine monoclonal antibodies. *Vet Immunol Immunopathol* 1995;49:177–182.
8. Ishida T, Shibanaï A, Tanaka S, et al. Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg* 2004;6:107–109.
9. Hartmann K, Kuffer M. Karnofsky's score modified for cats. *Eur J Med Res* 1998;3:95–98.
10. Walter JH, Rudolph R. The frequency and pathogenesis of feline infectious peritonitis (FIP) (in German). *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1989;96:194–196, 201.
11. Lutz H, Hauser B, Horzinek MC. Feline infectious peritonitis (FIP): The present state of knowledge. *J Small Anim Pract* 1986;27:108–116.
12. McReynolds C, Macy D. Feline infectious peritonitis. Part I. Etiology and diagnosis. *Comp Cont Educ Pract Vet* 1997; 19:1007–1016.

13. Ueda Y, Sakurai T, Kasama K, et al. Pharmacokinetic properties of recombinant feline interferon and its stimulatory effect on 2',5'-oligoadenylate synthetase activity in the cat. *J Vet Med Sci* 1993;55:1–6.
14. Weiss RC, Cox NR, Oostrom-Ram T. Effect of interferon or *Propionibacterium acnes* on the course of experimentally induced feline infectious peritonitis in specific-pathogen-free and random-source cats. *Am J Vet Res* 1990;51:726–733.
15. Hohdatsu T, Okada S, Ishizuka Y, et al. The prevalence of types I and II feline coronavirus infections in cats. *J Vet Med Sci* 1992;54:557–562.
16. Benetka V, Kubber-Heiss A, Kolodziejek J, et al. Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 2004;99:31–42.
17. Brooks BM, Hart CA, Coleman JW. Differential effects of β -lactams on human IFN- γ activity. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:1122–1125.
18. Dufour V, Millon L, Faucher J-F, et al. Effects of a short-course of amoxicillin/clavulanic acid on systemic and mucosal immunity in healthy adult humans. *Int Immunopharmacol* 2005; 5:917–928.
19. Kyuwa S, Tagawa Y, Machii K, et al. MHV-induced fatal peritonitis in mice lacking IFN-gamma. *Adv Exp Med Biol* 1998;440:445–450.
20. Bertens AP. Passive and active immunization against feline enteritis and rhinotracheitis in experimental cats (in Dutch). *Tijdschr Diergeneeskd* 1979;104:107–110.
21. Weiss RC, Oostrom-Ram T. Inhibitory effects of Ribavirin alone or combined with human alpha interferon on feline infectious peritonitis virus replication in vitro. *Vet Microbiol* 1989;20:255–265.
22. Bölskei A, Bilkei G. Langzeitstudie über behandelte FIP-verdächtige Katzen. *Tierärztl Umschau* 1995;50:721–728.

IV. Kapitel 2

Prognostic parameters to predict survival time of cats with feline infectious peritonitis

Susanne Ritz

Department of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich,
Veterinaerstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Katrin Hartmann, Prof., Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA

Department of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich,
Veterinaerstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Journal of Feline Medicine and Surgery, zur Veröffentlichung eingereicht.

Prognostic parameters for predict survival time of cats with feline infectious peritonitis

Susanne Ritz, Katrin Hartmann

Abstract:

Feline infectious peritonitis (FIP) is a chronic disease with slow progression and vague clinical signs. There are no studies on the survival time after definitive diagnosis of FIP and it is unknown, whether a correlation exists between clinical signs or laboratory changes and survival time. Aim of this prospective study was to determine survival time after definitive diagnosis of FIP and to evaluate prognostic clinical and laboratory parameters in cats with FIP with regard to survival time. For this purpose, 43 cats with FIP were included. The median survival time after diagnosis of FIP was 8 days (mean 16 days). Karnofsky's score, number of thrombocytes and lymphocytes, serum concentration of bilirubin, and the amount of effusion significantly correlated with survival time. Low Karnofsky's score, low thrombocyte count, low lymphocyte count, high bilirubin concentration, and a high amount of effusion indicate a poor prognosis.

Introduction:

Feline infectious peritonitis (FIP) is a common and fatal disease in cats (Rohrbach et al., 2001). Cats become infected with the non-mutated feline coronavirus (FCoV) which causes either asymptomatic infection or diarrhea (Pedersen et al., 1981). Within a specific cat, FCoV, however, sometimes mutates and causes the sporadic disease FIP. The mutation causing FIP occurs in the genes 3C and 7B (Herrewegh et al., 1995) and enables the virus to replicate in macrophages (Egberink et al., 1995; Herrewegh et al., 1995; Richter et al., 1996; Gunn-Moore et al., 1998; Kipar et al., 1999) at a high rate (Kipar et al., 2006). As a consequence, an immune-mediated disease develops.

Vasculitis can cause multiple organs to fail by compromising their damage to the blood supply. Clinical signs are very variable including effusion in visceral cavities, ocular changes, neurological signs, chronic weight loss, fever of unknown origin resistant to antibiotic treatment or recurrent in nature. Laboratory changes include increase or decrease of total white blood cell counts with lymphopenia and/or neutrophilia, anemia, thrombocytopenia, increase in total serum protein and γ -globulin concentration, decrease in albumin with a decrease of the albumin to globulin ratio, high liver enzyme activities, high bilirubin, urea, and creatinine concentrations (Hartmann, 2005).

There are no studies on survival time of cats with confirmed diagnosis of FIP. Only anecdotal reports indicate that some cats might survive 2 to 5 weeks after the owner noticed that the cat was ill (Robison et al., 1971). Some reports describe a longer survival time, but FIP was not confirmed in any of these cases (Madewell et al., 1978; Watari et al., 1998; Ishida et al., 2004). It is also unknown, whether there is a correlation between survival time and laboratory parameters or clinical signs. Therefore, the aim of this prospective study was to evaluate the survival time after confirmed diagnosis of FIP and to evaluate clinical and laboratory parameters with regard to their prognostic value.

Material and Methods:

Patients enrolled

In this study, 43 cats were included that were presented to the Clinic of Small Animal Internal Medicine of the Ludwig Maximilian University Munich, Germany. Inclusion criterion to enter the study was the confirmed diagnosis of FIP. FIP was confirmed by immunostaining of FCoV antigen in macrophages in cats with effusion (Hartmann et al., 2003) or through biopsies of liver, spleen, omentum, lymph nodes, and kidney in cats without effusion. The biopsies had to show typical histological signs of FIP (Poland et al., 1996), and/or immunohistochemical staining of FCoV antigen in macrophages (Tammer et al., 1995) had to be positive.

Physical and neurological examinations, complete blood counts (CBC) (hematocrit, hemoglobin, number of erythrocytes, thrombocytes, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, number of leukocytes, monocytes, lymphocytes, banded neutrophils, segmented neutrophils, eosinophils, basophils), and small animal profiles (activity of alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, concentration of bilirubin, urea, creatinine, total protein, albumin, glucose) were performed at the day of the definitive diagnosis. In all cats, a FeLV and FIV test were performed using the Speed[®] DUO FeLV-FIV test (Bio Veto Test Diagnostique Veterinaire, La Seyne sur-mer, France). On each cat, an abdominal and thoracical ultrasound examination was done to demonstrate presence of effusion. The general condition of the cats was classified by Karnofsky's score (Hartmann & Kuffer, 1998). This index allows judgment of quality of life and well-being in cats using a scoring system from 100 % (absolutely healthy) to 0 % (dead). Eating, sleeping, grooming, and playing behaviour are taken into consideration by the Karnofsky's score.

All cats were hospitalized during the first 8 days after diagnosis. All cats received treatment consisting of glucocorticoids, either 1 mg/kg/24 h dexamethasone (Hexadreson[®]; Intervet) intraperitoneally or intrathoracically in case of effusion after paracentesis for a maximum of 8 days, and prednisolone (Prednisolon[®] 2 mg; Galenpharma GmbH or Prednisolon[®] 5 mg; CP-Pharma) 2 mg/kg/q 24 h orally afterwards or from the beginning, if no effusion was present. Cats also received additional treatment if needed including fluid therapy, heparin, feline interferon- ω , passive immunization if not fully vaccinated (Feliserin[®] containing

antibodies against feline parvovirus, feline herpesvirus, and feline calicivirus), and nutrition management (if needed).

Of the 43 cats enrolled in the study, 88 % (38/43) were European shorthair cats, 7 % (3/43) were British shorthair cats, and 5 % (2/43) were Persian cats. Seventy percent (30/43) were male of which 50 % (15/30) were neutered; 30 % (13/43) were female of which 69 % (9/13) were neutered. Age varied between 8 weeks and 9 years (mean 15 months, median 6 months). Fifty-one percent (22/43) were younger than 6 months, 21 % (9/43) were younger than 12 months, 16 % (7/43) were younger than 24 months, and only 12 % (5/43) were older than 24 months.

Statistical evaluation

Statistical analysis was performed using SPSS version 13.0.0. (SPSS Inc., Chicago, USA). P-values of < 0.05 were considered significant. Cox regression test (backward stepwise) was performed to evaluate the influence of different parameters on survival time. A Hazard rate > 1 predicts a higher probability of surviving, if the corresponding parameter increases. Influence of sex and breed was analyzed with a t-test. ROC curves were calculated to compare the validity of prognostic parameters. The optimum cut-off value for the parameters with significant influence was determined using a differential positive rate (DPR) curve (DPR=sensitivity-[1-specificity]) (Jensen & Poulsen, 1992). Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value to predict survival time were determined for the optimum cut-off points of all parameters with significant influence.

Results:

Nearly all (95 %; 41/43) cats were presented with effusion on the day of definitive diagnosis. Of the cats with effusion, 85 % (35/41) had ascites only, 5 % (2/41) ascites and scrotal effusion, 5 % (2/41) thoracic effusion and ascites, and 5 % (2/41) only thoracic effusion. On the day of diagnosis, 40 % (17/43) of the cats had pale mucous membranes, 17 % (7/43) had icteric mucous membranes. Thirty-five % (15/43) showed polypnea ($> 44/\text{min}$), 30 % (12/43) had fever ($> 39.5^{\circ}\text{C}$), and 58 % (25/43) of the cats had anorexia or decreased appetite. Although not present on the day of presentation, 9 % (4/43) of the cats developed uveitis during the follow-up period. Twenty-one % (9/43) of the cats showed neurological signs on the day of diagnosis, and 4 additional cats (30 %) developed neurological signs during the next days. Fourteen % (6/43) of the cats had enlarged lymph nodes on the day of diagnosis, one cat developed enlarged lymph nodes during the follow-up period. One of the 43 cats (2 %) was FeLV-positive.

Survival time of cats after the day of definitive diagnosis ranged from 1 to 200 days. The median survival time was 15 days (mean 8 days). Forty-nine % (21/43) of the cats were classified as short term survivors (≤ 7 days), 35 % (15/43) as medium term survivors (7 and 21 days), and 17 % (7/43) as long term survivors (≥ 21 days) (Table 1).

Survival time did not correlate with age, breed, sex, or neutering. It did not correlate with the size of lymph nodes, colour of mucous membranes, presence of uveitis or neurological symptoms, presence of anorexia, temperature, or respiratory rate. The only clinical parameters correlating with survival time were the amount of effusion at presentation and the Karnofsky's score. Of all laboratory parameters investigated, only the thrombocyte count, lymphocyte count, and bilirubin concentration were correlated with survival time (Figures 1 to 5).

The best prognostic parameter determined by ROC curves was the Karnofsky's score, followed by the amount of effusion, lymphocyte count, bilirubin concentration, and thrombocyte count. The optimum cut-off value for the Karnofsky's score was determined as 90 %. The positive predictive value (PPV) for survival time of more than 3 weeks in a cat with a Karnofsky's score of at least 90 % was 57 % (Table 2). The negative predictive value (NPV) predicting a survival time of less than 3 weeks if the Karnofsky's score was less than 90 %

was 92 %. If the Karnofsky's score, however, was less than 70 % on the day of presentation, the probability of surviving longer than 3 weeks was 0 %.

The optimum cut-off point, sensitivity, specificity, NPV, and PPV for the other parameters that significantly correlated with survival time are shown in Table 2. The optimum cut-off point of bilirubin was determined to be 1 $\mu\text{mol/l}$. This value is within the reference range; therefore, the end of the reference range (4,74 $\mu\text{mol/l}$) was used as cut-off point. The optimum cut-off point of lymphocytes was determined to be $1 \times 10^9/\text{l}$.

Discussion:

This is the first study evaluating survival time after a confirmed diagnosis of FIP. All cats in this study lived less than 200 days. In one anecdotal report, survival time of 2 to 5 weeks was reported after the owners noticed their cats were ill (Robison et al., 1971). In some other case reports, cats had a survival time up to 2 years, but FIP was never confirmed in these cats (Chang et al., 1995; Watari et al., 1998; Ishida et al., 2004). The extremely short median and mean survival times of 8 and 15 days after diagnosis, respectively, could be influenced by the late time point of diagnosis, when the disease is more advanced. It is likely that therapy comes too late, when the mutated FCoV already has caused immune-mediated reactions leading to effusion and granulomatous changes. These, however, are necessary to definitively confirm the diagnosis. Results of a therapy probably would be better, if one would start at the time point of the mutation or even before. Further reasons for the extremely short survival time in this study could be the fact that all cats were hospitalized for 8 days. This can cause additional stress in the patients, because of the unusual environment, unknown people, and increased infection pressure. The definitive diagnosis of FIP requires invasive examinations, which also add additional stress. This could lead to a more rapid progression of the disease.

The cats were assigned to 2 groups living \leq or $>$ 3 weeks to evaluate sensitivity, specificity, NPV, and PPV of prognostic parameters. The 3-week interval was chosen, because a survival time of 3 weeks is long enough to make a therapy worthy for most of the owners. If not even 3 weeks can be promised, most owners would not invest money and time for intensive supportive therapy.

More than 88 % (38/43) of the participants were younger than 24 months. The age distribution is in agreement with other reports (Robison et al., 1971; Horzinek & Osterhaus, 1979; Kass & Dent, 1995; Rohrbach et al., 2001; Hartmann et al., 2003; Benetka et al., 2004; Pesteanu-Somogyi et al., 2006). Interestingly, the age at time of diagnosis had no influence on the survival time. One would expect a longer survival time in older cats, which was not the case in this study. The likelihood of FIP to develop is higher in young cats (Rohrer et al., 1993; Rohrbach et al., 2001). However, once the disease has developed, progression does not seem to be influenced by age.

Most cats in this study suffering from FIP were male (70 %); this is also similar to other studies (Wolfe & Griesemer, 1971; Potkay et al., 1974; Rohrbach et al.,

2001; Hartmann et al., 2003; Benetka et al., 2004; Pesteanu-Somogyi et al., 2006). It is unclear, why male cats develop FIP more frequently. One reason could be stress of early neutering, which increases the probability of a mutation of FCoV causing FIP (Foley et al., 1997b). Another reason could be negative effect of testosterone on the immune system (Rife et al., 1990; Schuurs & Verheul, 1990). Although male sex seems to predispose cats to develop FIP, sex does not influence progression of disease and survival time.

The number of pedigree cats was low in this study and breed predisposition could not be found. The breed also had no influence on the survival time.

Ninety-five percent (41/43) of the cats were presented with an effusion. In other studies, fewer cats with FIP had effusion (Walter & Rudolph, 1989; Lutz et al., 1986, Hartmann et al., 2003). If no effusion is present, it is far more difficult to diagnose FIP. Because investigation of effusion was part of the diagnostic procedure, it is possible that the number of cats with effusion is disproportionate in this study. The amount of effusion significantly correlated with the survival time. Cats with low amounts of effusion had a longer survival time. Effusion is caused by vasculitis, which occurs due to complement fixation. This leads to the release of vasoactive amines that cause endothelial cell retraction. Complement is released from dying macrophages (Barlough & Stoddard, 1990). It is not amazing, that presence of high amount of effusion correlates with a shorter survival time, as a high amount of effusion is a sign of severe vasculitis indicating an advanced stage of the disease.

The Karnofsky's score obviously is a very good indicator for the well-being and clinical condition of cats. A Karnofsky's score of 90 % was determined as the optimum cut-off point with a high sensitivity (92 %) and a high negative predictive value (91 %). This parameter correlates very well with the progression of FIP.

Fifty-eight percent (25/43) of the cats were presented with lymphopenia. Lymphopenia in cats with FIP can be interpreted as "stress leukogram" that occurs in many severe diseases (Paltrinieri et al., 2002, 2003; Hartmann et al., 2003). The lymphopenia in short term survivors is presumably due to the advanced stage of the disease. Cats with high lymphocytes have a higher probability of surviving longer than 3 weeks. Marked depletion of CD3⁺ lymphocytes and an involution of germinal centers in cats with FIP are more

pronounced in the advanced stages of FIP (Haagmans et al., 1996). This could explain the correlation of the lymphocyte count with survival time.

A high value of bilirubin decreases probability of surviving. Cats with bilirubin > 4.74 $\mu\text{mol/l}$ have a likelihood of 60 % to survive less than 3 weeks. A high amount of bilirubin in blood is an indicator for inflammation, as cytokines affect the degradation of bilirubin. Cytokines can either reduce transporter gene expression or directly inhibit transport protein function in liver cells, so that the bilirubin concentration increases in serum (Zollner & Trauner, 2006). Cytokines affecting the hepatobiliary transport are lipopolysaccharides, interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor- α (Hartmann et al., 2002). All cats with a bilirubin of > 60 $\mu\text{mol/l}$ lived shorter than 3 weeks.

An optimum cut-off value of $175 \times 10^9/\text{l}$ for the thrombocytes was determined. At this cut-off point, the NPV is 100 %. This means, that cats with a thrombocyte count of < $175 \times 10^9/\text{l}$ (reference range 180 – $500 \times 10^9/\text{l}$) live shorter than 3 weeks with a likelihood of 100 %. The immune-mediated vasculitis leads to an activation of the coagulatory system and to disseminated intravascular coagulation (DIC) (Hartmann, 2005). Presumably, the stage of DIC is correlated with a low number of thrombocytes. The activation of the coagulatory system is stronger in more advanced disease. This may be the reason why short term survivors have lower thrombocyte counts than long term survivors.

The results of this study show that the Karnofsky's score is the most important parameter to predict survival time followed by the amount of effusion. Other important parameters are lymphocyte count, bilirubin concentration, and thrombocyte count. These parameters should be considered in the decision whether the owner should be advised to go for a therapy trial or early euthanasia.

Acknowledgments:

We thank Virbac S.A., France, and the Department of Statistics of the Ludwig Maximilian University, Munich, Germany, for the support of this study.

References

- Barlough JE, Stoddard CA (1990) Feline coronaviral infections. In: Greene CE (ed). *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 2nd edition. WB Saunders, Philadelphia. pp 300-312.
- Benetka V, Kübber-Heiss A, Kolodziejek J, Nowotny N, Hofmann-Parisot M, Möstl K (2004) Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology* 99, 31-42.
- Chang W-S, Su W-L, Pang VF, Pan M-J (1995) Treatment of two cases of feline infectious peritonitis. *Memories College Agriculture National Taiwan University*, 480-487.
- Egberink HF, Herrewegh AP, Schuurman NM, van der Linde-Sipman JS, Horzinek MC, de Groot RJ (1995) FIP, easy to diagnose? *The Veterinary Quarterly* 17, 24-25.
- Foley JE, Poland A, Carlson J, Pedersen NC (1997) Risk factors for feline infectious peritonitis among cats in multiple-cat environments with endemic feline enteric coronavirus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 210, 1313-1318.
- Gunn-Moore DA, Gruyffydd-Jones TJ, Harbour DA (1998) Detection of feline coronaviruses by culture and reverse transcriptase-polymerase chain reaction of blood samples from healthy cats and cats with clinical feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology* 62, 193-205.
- Haagmans BL, Egberink HF & Horzinek MC (1996) Apoptosis and T-cell depletion during feline infectious peritonitis. *Journal of Virology* 70, 8977-8983.
- Hartmann G, Cheung AKY, Piquette-Miller M (2002) Inflammatory cytokines, but not bile acids, regulate expression of murine hepatic anion transporters in endotoxemia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 13, 979-995.
- Hartmann K, Kuffer M (1998) Karnofsky's score modified for cats. *European Journal of Medical Research* 3, 95-98.
- Hartmann K, Binder C, Hirschberger J, Cole D, Reinacher M, Schroo S, Frost J, Egberink H, Lutz H, Hermanns W (2003) Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 781-790.

- Hartmann K (2005) Feline infectious peritonitis. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 35, 39-79.
- Herrewegh AA, Vennema H, Horzinek MC, Rottier PJ, de Groot RJ (1995) The molecular genetics of feline coronaviruses: comparative sequence analysis of the ORF7a/7b transcription unit of different biotypes. *Virology* 212, 622-631.
- Horzinek MC, Osterhaus AD (1979) Feline infectious peritonitis: a worldwide serosurvey. *American Journal of Veterinary Research* 40, 1487-1492.
- Ishida T, Shibana A, Tanaka S, Uchida K, Mochizuki M (2004) Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 6, 107-109.
- Jensen AL, Poulsen JS (1992) Evaluation of diagnostic tests using receiver operating characteristic (ROC) curves and the differential positive rate. An example using the total serum bile acid concentration and the alanine aminotransferase activity in the diagnosis of canine hepatobiliary diseases. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A* 39, 656-668.
- Kass P, Dent T (1995) The epidemiology of feline infectious peritonitis in catteries. *Feline Practice* 23, 27-32.
- Kipar A, Bellmann S, Gunn-Moore DA, Leukert W, Kohler K, Menger S, Reinacher M (1999) Histopathological alterations of lymphatic tissues in cats without feline infectious peritonitis after long-term exposure to FIP virus. *Veterinary Microbiology* 69, 131-137.
- Kipar A, Baptiste K, Barth A, Reinacher M (2006) Natural FCoV infection: cats with FIP exhibit significantly higher viral loads than healthy infected cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8, 69-72.
- Lutz H, Hauser B, Horzinek MC (1986) Feline infectious peritonitis (FIP) – the present state of knowledge. *Journal of Small Animal Practice* 27, 108-116.
- Madewell BR, Crow SE, Nickerson TR (1978) Infectious peritonitis in a cat that subsequently developed a myeloproliferative disorder. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 172, 169-172.
- Paltrinieri S, Comazzi S, Spagnolo V, Giordano A (2002) Laboratory changes consistent with feline infectious peritonitis in cats from multicat environments. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 49, 503-510.
- Paltrinieri S, Ponti W, Comazzi S, Giordano A, Poli G (2003) Shifts in circulating lymphocytes subsets in cats with feline infectious peritonitis (FIP):

- pathogenic role and diagnostic relevance. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 96, 141-148.
- Pedersen NC, Boyle JF, Floyd K, Fudge A, Barker J (1981) An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. *American Journal of Veterinary Research* 42, 368-77.
- Pesteanu-Somogyi LD, Radzai C, Pressler BM (2006) Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8, 1-5.
- Poland AM, Vennema H, Foley JE, Pedersen NC (1996) Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats infected with a feline enteric coronavirus. *Journal of Clinical Microbiology* 34, 3180-3184.
- Potkay S, Bacher JD, Pitts TW (1974) Feline infectious peritonitis in a closed breeding colony. *Laboratory Animal Science* 24, 279-289.
- Richter M, Schinkinger MF, Mostl K (1996) Nachweis von Infektionen mit dem feline Coronavirus Typ II im Blut von Katzen mittels reverser Transcriptase Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 83, 263-268.
- Rife SU, Marquez MG, Escalante A, Velich T (1990) The effect of testosterone on the immune response. 1. Mechanism of action on antibody-forming cells. *Immunological Investigations* 19, 259-270.
- Ritz S, Hartmann K, Egberink H (2006) Influence of feline Interferon- ω on the survival time of cats infected with feline infectious peritonitis. Abstract ECVIM 2006, 44.
- Robison RL, Holzworth J, Gilmore CE (1971) Naturally occurring feline infectious peritonitis: signs and clinical diagnosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 158, 981-986.
- Rohrbach BW, Legendre AM, Baldwin CA, Lein DH, Reed WM, Wilson RB (2001) Epidemiology of feline infectious peritonitis among cats examined at veterinary medical teaching hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218, 1111-1115.
- Rohrer C, Suter PF, Lutz H (1993) Die Diagnostik der feline infektiösen Peritonitis (FIP): retrospektive und prospektive Untersuchungen. *Kleintierpraxis* 6, 379-381.

- Schuurs AH, Verheul HA (1990) Effects of gender and sex steroids on the immune response. *Journal of Steroid Biochemistry* 35, 157-172.
- Tammer R, Evensen O, Lutz H & Reinacher M (1995) Immunohistological demonstration of feline infectious peritonitis virus antigen in paraffin-embedded tissues using feline ascites or murine monoclonal antibodies. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 49, 177-182.
- Walter JH, Rudolph R (1989) The frequency and pathogenesis of feline infectious peritonitis (FIP). *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 96, 194-196.
- Watari T, Kaneshima T, Tsujimoto H, Ono K, Hasegawa A (1998) Effect of thromboxane synthetase inhibitor on feline infectious peritonitis in cats. *The Journal of Veterinary Medical Science* 60, 657-659.
- Wolfe LG, Griesemer RA (1971) Feline infectious peritonitis: review of gross and histopathologic lesions. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 158, 987.
- Zollner G, Trauner M (2006) Molecular mechanism of cholestasis. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 156, 380-385.

Table 1. Parameters with statistically significant prognostic values in the Cox regression test (backward stepwise) to predict survival time.

	unit	short term survivor (≤ 7)	medium term survivor (7 – 21)	long term survivor (≥ 21)	p- value	hazard rate
number of cats		21	15	7	--	--
mean Karnofsky's score	%	61.8	75.7	88.3	0.000	0.928
mean amount of effusion	ml	81.0	78.0	30.3	0.070	1.473
mean lymphocytes	$\times 10^9/l$	0.63	1.64	1.98	0.015	0.646
mean bilirubin	$\mu\text{mol/l}$	47.1	13.4	13.9	0.047	1.011
mean thrombocytes	$\times 10^9/l$	144	311	430	0.007	0.096

ml, milliliter.

Table 2. Optimum cut-off points, sensitivity, specificity, positive predictive value (indicating a survival time of > 3 weeks), negative predictive value (indicating a survival time of \leq 3 weeks), and differential positive rate of the parameters correlating significantly with the survival time (7 cats lived > 3 weeks, 36 cats lived \leq 3 weeks; prevalence of living > 3 weeks 16 %).

parameter	unit	OCP	sensitivity	specificity	PPV	NPV	DPR
Karnofsky's score	%	90	0.57	0.92	0.57	0.91	0.49
[bilirubin	$\mu\text{mol/l}$	1.00	1.00	0.06	0.17	1.00	0.06]
bilirubin	$\mu\text{mol/l}$	4,74	0.43	0.18	0.97	0.60	-0.39
lymphocytes	$\times 10^9/\text{l}$	1.00	0.71	0.64	0.27	0.92	0.35
platelets	$\times 10^9/\text{l}$	175	1.00	0.55	0.23	1.00	0.55
amount of effusion	ml	60	0.00	0.69	0.00	0.78	0.30

OCP, optimum cut-off point; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; DPR, differential positive rate; ml, milliliter.

Figure 1. Survival time of cats with different Karnofsky's scores on the day of inclusion. The Karnofsky's score ranged between 10 % and 100 % on the day of inclusion. The bar of the box plot represents the median. The coincidence interval is 95 %.

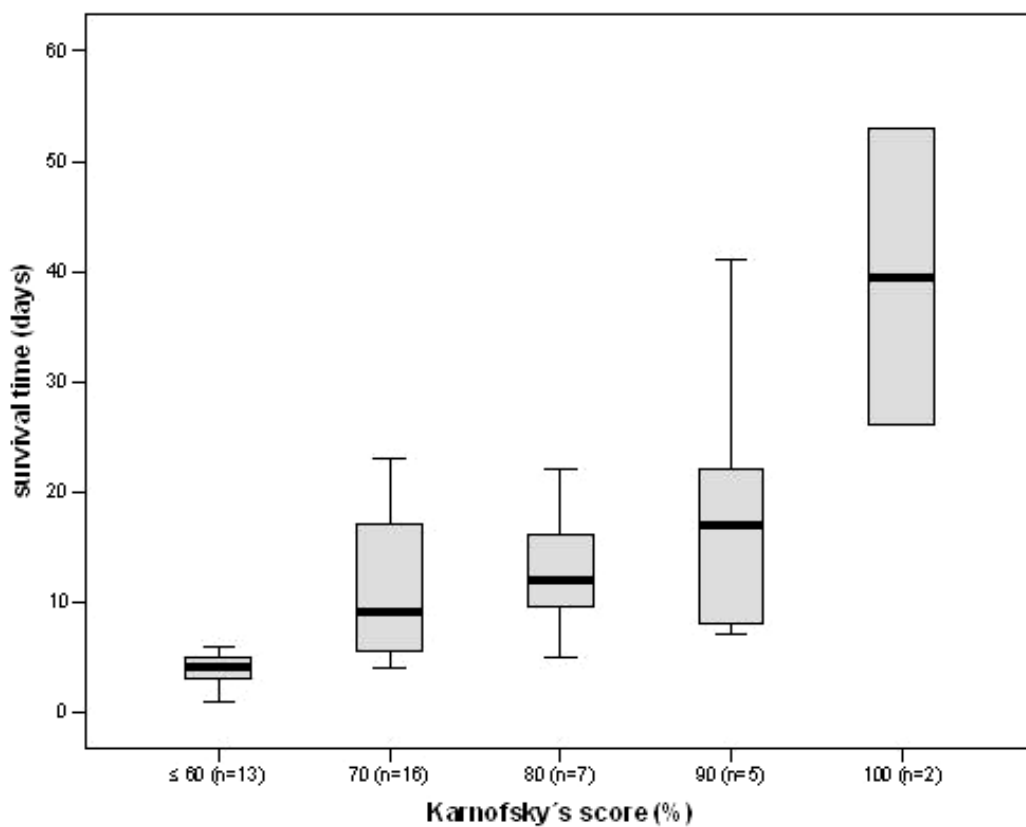


Figure 2. Survival time of cats with different amount of effusion on the day of inclusion. The bar of the box plot represents the median. The coincidence interval is 95 %.

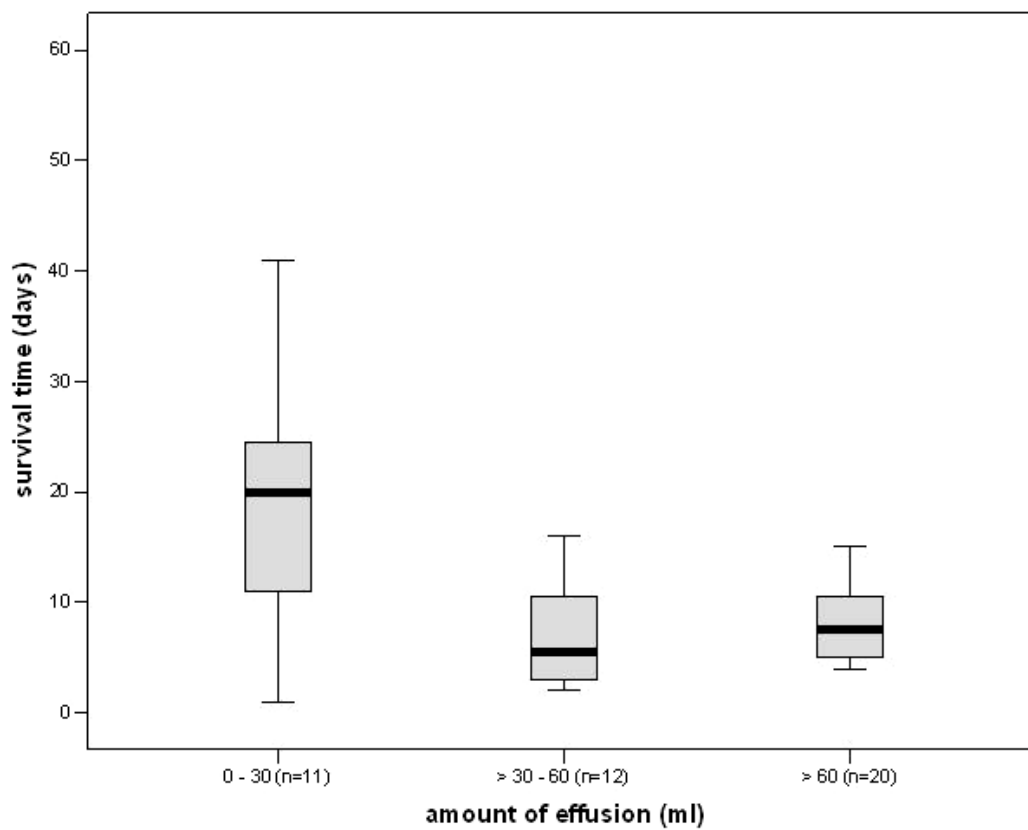


Figure 3. Survival time of cats with different lymphocyte counts. The reference range is between $1-4 \times 10^9/l$. The bar of the box plot represents the median. The coincidence interval is 95 %.

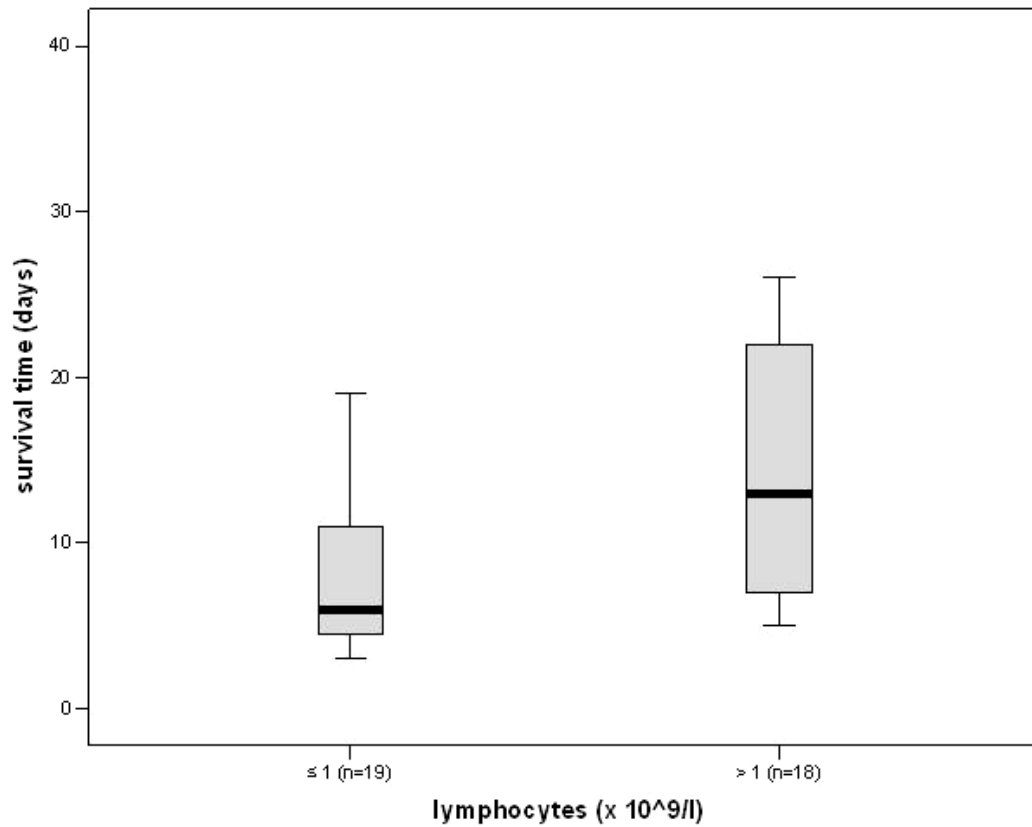


Figure 4. Survival time of cats with different bilirubin concentrations on the day of inclusion. Reference range is between 0 and 4.74 $\mu\text{mol/l}$. The bar of the box plot represents the median. The coincidence interval is 95 %.

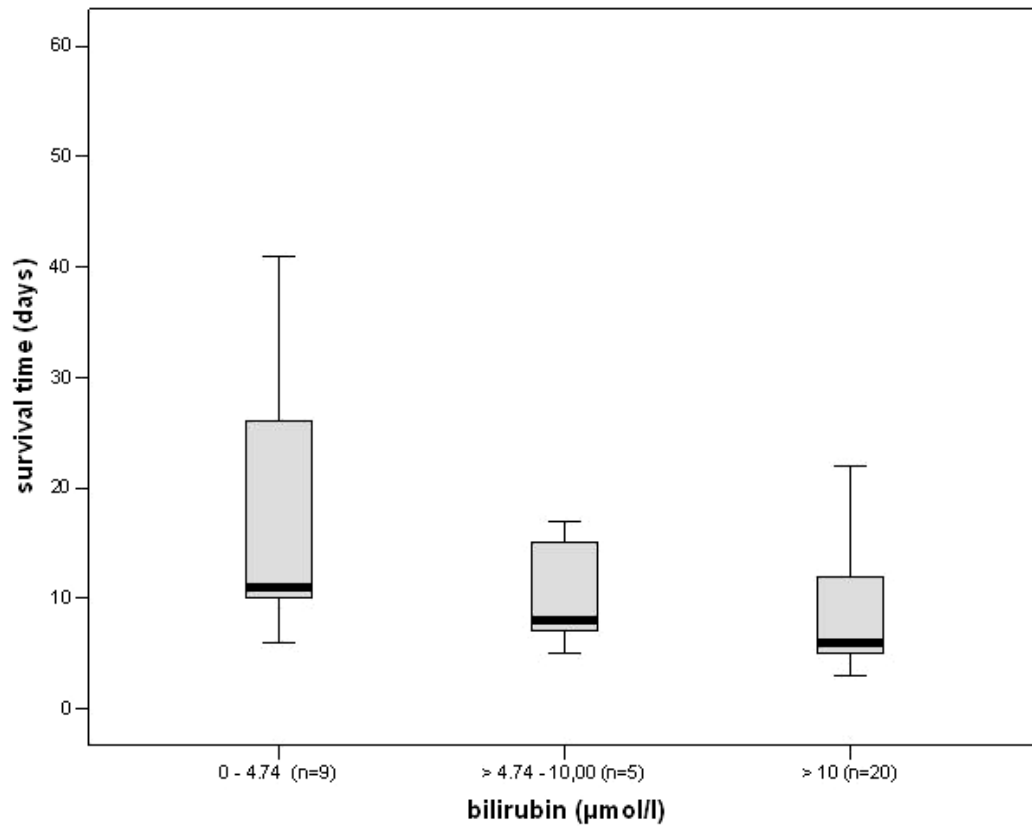
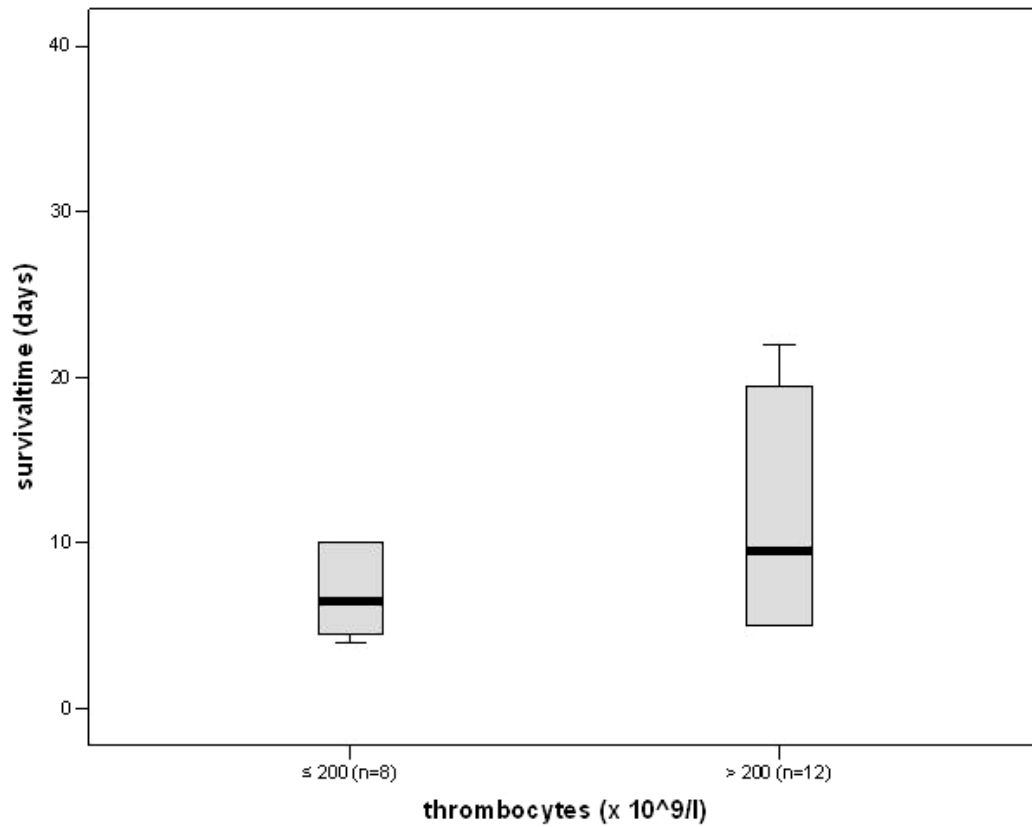


Figure 5. Survival time of cats with different counts of platelets on the day of inclusion. Reference range is between 200000 and 500000 $\mu\text{mol/l}$. The bar of the box plot represents the median. The coincidence interval is 95 %.



V. Kapitel 3

Treatment of cats with feline infectious peritonitis

Katrin Hartmann, Prof., Dr. Med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA
Department of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich,
Veterinaerstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Susanne Ritz

Department of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich,
Veterinaerstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Veterinary Immunology and Immunopathology, zur Veröffentlichung eingereicht.

Treatment of Cats with Feline Infectious Peritonitis

Katrin Hartmann, Susanne Ritz

Treatment of cats with feline infectious peritonitis (FIP) is almost invariably doomed to failure because cats with clinical signs of FIP eventually die. As FIP is an immune-mediated disease, treatment is mainly aimed at controlling the immune response triggered by the infection with the feline coronavirus (FCoV). Immune suppressive drugs such as prednisone or cyclophosphamide may slow disease progression but do not produce a cure. In nearly every published case report, glucocorticoids were used; there are, however, no studies about the true effect of glucocorticoids in FIP. Some veterinarians prescribe immune modulators to treat cats with FIP with no documented controlled evidence of efficacy. It has been suggested that these agents may benefit infected animals by restoring compromised immune function, thereby allowing the patient to control viral burden and recover from clinical signs. However, a non-specific stimulation of the immune system may be contraindicated as clinical signs develop and progress as a result of an immune-mediated response to the mutated FCoV. So far, search for an effective antiviral treatment for cats with FIP, unfortunately, has not been very successful, although a number of studies have been performed. In the past, many different agents belonging to the class of immune suppressive, anti-inflammatory, immune modulators or platelet function-inhibitory drugs have been tested.

In the oldest report published, Disque and co-workers (1968) treated a cat suspected to have FIP with prednisolone, penicillin, and dihydrostreptomycin and the cat remained alert. At this point of time, etiology of FIP was unknown and the diagnosis of FIP was not confirmed (Disque et al., 1968).

In addition to glucocorticoids, cytostatic drugs such as cyclophosphamide have been used to suppress the immune system. Bilkei (1988) used a combination of cyclophosphamide (4 mg/kg q 24 h), prednisolone (4 mg/kg q 24 h), and ampicillin (100 mg/kg q 24 h) in 151 cats suspected of having FIP that were followed-up for 6 weeks. Of these 151 cats, 76 cats were regarded as “healthy” after therapy. Cats included in this study had no confirmed diagnosis, inclusion criteria were extremely vague, and no control group existed (Bilkei, 1988). Chang and coworkers (1995) treated 2 cats with glucocorticoids and antibiotics. One of

the 2 cats received cyclophosphamide in addition. The cats died after 5 and 9 days, respectively. FIP was confirmed in histopathology (Chang et al., 1995).

Watari and coworkers (1998) published a case report including 2 cats (10 months and 7 years old) that were treated with ozagrel hydrochloride, a thromboxane synthetase inhibitor (5 mg/kg or 10 mg/kg q 12 h, respectively), and prednisolone (2 mg/kg q 24 h). Ozagrel hydrochloride suppresses platelet aggregation by production of thromboxane A₂ that is a strong platelet aggregating agent (Hiraku et al., 1986). The cat receiving the lower dose was clinically healthy by 2 weeks after initiation of therapy. After 12 months treatment was discontinued. The cat still remained healthy for the next 6 months. The other cat (receiving 10 mg/kg) was in a good clinical condition after 12 days (effusion had also vanished) and stayed healthy until therapy was stopped after 9 months because of the occurrence of nasal bleeding. Ascites recurred and the cat died 11 months after initial remission. Although likely (considering to the clinical signs), FIP was also not confirmed in these 2 cases (Watari et al., 1998).

Weiss and coworkers (1993b) administered the antiviral drug ribavirin (16.5 mg/kg q 24 h for 10 to 14 days orally, intramuscularly, or intravenously) to specific pathogen-free kittens 18 hours after experimental challenge exposure with a FIP-causing virus. Ribavirin, a nucleoside analog, prevents formation of viral proteins, most likely by interfering with capping of viral mRNA. All kittens, including ribavirin-treated and untreated kittens, succumbed to FIP. Clinical signs of disease were even more severe in the ribavirin-treated kittens and their mean survival times were shortened. Although active against FCoV *in vitro* (Weiss and Oostrom-Ram, 1989; Barlough and Scott, 1990), ribavirin was, therefore, not effective to treat cats with FIP due to the severe side effects (Weiss et al., 1993a). Weiss and coworkers (1993b) tried to decrease the toxicity of ribavirin by incorporating it into lecithin-containing liposomes and giving it at lower dosage (5 mg/kg) intravenously to cats challenged with a FIP-causing virus. They were, however, not able to reach a therapeutic concentration with this alternative regime (Weiss et al., 1993b).

Using a different drug with antiviral properties, Madewell and co-workers (1978) treated a cat with melphalan, an alkylating agent of the nitrogen mustard group that irreversibly interacts with DNA. This cat was a 3 year old male cat that was feline leukaemia virus-positive and suspected to have FIP. The cat was treated with melphalan (starting at 1 mg/kg q 72 h for 9 months), prednisone (10 mg/kg q

12 h, that was reduced after 3 weeks over the next 6 weeks to 5 mg/kg q 48 h), ampicillin (10 mg/kg q 8 h for 10 days), and streptokinase (10^4 IU/cat intraperitoneally after abdominocenteses q 12 h for 4 days). Additionally, vitamins and minerals were administered. The cat responded well to treatment for 9 months, then developed a myeloproliferative disorder and died. Again, the diagnosis FIP was not confirmed in this case either; in histopathology, there was no evidence of FIP (Madewell et al., 1978).

Immune-modulatory drugs are widely used in cats with FIP. Different reports are published (Robison, 1968; Colgrove & Parker, 1971; Robison et al., 1971) about the use of tylosin. Tylosin belongs to the macrolid antibiotics but, like other macrolids, also has immune-modulatory effects (Fraschini et al., 1986; Ras & Anderson, 1986; Katahira et al., 1991a, b; Baba et al., 1998). Robison (1968) used tylosin (22 mg/kg/day) in 10 cases and achieved a “temporary remission”; however, FIP was not confirmed in these cases. Colgrove and Parker (1971) treated 3 naturally occurring cases of suspected FIP with tylosin (starting at 88 mg/kg orally q 12 h) and prednisolone (starting at 4 mg/kg/day) as well as supportive treatment with fluids and vitamins. One cat died after 42 days, the others were still alive and healthy after 180 and 210 days, respectively. The diagnosis of FIP, however, was also not confirmed in these cats (Colgrove & Parker, 1971). Robison and co-workers (1971) treated one cat suspected to have FIP with tylosin orally (50 mg/cat q 8 h) as well as prednisolone (10 mg/cat) and tylosin (200 mg/cat) intraperitoneally after each of several abdominocenteses. This cat recovered within 2 months; several other cats treated in a similar manner, however, died (Robinson et al., 1971).

In a report of Ford (1986), the immune modulator promodulin was used in 52 cats suspected to have FIP that responded favourably to treatment; a rapid remission of clinical signs associated with FIP (anorexia, fever, effusion) was seen. FIP was also not confirmed, there were no control group and no long-term follow up included in the study (Ford, 1986).

Bölcskei and Bilkei (1995) treated 29 cats suspected to have FIP in 5 groups over 6 weeks that received either ampicillin (100 mg/kg/day), prednisolone (4 mg/kg/day) and cyclophosphamide (4 mg/kg/day); dexamethasone (2 mg/kg at day 1 and day 5) and ampicillin (20 mg/kg q 8 h for 10 days); human interferon- α (6 x 10^5 IU/cat 5 days a week for 3 weeks); the paraimmunity inducer Baypamun[®] (0.5 ml/cat/week for 6 weeks) or nothing. The cats were followed-up for 3 years.

Between 29 % and 80 % (depending on the group) of the cats died within the 3 years. Again, FIP was not confirmed in these cats, and inclusion criteria are unclear (Bölcskei & Bilkei, 1995).

Weiss and co-workers (1990) performed a controlled treatment trial using human interferon- α , *Propionibacterium acnes* (an immune-modulatory compound), a combination, or placebo. Human interferon- α has a direct antiviral effect by inducing a general “antiviral state” of interferon- α -containing cells that protects against virus replication. *In vitro*, antiviral efficacy of human interferon- α against a FIP-causing FCoV strain was demonstrated (Weiss and Oostrom-Ram, 1989). Weiss and co-workers (1990) included 74 specific pathogen-free (SPF) cats (52 treated, 22 controls) and induced FIP experimentally. Neither the prophylactic nor the therapeutic administration of high doses (10^4 or 10^6 IU/kg) interferon- α , feline interferon- β (10^3 IU/kg), or *Propionibacterium acnes* (0.4 mg/cat or 4 mg/cat) significantly reduced mortality in treated *versus* untreated cats. Only in cats treated with 10^6 IU/kg interferon- α in combination with *Propionibacterium acnes*, the mean survival time was significantly prolonged for a few days. This is one of the few study published in which the diagnosis FIP was confirmed (artificial infection, histopathology at the end of the study) and a control group was included (Weiss et al., 1990).

Recently, feline interferon- ω was licensed for use in veterinary medicine in some European countries and Japan. Interferons are species-specific and the feline interferon differs from the human one concerning its antigenicity (therefore causing no antibody development in cats) and its antiviral efficacy in feline cells. FCoV replication is inhibited by feline interferon- ω *in vitro* (Mochizuki et al., 1994). Ishida and co-workers (2004) treated 12 cats suspected to have FIP with feline interferon- ω (10^6 IU/kg subcutaneously q 48 h initially until clinical improvement, and subsequently once every 7 days), glucocorticoids, and supportive care (Ishida et al., 2004). Of these 12 cats, 4 survived over a period of 2 years and seemed to be healthy; all of them had initially presented with effusion and were older than 6 years. The diagnosis in the 4 surviving cats was not confirmed and no control-group existed in this study (Ishida et al., 2004). In a recently performed randomized placebo-controlled double-blind treatment trial, 37 cats with FIP were treated with interferon- ω or placebo. In all cats, FIP was confirmed by histology and/or immunohistochemical or immunofluorescence staining of FCoV antigen in effusion or tissue macrophages. All cats received

glucocorticoids, either as dexamethasone in case of effusion (1 mg/kg intrathoracic or intraperitoneal injection every 24 hours) or prednisolone (2 mg/kg orally every 24 hours). In addition, cats received either placebo or interferon- ω at 10^6 U/kg subcutaneously q 24 h for 8 days and subsequently once every week. There was no statistically significant difference in the mean survival time of cats treated with interferon- ω *versus* placebo. Cats survived for a period of 3 to 200 days before they had to be euthanized with a mean survival time of 18 days. There was only one long term survivor (> 3 months) that was in the interferon- ω group (Hartmann, 2006).

Although there are several studies published on the treatment of cats with suspected FIP, results of most of these studies have to be interpreted carefully. Evaluation of these data is hampered by the lack of well-controlled clinical trials in which new treatments are compared against a standard care or placebo. In most studies, presence of FIP was not even confirmed before treatment was initiated making an assessment of the outcome very difficult. Currently, no treatment has been proved effective in curing FIP. Drugs that effectively control replication of FCoV *in vitro*, like ribavirin, are too toxic to apply to cat patients. Starting antiviral treatment at a time point when clinical signs of FIP are already present may be too late as immune-mediated responses to the virus are already overwhelming. So far, treatment of cats with FIP still remains frustrating and has to be limited to few cases that respond favourably within the first few days. In most cats, euthanasia has to be considered.

References

Baba, T., Yamashita, N., Kodama, H., Mukamoto, M., Asada, M., Nakamoto, K., Nose, Y., McGruder, E.D., 1998, Effect of tylosin tartrate (Tylan Soluble) on cellular immune responses in chickens. *Poult Sci* 77, 1306-1311.

Bölcskei, A., Bilkei, G., 1995, Langzeitstudie über behandelte FIP-verdächtige Katzen. *Tierärztl Umschau* 50, 721-728.

Barlough, J.E., Scott, F.W., 1990, Effectiveness of three antiviral agents against FIP virus in vitro. *Vet Rec* 126, 556-558.

Bilkei, G., 1988, Beitrag zur Therapie der FIP. *Tierärztl Umsch* 43, 192-196.

Chang, W.-L., Su, W.-L., Pang, V.F., and Pan, M.-J., 1995, Treatment of two cases of feline infectious peritonitis. *Memories College Agriculture National Taiwan University* 35, 480-487.

Colgrove, D.J., Parker, A.J., 1971, Feline infectious peritonitis. *J Small Anim Pract* 12, 225-232.

Disque, D.F., Case, M.T., Youngren, J.A., 1968, Feline infectious peritonitis. *J Am Vet Med Assoc* 152, 372-375.

Ford, R.B., 1986, Biological Response Modifiers in the Management of Viral Infections. *Vet Clin N Amer Sm Anim Prac* 16, 1191 - 1204.

Fraschini, F., Scaglione, F., Ferrara, F., Marelli, O., Braga, P.C., Teodori, F., 1986, Evaluation of the immunostimulating activity of erythromycin in man. *Chemotherapy* 32, 286-290.

Hartmann, K., 2006. Feline infectious peritonitis: new aspects of diagnosis and treatment. In: *AVCIM*, Seattle, Washington.

Hiraku, S., Taniguchi, K., Wakitani, K., Omawari, N., Kira, H., Miyamoto, T., Okegawa, T., Kawasaki, A., Ujiie, A., 1986, Pharmacological studies on the TXA₂ synthetase inhibitor (E)-3-[p-(1H-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]-2-propenoic acid (OKY-046). *Jpn J Pharmacol* 41, 393-401.

Ishida, T., Shibanaï, A., Tanaka, S., Uchida, K., Mochizuki, M., 2004, Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg* 6, 107-109.

Katahira, J., K. Haruki, Y. Shibata, K. Kikuchi, H. Hasegawa, K. Totsuka, and K. Shimizu, 1991a. Studies on the effects of erythromycin on interleukin-1 and tumor necrosis factor production. *Chemotherapy* 39:320–327. (in Japanese)

Katahira, J., K. Kikuchi, Y. Shibata, H. Hasegawa, K. Totsuka, and K. Shimizu, 1991b. Kinetic studies on the effects of macrolides on cytokine reduction. *Chemotherapy* 39:678–686.

Madewell, B.R., Crow, S.E., Nickerson, T.R., 1978, Infectious peritonitis in a cat that subsequently developed a myeloproliferative disorder. *J Am Vet Med Assoc* 172, 169-172.

Mochizuki, M., Nakatani, H., Yoshida, M., 1994, Inhibitory effects of recombinant feline interferon on the replication of feline enteropathogenic viruses in vitro. *Vet Microbiol* 39, 145-152.

Ras, G.J., Anderson, R., 1986, An in-vitro study of oral therapeutic doses of co-trimoxazole and erythromycin stearate on abnormal polymorphonuclear leucocyte migration. *J Antimicrob Chemother* 17, 185-193.

Robison, R.L., 1968, *Feline Fibrinous Peritonitis*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 583-584 pp.

Robison, R.L., Holzworth, J., Gilmore, C.E., 1971, Naturally occurring feline infectious peritonitis: signs and clinical diagnosis. *J Am Vet Med Assoc* 158, Suppl 2:981-986.

Watari, T., Kaneshima, T., Tsujimoto, H., Ono, K., Hasegawa, A., 1998, Effect of thromboxane synthetase inhibitor on feline infectious peritonitis in cats. *J Vet Med Sci* 60, 657-659.

Weiss, R.C., Oostrom-Ram, T., 1989, Inhibitory effects of ribavirin alone or combined with human alpha interferon on feline infectious peritonitis virus replication in vitro. *Vet Microbiol* 20, 255-265.

Weiss, R.C., Cox, N.R., Oostrom-Ram, T., 1990, Effect of interferon or *Propionibacterium acnes* on the course of experimentally induced feline infectious peritonitis in specific-pathogen-free and random-source cats. *Am J Vet Res* 51, 726-733.

Weiss, R.C., Cox, N.R., Boudreaux, M.K., 1993a, Toxicologic effects of ribavirin in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 16, 301-316.

Weiss, R.C., Cox, N.R., Martinez, M.L., 1993b, Evaluation of free or liposome-encapsulated ribavirin for antiviral therapy of experimentally induced feline infectious peritonitis. *Res Vet Sci* 55, 162-172.

VI. Kapitel 4**Feline infectious peritonitis: Clinical Case****Susanne Ritz**

Department of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich,
Veterinaerstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Katrin Hartmann, Prof., Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA

Department of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich,
Veterinaerstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Veterinary Interferon Handbook, zur Veröffentlichung angenommen.

Feline infectious peritonitis: Clinical Case

Case History

Jefferson, a 13-month-old neutered male British shorthair cat was presented being lethargic for 4 days. His body temperature was 40.3°C and he was slightly uncomfortable upon abdominal palpation. Appetite and water intake were normal. Jefferson had spent some days in a shelter 6 months previously and had a 2-week history of bloody diarrhoea following that stay. No other prior medical conditions were reported. Four months ago, a second cat was adopted by the owners; this cat showed no signs of illness. Jefferson was neutered three months ago. After surgery, Jefferson became quieter and slept more. He was presented to a veterinarian in a private practice for this problem one month ago. At that time, the complete blood count (CBC) performed by the veterinarian was normal. Jefferson had been vaccinated regularly against feline parvovirus, herpesvirus, and calicivirus infection. He was allowed to go outside on the balcony, and had no history of travel outside of Germany.

Physical examination

- behaviour slightly lethargic
- mucous membranes pink, capillary refill time < 2 sec
- lymph nodes not enlarged
- heart rate 156/min, no murmurs or arrhythmia, pulse quality good, no pulse deficits
- tachypnea (respiratory rate 72/min), slightly aggravated breathing
- soft abdomen on palpation, no pain
- body temperature 40.3 °C

Initial problem list

- lethargy
- fever
- polypnea

Additional examinations

- complete blood count
- serum chemistry
- blood gas analysis
- thoracic radiographs

The complete blood count showed a leukocytosis of $29.1 \times 10^9/l$ (reference range (rr): $6 - 11 \times 10^9/l$) and a left shift with $5.24 \times 10^9/l$ banded neutrophils (rr: $0.0 - 0.6 \times 10^9/l$). The serum chemistry revealed a hyperbilirubinemia of $57.9 \mu\text{mol/l}$ (rr: $0.00 - 4.74 \mu\text{mol/l}$) and a low albumin to globulin ratio of 0.29. Blood gas analysis was unremarkable. Thoracic radiographs showed thoracic effusion.

Complementary examinations

- thoracocentesis
- examination of the effusion
 - protein: 79.0 g/l
 - white blood cells: $20 \times 10^9/l$
 - cytology: mainly degenerated neutrophils and activated macrophages
 - Rivalta's test: positive
 - immunostaining of coronavirus antigen in macrophages: positive

The effusion was characterized as an exsudate with a high protein concentration and a high cell count. Cytological examination revealed mainly hypersegmented neutrophils and activated macrophages; no bacteria or tumour cells could be observed. Cytological examination can help to differentiate between pyothorax, lymphoma, and FIP.

Rivalta's test is a simple test that is very helpful in diagnosing FIP (Hartmann et al., 2003). It has a high sensitivity and a high specificity (positive predictive value 86 %; negative predictive value 97 %). It becomes positive if the concentration of protein, fibrin, and inflammatory mediators is high in the effusion. Rivalta's test can give a false positive result in some cats with lymphoma or bacterial peritonitis/pleuritis (Hartmann et al., 2003).

The positive immunostaining of feline coronavirus (FCoV) antigen in macrophages from the effusion confirmed the diagnosis of FIP. The positive predictive value of this test is 100 % (Hartmann et al., 2003). Thus, it was confirmed that Jefferson suffered from FIP.

Diagnosis

Feline infectious peritonitis

Treatment

- thoracocentesis once a day for 7 days
- injections of 1 mg/kg dexamethasone intrathoracically after thoracocentesis for 7 days
- 2 mg/kg prednisolone every 24 hours *per os* starting on day 8.
- 2 mg/kg prednisolone orally from the 8th day on
- 10⁶ U/kg (= 0.1 ml/kg) feline interferon- ω subcutaneously
 - until day 8: once a day
 - from day 8 onward: once a week
- 12.5 mg/kg amoxicillin/clavulanic acid every 12 hours intravenously for 8 days

Results and Follow-up

Follow-up examinations were performed at days 7 and 14, as well as 1, 3, and 6 months after the first consultation. From day 14 onward, Jefferson's general condition was good, no effusion was present, and the laboratory parameters were within the reference range. For 6 months, Jefferson appeared clinically healthy.

After 6 months, Jefferson developed upper respiratory tract disease (URTD) after his companion cat showed signs of URTD. Two days later, Jefferson was presented with uveitis. During the next 3 weeks, his general condition deteriorated. Jefferson had to be euthanized due to its poor clinical condition 200 days after beginning of the treatment. Necropsy showed thoracic effusion, and FIP was confirmed again.

Conclusion

Jefferson is the first published long-term survivor with a definitive diagnosis of FIP. Other reports of long-term survivors exist, but the diagnosis was never confirmed (Ishida et al., 2004)(Puttner, 2005)(Gunn-Moore, 2004). Jefferson was definitively diagnosed with FIP by positive staining of FCoV antigen in effusion macrophages (Hartmann et al., 2003). It was treated with glucocorticoids and feline interferon- ω . Jefferson lived for 200 days following diagnosis. His general condition was very good and effusion had vanished for 180 days; he appeared to be a 'healthy' cat during this time.

The question remains open whether the treatment was responsible for the long survival time. In a placebo-controlled double-blind study no difference in survival time was found in cats treated with glucocorticoids and feline interferon- ω compared to cats treated with glucocorticoids alone. In this study mean survival time was 18 days (Ritz et al., 2006). Although mean survival time in cats with FIP is generally short, some cats, like Jefferson, may live longer. Unfortunately, prognostic parameters to predict survival in individual cats remain unknown at this point. A possible explanation for Jefferson's long survival time could be genetic differences between cats, which influence cytokine responses (Kiss et al., 2004) or the responsiveness of macrophages (Dewerchin et al., 2005). These genetic differences could be a result of breed and species predisposition, which has been reported in FIP (Robison et al., 1971)(Rohrbach et al., 2001)(Tammer et al., 1995)(O'Brien et al., 1985). Another reason could be that Jefferson was infected with a less virulent strain of FCoV; it has been demonstrated that FCoV strains differ in their potential to cause FIP (Mochizuki et al., 1997), and 2 different serotypes exist. Serotype I is far more common in Europe than serotype II (Benetka et al., 2004). If Jefferson had been infected with the rare serotype II, this could perhaps have had an influence on the course of his disease or on his response to treatment (Hohdatsu et al., 1992).

References

- Benetka V., Kubber-Heiss A., Kolodziejek J., Nowotny N., Hofmann-Parisot M., Mostl K. (2004) Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 99:31-42.
- Dewerchin H.L., Cornelissen E., Nauwynck H.J. (2005) Replication of feline coronaviruses in peripheral blood monocytes. *Arch Virol* 150:2483-2500.
- Gunn-Moore D.A. (2004) Use of recombinant feline interferon to treat feline infectious peritonitis. *Veterinary Interferon Handbook first edition* 118-124.
- Hartmann K., Binder C., Hirschberger J., Cole D., Reinacher M., Schrop S., Frost J., Egberink H., Lutz H., Hermanns W. (2003) Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *J Vet. Intern Med* 17:781-790.
- Hartmann K. (2006) Feline infectious peritonitis: new aspects of diagnosis and treatment *ACVIM Forum* (2006), Louisville, USA.
- Hohdatsu T., Okada S., Ishizuka Y., Yamada H., Koyama H. (1992) The prevalence of types I and II feline coronavirus infections in cats. *J Vet Med Sci* 54:557-562.
- Ishida T., Shibana A., Tanaka S., Uchida K., Mochizuki M. (2004) Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg* 6:107-109.
- Kiss I., Poland A.M., Pedersen N.C. (2004) Disease outcome and cytokine responses in cats immunized with an avirulent feline infectious peritonitis virus (FIPV)-UCD1 and challenge-exposed with virulent FIPV-UCD8. *Feline Med Surg* 6:89-97.
- Mochizuki M., Mitsutake Y., Miyanochara Y., Higashihara T., Shimzu T., Hohdatsu T. (1997) Antigenetic and plaque variations of serotype II feline infectious peritonitis coronavirus. *J Vet Med Sci* 59:253-258.
- O'Brien S.J., Roelke M.E., Marker L., Newman A., Winkler C.A., Meltzer D., Colly L., Evermann D.F., Bush M., Wildt D.E. (1985) Genetic basis for species vulnerability in the cheetah. *Science* 227:1428-1434.
- Puttner H. (2005) Mona lebt. *Züricher Zeitung* (02.07.2005) 8-9.
- Ritz S., Hartmann K. (2006) *Proceedings 16th ECVIM-CA Congress*, Amsterdam 2006. Influence of Feline Omega interferon on the survival time of cats infected with feline infectious peritonitis. Abstract n° 79, 178.

- Robison R.L., Holzworth J., Gilmore C.E. (1971) Naturally occurring feline infectious peritonitis: signs and clinical diagnosis. *J Am Vet Med Assoc* 158:981-986.
- Rohrbach B.W., Legendre A.M., Baldwin C.A., Lein D.H., Read W.M., Wilson R.B. (2001) Epidemiology of feline infectious peritonitis among cats examined at veterinary medical teaching hospitals. *J Am Vet Med Assoc* 218:1111-1115.
- Tammer R., Evensen O., Lutz H., Reinacher M. (1995) Immunohistological demonstration of feline infectious peritonitis virus antigen in paraffin-embedded tissues using feline ascites or murine monoclonal antibodies. *Vet Immunol Immunopathol* 49:177-182.

VII. Diskussion

1. Allgemeine Befunde

Zuerst wird im Rahmen der Diskussion auf die Erguss-, Alters-, Geschlechts- und Rasseverteilung der Studienteilnehmer eingegangen. 95 % (41/43) der Katzen in dieser Arbeit wurden mit einem Erguss vorgestellt. In anderen Studien hatten weniger Katzen (60 % bis 84 %) einen Erguss (LUTZ et al., 1986; WALTER & RUDOLPH, 1989; HARTMANN et al., 2003). Die Diagnose FIP ist sehr viel schwieriger zu stellen, wenn kein Erguss vorhanden ist. In diesem Fall müssen invasive Methoden (Laparoskopie, Laparatomie) zur Diagnostik angewandt werden. Möglicherweise ist daher der Anteil der Katzen mit Erguss in dieser Arbeit überrepräsentiert, da eine gesicherte Diagnose Voraussetzung für die Teilnahme an den Studien war.

Über 88 % (38/43) der Teilnehmer waren jünger als 24 Monate. Diese Angabe stimmt mit der Altersverteilung anderer Berichte überein (ROBISON et al., 1971; HORZINEK & OSTERHAUS, 1979; ROHRBACH et al., 2001; KASS & DENT, 1995; HARTMANN et al., 2003; BENETKA et al., 2004; PESTEANU-SOMOGYI et al., 2006). Das Alter der Katzen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hatte keinen Einfluss auf die Dauer der Überlebenszeit. Eine längere Überlebenszeit wäre eigentlich bei älteren Tieren zu erwarten gewesen, da deren Immunsystem, im Gegensatz zu dem der jungen Katzen, voll ausgeprägt ist. Die zelluläre Immunantwort kann nämlich die Virusreplikation, zumindest zu Beginn der Krankheit, kontrollieren (DE GROOT-MIJNES et al., 2005). Die Wahrscheinlichkeit eine FIP zu entwickeln ist bei jungen Katzen höher als bei älteren Tieren (ROHRBACH et al., 2001). Nach Ausbruch der FIP hat das Alter allerdings offenbar keinen Einfluss auf das Fortschreiten der Krankheit.

Vor allem Kater (79 %; 30/43) erkrankten an FIP; dies entspricht der Geschlechterverteilung anderer Studien (WOLFE & GRIESEMER, 1971; POTKAY et al., 1974; ROHRBACH et al., 2001; HARTMANN et al., 2003; BENETKA et al., 2004; PESTEANU-SOMOGYI et al., 2006). Es ist unklar, warum männliche Katzen häufiger FIP entwickeln als weibliche Katzen. Ein Grund für das gehäufte Vorkommen von FIP bei männlichen Tieren könnte der Stress der frühen Kastration sein, der die Mutationswahrscheinlichkeit des FCoV erhöhen könnte (FOLEY et al., 1997b). Ein weiterer Grund könnte eine negative Beeinflussung des Immunsystems durch Testosteron sein (RIFE et al., 1990;

SCHUURS & VERHEUL, 1990). Obwohl das männliche Geschlecht eine Prädisposition zur Entwicklung der FIP aufweist, beeinflusste das Geschlecht nicht den Verlauf und die Überlebenszeit der Krankheit.

Die Anzahl der Rassekatzen in dieser Arbeit war zu niedrig, um eine Aussage über eine Rasseprädisposition zu treffen. In der Literatur werden immer wieder Rasseprädispositionen genannt (ROBISON et al., 1971; ROHRBACH et al., 2001; PESTEANU-SOMOGYI et al., 2006). Allerdings sind die Besitzer einer „teuren“ Rassekatze eventuell eher dazu bereit eine Therapie zu versuchen und suchen deshalb häufiger eine Klinik auf und sind mit teurer Diagnostik einverstanden. Außerdem haben die Katzen von Züchtern auch ein erhöhtes Risiko an FIP zu erkranken, da oft mehrere Katzen auf einem engen Raum gehalten werden.

2. Überlebenszeit bei Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis

Die Überlebenszeit der Katzen dieser Studie mit einer gesicherten Diagnose FIP war extrem kurz (mediane Überlebenszeit acht Tage). Alle Katzen, die in diese Studie aufgenommen wurden, lebten weniger als 200 Tage. Es gibt nur wenige Berichte über die Dauer der Überlebenszeit bei Katzen mit FIP. Meistens handelt es sich dabei um Einzelberichte ohne bestätigte Diagnose und ohne genaue Angabe der Überlebenszeit nach der Diagnosestellung. Aus diesem Grund ist ein Vergleich der Überlebenszeit der Katzen dieser Studie mit den Überlebenszeiten der Katzen aus anderen Berichten schwierig. Nach den spärlichen Literaturberichten starben die meisten Katzen zwei Monate nach Beginn der klinischen Symptomatik (ROBISON et al., 1971; MCREYNOLDS & MACY, 1997). In einigen anderen veröffentlichten Berichten lebten die Katzen einige Tage bis zu mehr als zwei Jahren. Allerdings war in diesen Berichten die Diagnose FIP nicht bestätigt (DISQUE et al., 1968; COLGROVE & PARKER, 1971; ROBISON et al., 1971; MADEWELL et al., 1978; BILKEI, 1988; BÖLCSKEI & BILKEI, 1995; WATARI et al., 1998; GUNN-MOORE & MCCANN, 2004; ISHIDA et al., 2004; PUTTNER, 2005). Die sehr kurze Überlebenszeit nach der Diagnosestellung kann durch den späten Zeitpunkt der Diagnosestellung beeinflusst sein. Eine Diagnose kann erst dann sicher gestellt werden, wenn FIP schon weit fortgeschritten ist. Zu diesem Zeitpunkt hat das mutierte FCoV schon immunmedierte Reaktionen ausgelöst, die zu einem Erguss und granulomartigen Veränderungen geführt haben. Diese Veränderungen sind

für eine Diagnosestellung nötig, da entweder Antigen in Makrophagen des Ergusses oder in Gewebeproben nachgewiesen werden muss. Es handelt sich also durchweg um Katzen in einem späten Stadium der FIP.

Ein weiterer Grund für die kurzen Überlebenszeiten der Studienteilnehmer könnte die Hospitalisierung der Katzen während der ersten acht Tage gewesen sein. Der Klinikaufenthalt bereitet den Patienten zusätzlichen Stress durch die ungewohnte Umgebung, die fremden Personen und die täglichen Untersuchungen. Zur Absicherung der Diagnose sind zudem invasive Untersuchungen nötig (z. B. Probelaparatomie, Thorakozentese), welche ebenfalls zu Stress führen. Die Tatsache, dass die Katzen vermutlich vermehrt unter Stress gestanden haben, könnte zu einem schnelleren Verlauf der Krankheit in der vorliegenden Studie geführt haben.

Eine der Katzen, die mit felinem Interferon- ω behandelt wurde, lebte mit 200 Tagen wesentlich länger als alle anderen Studienteilnehmer. Eine Erklärung für diese extrem lange Überlebenszeit einer einzelnen Katze könnte in genetischen Ursachen zu finden sein. Prädispositionen für FIP wurden für verschiedene Gattungen der *Felidae* (O'BRIEN et al., 1985) und für unterschiedliche Katzenrassen nachgewiesen (ROBISON et al., 1971; ROHRBACH et al., 2001; PESTEANU-SOMOGYI et al., 2006). Zum Beispiel haben Geparden in Gefangenschaft aufgrund einer genetischen Prädisposition eine hohe Wahrscheinlichkeit an FIP zu erkranken (O'BRIEN et al., 1985). Die genetische Prädisposition könnte sich in einer unterschiedlichen Reaktion der Makrophagen (DEWERCHIN et al., 2005) oder in einer andersartigen Zytokinantwort äußern (KYUWA et al., 1998a, 1998b; FRANCE et al., 1999; KISS et al., 2004). Auch wäre es möglich, dass die langzeitüberlebende Katze mit einem weniger virulenten FCoV-Stamm infiziert war, da sich die unterschiedlichen FCoV-Stämme in ihrem Potential, FIP zu verursachen, unterscheiden (MOCHIZUKI et al., 1997).

3. Wirksamkeit von felinem Interferon- ω bei Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis

Felines Interferon- ω hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die klinischen- oder die Laborparameter, außer den Lymphozyten. Bei den Lymphozyten konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Interferon- ω - und der Placebo-Behandlung nachgewiesen werden. Die mit felinem Interferon- ω

behandelten Katzen hatten eine signifikant niedrigere Lymphozytenzahl als die mit Placebo behandelten Tiere. Es ist möglich, dass die subkutane Injektion des feline Interferon- ω die Katzen irritierte und stresste, obwohl während der Injektion keine Reizung oder Irritation der Katzen festzustellen war. Wahrscheinlicher ist aber, dass das feline Interferon- ω einen direkten Effekt auf die Lymphozyten ausübt.

Verschiedene Gründe sind denkbar, warum das feline Interferon- ω im Vergleich zu dem Placebo nicht wirksam war. Möglicherweise wurde keine ausreichende Konzentration des feline Interferon- ω im Gewebe erreicht, um einen antiviralen Effekt hervorzurufen. Bei einer experimentellen Verabreichung von feline Interferon- ω konnte dieses nicht im Gehirn und nur in Spuren im Muskel nachgewiesen werden (UEDA et al., 1993a). Daher ist es möglich, dass nicht in allen Organen, in denen eine Virusreplikation stattfindet, eine ausreichende Wirkstoffkonzentration erreicht werden konnte. Des Weiteren hat das feline Interferon- ω nur eine Halbwertszeit von 31 ± 5 Minuten. Deshalb ist es möglich, dass die Behandlungsintervalle in dieser Studie zu lang waren. Allerdings ist die Wirkdauer des feline Interferon- ω sehr viel länger als die Halbwertszeit, da das feline Interferon- ω das zelluläre Enzym 2',5'-Oligoadenylat Synthetase aktiviert, welches länger als drei Tage nach der Induktion wirksam bleibt. Dieses Enzym ist hauptsächlich für die antivirale Wirkung verantwortlich (UEDA et al., 1993a). Ein weiterer Grund für den nicht vorhandenen Unterschied zwischen den beiden Gruppen könnte daran liegen, dass die Therapie zu spät begonnen wurde. Möglicherweise bringt die Reduktion der Viruslast des FCoV nach Diagnosestellung keinen therapeutischen Erfolg mehr, da die immunmedierten Vorgänge bereits autonom geworden sind und unabhängig von der Anwesenheit des Virus voranschreiten.

Ishida und Mitarbeiter (2004) berichteten über vier von zwölf Katzen, die mit feline Interferon- ω behandelt wurden und länger als zwei Jahre überlebten. Die Ergebnisse von Ishida und Mitarbeitern (2004) konnten in dieser Studie nicht verifiziert werden. Die längste Überlebenszeit in dieser Studie lag bei 200 Tage. Verschiedene Gründe sind denkbar, weshalb die Ergebnisse dieser Studie von den Ergebnissen von Ishida und Mitarbeitern (2004) so stark abweichen. Ein Grund für die Diskrepanz der Ergebnisse könnte das unterschiedliche Vorkommen von FCoV-Serotyp I und FCoV-Serotyp II (PEDERSEN et al., 1984) in Japan und Europa sein. In Japan waren 30 % der Katzen, die an FIP erkrankten, mit dem

Serotyp II infiziert (HOHDATSU et al., 1992). In Europa dagegen waren nur 14 % der Katzen mit dem Serotyp II infiziert (BENETKA et al., 2004). Es ist denkbar, dass die Prognose der Tiere, die mit dem Serotyp II infiziert sind, besser ist als bei einer Infektion mit dem Serotyp I. Wenn die meisten Katzen aus der Studie von Ishida und Mitarbeitern (2004) mit Serotyp II infiziert waren, könnte das die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit von felinem Interferon- ω bei FIP erklären. Ein weiterer Grund für die Diskrepanz der Ergebnisse könnten die Medikamente sein, welche zusätzlich verabreicht wurden. Die Katzen dieser Studie erhielten eine immunsuppressive Dosis Glukokortikoide (2 mg/kg alle 24 Stunden). Die dadurch gezielt induzierte Immunsuppression schien bei sechs Katzen eine Sekundärinfektion zu begünstigen. Das Allgemeinbefinden dieser sechs Katzen verbesserte sich zunächst auf die Therapie hin. Dem erneuten Auftreten FIP-typischer klinischer Symptome gingen bei all diesen Katzen Sekundärinfektionen voraus. Eventuell wäre eine Reduktion der Glukokortikoide, bei Katzen die länger als drei Wochen leben, vorteilhaft, damit die Gefahr von Sekundärinfektionen möglichst gering gehalten wird. Die hohe Dosierung der Glukokortikoide wurde bewusst gewählt, um die immunmedierten Prozesse zu unterdrücken. Das Risiko von Sekundärinfektionen muss gegen die Gefahr einer Wiederkehr oder ungenügenden Unterdrückung der immunmedierten Reaktionen abgewogen werden. Ishida und Mitarbeiter (2004) verwendeten eine niedrigere Dosierung der Glukokortikoide, die sich jedoch deutlich zwischen den einzelnen Katzen unterschied. Meistens wurde initial mit einer hoch dosierten Glukokortikoidtherapie begonnen. Anschließend wurde die Dosis auf eine niedrigere Erhaltungsdosis gesenkt, nachdem der Erguss verschwunden war. In der vorliegenden Arbeit war die Erhaltungsdosis der Glukokortikoide generell höher als in der Studie von Ishida und Mitarbeitern (2004). Dies könnte der Grund sein, warum Ishida und Mitarbeiter (2004) bei ihren vier langzeitüberlebenden Katzen keine Sekundärinfektionen beobachteten. Wenn die Studienteilnehmer der vorliegenden Arbeit keine Sekundärinfektionen bekommen hätten, wäre vielleicht bei mehr Katzen eine längere Überlebenszeit möglich gewesen. Es ist auch denkbar, dass die Verabreichung von Glukokortikoiden generell nicht förderlich ist, da die zelluläre Immunantwort unterdrückt wird und die Antikörperproduktion dagegen kaum beeinträchtigt wird. Glukokortikoide können sogar die humorale Immunantwort (Antikörper) hochregulieren (ELENKOV & CHROUSOS, 1999). Es könnte sein, dass es für

die Katzen besser wäre, einen anderen Entzündungshemmer einzusetzen und eventuell zu versuchen, Medikamente anzuwenden, die die humorale Immunantwort spezifischer hemmen, da zumindest anteilig eine Typ-III-Reaktion bei FIP vermutet wird.

Weiterhin bekamen die Katzen dieser Studie Amoxicillin/Clavulansäure. Amoxicillin/Clavulansäure wurde aufgrund des breiten Spektrums und der guten Verträglichkeit, vor allem bei jungen Katzen, verwendet. Allerdings gibt es Berichte, dass Amoxicillin/Clavulansäure *in vitro* die Aktivität des Interferon- γ in humanen Lungeneithelzelllinien hemmen kann (BROOKS et al., 2005). *In vivo* konnte jedoch bei gesunden Menschen keine Wirkung festgestellt werden (DUFOUR et al., 2005). Trotz alledem könnte Amoxicillin/Clavulansäure endogenes Interferon- γ in den behandelten Katzen unterdrückt haben. Interferon- γ spielt vermutlich eine wichtige Rolle „im Kampf“ gegen das Virus (KYUWA et al., 1998a, 1998b). Möglicherweise wirkt sich Amoxicillin/Clavulansäure auch auf das feline Interferon- ω aus, indem es dessen Wirksamkeit reduziert. Zusätzlich zu dem feline Interferon- ω , den Glukokortikoiden und Amoxicillin/Clavulansäure wurde den Katzen ein Immuneserum verabreicht. Das Immuneserum wurde verwendet, um das Risiko einer Ansteckung mit anderen viralen Infektionserregern zu reduzieren (BERTENS, 1979). Es sind keine Nebenwirkungen des Immuneserums bekannt, weshalb eine negative Beeinflussung der Überlebenszeit durch die Verabreichung des Immuneserums unwahrscheinlich ist. Eine mehrmalige Verabreichung (hier nicht durchgeführt) kann zu einem anaphylaktischen Schock führen (GREENE & SCHULTZ, 2006). Ein dritter Grund, der die unterschiedlichen Resultate erklären könnte, ist die Möglichkeit, dass die Katzen von Ishida und Mitarbeitern (2004) an einer anderen Krankheit als FIP litten. Die Diagnose FIP wurde bei keiner dieser vier Katzen, die mindestens zwei Jahre lebten, bestätigt. Wenn man die typische Altersverteilung von Katzen mit FIP berücksichtigt, ist das hohe Alter der vier langzeitüberlebenden Katzen von Ishida und Mitarbeitern (2004) ungewöhnlich. Auch andere Krankheiten können einen Erguss hervorrufen (z. B. Lymphom, Kardiomyopathie, septische Peritonitis/Pleuritis, Cholangiohepatitis, Chylothorax, Hypoproteinämie). Der Erguss der vier Katzen hatte ein hohes spezifisches Gewicht ($> 1,017$), eine hohe Konzentration an Proteinen (> 3.0 g/dl), ein niedriges Albumin/Globulin Verhältnis (< 0.8) und eine hohe Zellzahl im Erguss ($> 10,000$ Zellen/ μ l). In der Zytologie waren nichtdegenerative neutrophile

Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen vorhanden. Diese Ergebnisse sprechen für FIP, schließen aber andere Erkrankungen (z. B. Lymphom) nicht aus, die bei älteren Katzen häufiger vorkommen als FIP. Allerdings bleibt die Frage bestehen, weshalb die Katzen so lange lebten, denn auch bei den anderen genannten Krankheiten würden die Katzen ohne eine entsprechende Behandlung innerhalb von zwei Jahren sterben.

Es gibt Studien, in denen humanes Interferon- α zur Behandlung von Katzen mit FIP verwendet wurde. *In vitro* konnte ein antiviraler Effekt des humanen Interferon- α gegenüber FIP-verursachenden FCoV nachgewiesen werden (WEISS & OOSTROM-RAM, 1989). Bölskei und Bilkei (1995) behandelten 29 Katzen (eingeteilt in fünf Gruppen), bei denen eine FIP vermutet wurde, mit verschiedenen Medikamenten. Eine Gruppe erhielt humanes Interferon- α (6×10^5 IU/Katze fünf Tage pro Woche für drei Wochen). Allerdings wurde die Diagnose FIP nur vermutet und nicht bestätigt (BÖLCSKEI & BILKEI, 1995). Weiss und Mitarbeiter (1990) führten eine Studie mit 74 spezifisch-pathogen-freien Katzen durch (52 behandelte Katzen, 22 Kontrollkatzen), bei denen experimentell eine FIP induziert wurde (WEISS et al., 1990). Weder die prophylaktische noch die therapeutische Verabreichung von humanem Interferon- α (10^4 IU/kg) oder feline Interferon- β (10^3 IU/kg) reduzierte die Mortalitätsrate von behandelten *versus* unbehandelten Katzen statistisch signifikant. Die Überlebenszeit der Katzen, die mit 10^6 IU/kg humanem Interferon- α behandelt wurden, war jedoch signifikant länger (von fünf Tagen bei unbehandelten verlängert auf 14 Tage bei behandelten Katzen).

Der Hauptunterschied zwischen der hier vorliegenden Arbeit und der Studie von Weiss und Mitarbeitern (1990), welche signifikante Ergebnisse aufwies, liegt, neben der Art des Interferons, im Zeitpunkt des Therapiebeginns. Weiss und Mitarbeiter (1990) begannen mit der Therapie von humanem Interferon- α vor der Virusinokulation, wohingegen felines Interferon- ω in der vorliegenden Studie erst verabreicht wurde, nachdem sich FIP entwickelt hatte. Das feline Interferon- ω wäre möglicherweise wirksamer, wenn es zu einem früheren Zeitpunkt verabreicht werden würde. Allerdings ist dieser Aspekt nicht relevant bei der Behandlung von FIP in der tierärztlichen Praxis, da zuerst eine Diagnose gestellt werden muss, bevor die Behandlung begonnen werden kann. Die Diagnosestellung ist momentan aber nur in einem fortgeschrittenen Stadium möglich.

4. Verlauf der felines infektiösen Peritonitis unter Therapie

Insgesamt lebten 7/37 Katzen länger als drei Wochen. Bei 6/37 Katzen verschwand der Erguss unter Therapie vorübergehend. Bei 9/37 Katzen verbesserte sich das Allgemeinbefinden vorübergehend (Steigerung des Karnofsky-Index um 10 % für mindestens zwei Tage). 2/37 Katzen wurden mit einem ungestörten Allgemeinbefinden vorgestellt und behielten dieses über zweieinhalb und drei Wochen bei. 8/43 Tiere entwickelten eine Sekundärinfektion unter Therapie und vier dieser Katzen lebten länger als drei Wochen.

Bei 9/37 der Katzen schienen auf die Therapie vorübergehend anzusprechen. Der Grund für die Besserung kann die Therapie mit Glukokortikoiden gewesen sein, die eine entzündungshemmende und immunsupprimierende Wirkung haben. Es ist auch denkbar, dass die Tiere sich aufgrund der symptomatischen Therapie (Infusionen, Fütterung, Antibiose) vorübergehend besserten.

Im folgenden Abschnitt wird auf die Katzen der Studie näher eingegangen, die länger als drei Wochen lebten und eine Sekundärinfektion unter Therapie entwickelten. Bei all diesen Katzen war unter Therapie ein gutes Allgemeinbefinden vorhanden gewesen, bis eine Sekundärinfektion eine rasante Verschlechterung verursachte.

Ein 13 Monate alter kastrierter britischer Kurzhaarkater, der felines Interferon- ω erhielt, lebte 200 Tage. Der Kater wurde wegen eines reduzierten Allgemeinbefindens, Fieber, vermindertem Appetit, Hyperästhesie im Lendenwirbelbereich und Thoraxerguss vorgestellt. Unter Therapie normalisierte sich sein Allgemeinbefinden und der Erguss verschwand. Der Kater nahm wieder an Gewicht zu, bis er nach 180 Tagen Symptome eines Katzenschnupfens entwickelte. Ab diesem Zeitpunkt verschlechterte sich sein Allgemeinbefinden, er verlor Gewicht, entwickelte eine Uveitis sowie neurologische Symptome. 200 Tage nach Therapiebeginn musste der Kater eingeschläfert werden, und die Diagnose FIP wurde erneut in der pathologischen Untersuchung bestätigt.

Eine acht Wochen alte europäische Kurzhaarkatze aus der Placebogruppe wurde vorgestellt, da ein Geschwistertier an FIP verstorben war. Am Tag der Vorstellung hatte sie ein ungestörtes Allgemeinbefinden (Karnofsky-Index 100 %). Im Ultraschall wurde eine minimale Menge Aszites festgestellt. Die Katze war über 51 Tage bei gutem Allgemeinbefinden und hatte ab dem zweiten Tag keinen Erguss mehr. Dann erkrankte die Katze an einer Parvovirose und verstarb zwei Tage später am Tag 53.

Eine vier Monate alte europäische Kurzhaarkatze, die mit felinem Interferon- ω behandelt wurde, lebte 26 Tage. Diese Katze hatte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung einen Karnofsky-Index von 100 %. Die einzigen klinischen Symptome am Tag der Vorstellung waren ein breiiger Kot und eine geringe Menge an Aszites (3 ml). Schon am nächsten Tag waren weder Erguss noch breiiger Kot vorhanden und der Karnofsky's Index lag weiterhin bei 100 %. Diese Katze entwickelte nach 25 Tagen Symptome eines Katzenschnupfens und verstarb plötzlich am Tag 26.

Ein drei Monate alter europäischer Kurzhaarkater aus der Placebogruppe wurde mit einem Karnofsky-Index von 70 % vorgestellt. Er hatte vorberichtlich eine reduzierte Futteraufnahme und Aszites (8 ml). Während der Therapie verbesserte sich sein Allgemeinbefinden und der Erguss bildete sich zurück. Am Tag 9 entwickelte er eine bakterielle Harnwegsinfektion, verschlechterte sich daraufhin kontinuierlich und verstarb nach 22 Tagen.

Da einige Tiere dieser Studie an einer Sekundärinfektion erkrankten, ist zu diskutieren, ob dies durch die immunsuppressive Dosis der Glukokortikoide (2 mg/kg alle 24 Stunden) beeinflusst wurde. In der Studie von Ishida und Mitarbeitern (2004) wurden keine Sekundärinfektionen beschrieben, allerdings wurde die hochdosierte initiale Glukokortikoiddosis (2 mg/kg alle 24 Stunden) nach Verbesserung der Symptomatik reduziert (auf bis zu 0,5 mg/kg alle 48 Stunden). Es kann deshalb sinnvoll sein, die Glukokortikoide nach Besserung der Symptome zu reduzieren. Leider gibt es keine Informationen darüber, ab wann und wie stark die Glukokortikoide reduziert werden sollten. Die oben genannten Katzen lassen vermuten, dass eine Sekundärinfektion durch Aktivierung des Immunsystems zu einem erneuten „Aufblühen“ der FIP führen kann. Die Pathogenese der FIP ist noch nicht im Detail geklärt, doch wird unter anderem eine Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion vermutet (JACOBSE-GEELS et al., 1980; PETERSEN & BOYLE, 1980; WEISS & SCOTT, 1981a, 1981b; HAYASHI et al., 1982; PALTRINIERI et al., 1998b). Bei einer Aktivierung des Immunsystems durch Antigenstimulation wäre es denkbar, dass durch eine gesteigerte Antikörperbildung auch wieder vermehrt Antikörper gegen das FCoV gebildet werden. Vermutlich wird bei den langzeitüberlebenden Katzen das mutierte Virus nicht eliminiert, sondern nur zurückgedrängt, da die Symptome der FIP direkt nach Auftreten der Sekundärinfektionen erneut zu erkennen waren. Es ist unwahrscheinlich, dass in so vielen Fällen erneut ein FCoV gleichzeitig mit

Entstehung der Sekundärinfektion mutierte. Es ist möglich, dass einzelne Katzen eine besondere Fähigkeiten ihres Immunsystems besitzen und das mutierte Virus unter Kontrolle bringen können. Durch die Sekundärinfektion ist eventuell die Besonderheit, welche das Virus unter Kontrolle behielt, wie z. B. eine bestimmte Zytokinreaktion, nicht mehr gegeben und FCoV werden reaktiviert.

5. Prognostische Parameter für die Überlebenszeit bei Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis

Die Katzen wurden zwei verschiedenen Gruppen zugeordnet, je nachdem ob sie kürzer oder länger als drei Wochen überlebten. Diese Einteilung wurde gewählt um die Sensitivität, die Spezifität, den negativen prädiktiven Wert (NPW) und den positiven prädiktiven Wert (PPW) der untersuchten Parameter (Blutbild, Serumchemie, Karnofsky-Index, Alter, Ergussmenge, neurologische Symptome) zu bestimmen. Drei Wochen wurden als Grenzwert gewählt, da bei einem Zeitraum von weniger als drei Wochen eine Therapie in der Regel nicht sinnvoll erscheint und die Besitzer es ablehnen würden, Zeit und Geld in eine intensive Therapie zu investieren.

Aussagekräftige Parameter, in Bezug auf die Überlebenszeit, waren der Karnofsky-Index, die Ergussmenge, die Bilirubinkonzentration, die Thrombozytenanzahl und die Lymphozytenanzahl. Der Karnofsky-Index der Katzen dieser Studie lag am Tag der Aufnahme zwischen 60 % und 100 %. Mittels des Karnofsky-Indexes werden das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität der Katzen erfasst. Der Karnofsky-Index korreliert mit dem Fortschreiten der FIP und der Überlebenszeit. Ein Karnofsky-Index von 90 % wurde als optimaler Cut-off Wert ermittelt mit einer hohen Spezifität (92 %) und einem hohen NPW (91 %). Die Sensitivität gibt in diesem Fall an mit welcher Wahrscheinlichkeit Tiere, die länger als drei Wochen leben, einen bestimmten Wert (hier des Karnofsky-Index) haben. Der PPW gibt an wie viel Prozent der Tiere, die einen bestimmten Wert haben (z. B. Karnofsky-Index von 90 %), auch länger als drei Wochen leben. Der PPW des Karnofsky-Index weist darauf hin, dass eine Katze mit einem Karnofsky-Index ≥ 90 % zu 57 % länger als drei Wochen lebt. Der NPW dagegen gibt an mit welcher Wahrscheinlichkeit Katzen mit einem bestimmten Wert kürzer als drei Wochen leben. Der NPW des Karnofsky-Index zeigt an, dass eine Katze mit einem Karnofsky-Index < 90 % zu 91 % kürzer als drei Wochen lebt.

Auch die Ergussmenge korrelierte signifikant mit der Überlebenszeit. Katzen mit wenig Erguss hatten eine längere Lebenserwartung. Der Erguss ist eine Folge der Vaskulitis, die bei FIP durch eine nicht genau geklärte Pathogenese entsteht. Es wird eine Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion (JACOBSE-GEELS et al., 1980, PETERSEN & BOYLE, 1980) als Grund für die Vaskulitis genannt. Es entstehen aktivierte Makrophagen oder es werden durch Komplementanlagerung bei der Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion vasoaktive Amine freigesetzt, die zu einer endothelialen Zellretraktion und einer Entzündung führen (JACOBSE-GEELS et al., 1980; WEISS & SCOTT, 1981a, 1981b). Es ist nicht verwunderlich, dass die Ergussmenge mit der Überlebenszeit korreliert, da eine große Ergussmenge ein Anzeichen für eine fortgeschrittene Vaskulitis ist, die bei einer fortgeschrittenen FIP entsteht.

Die Lymphozytopenie bei Katzen mit FIP kann als ein "Stressleukogramm" interpretiert werden, das bei vielen systemischen Erkrankungen der Katze auftritt (PALTRINIERI et al., 2002, 2003; HARTMANN et al., 2003). Katzen mit einer hohen Anzahl an Lymphozyten haben eine längere Überlebenswahrscheinlichkeit. Die stärker ausgeprägte Lymphozytopenie bei kurzzeitüberlebenden Katzen ist vermutlich auf die fortgeschrittenere Krankheit zurückzuführen. Ein Grund für die prognostische Aussagekraft der Lymphozytenzahlen könnte sein, dass bei Katzen mit einer fortgeschrittenen FIP die Anzahl der T-Lymphozyten durch Apoptose abnimmt. Die Apoptose wird durch die FCoV-infizierten Zellen ausgelöst (HAAGMANS et al., 1996).

Eine hohe Bilirubinkonzentration spricht für eine Überlebenswahrscheinlichkeit von weniger als drei Wochen. Alle Katzen mit einem Bilirubingehalt $> 60 \mu\text{mol/l}$ lebten kürzer als drei Wochen. Die hohe Bilirubinkonzentration ist ein Indikator für eine Entzündung, da die Zytokine den Bilirubinabbau in den Leberzellen beeinflussen. Die Zytokine können die Genexpression der Transporter reduzieren oder die Transportproteinfunktion direkt hemmen (ZOLLNER & TRAUNER, 2006). Zytokine, welche den hepatobiliären Transport beeinflussen, sind Lipopolysaccharide, Interleukin-6, Interleukin-1 β und Tumornekrosefaktor- α (HARTMANN et al., 2002).

Je niedriger die Anzahl der Thrombozyten ist, desto geringer ist die Überlebenswahrscheinlichkeit. Der optimale Cut-off Wert der Thrombozyten liegt bei $175 \times 10^9/\text{l}$. Bei diesem Wert ist der NPW 100 %. Das bedeutet, dass Katzen mit einem Thrombozytengehalt $< 175 \times 10^9/\text{l}$ mit 100 %iger Wahrscheinlichkeit

kürzer als drei Wochen leben. Die immunmedierte Vaskulitis bei der FIP führt zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems und dadurch zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (Weiss et al., 1980; HARTMANN, 2005). Vermutlich verursacht die fortgeschrittene disseminierte intravasale Gerinnung eine niedrige Anzahl an Thrombozyten. Die Aktivierung des Gerinnungssystems ist umso stärker, je weiter fortgeschritten die FIP ist. Deshalb haben kurzzeitüberlebende Katzen einen niedrigeren Thrombozytengehalt als langzeitüberlebende Katzen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass der Karnofsky-Index der wichtigste prognostische Parameter ist, um die Überlebenszeit FIP-erkrankter Katzen einzuschätzen, gefolgt von der Ergussmenge. Andere wichtige Parameter sind die Lymphozytenanzahl, der Bilirubingehalt und die Thrombozytenanzahl. Diese Parameter sollten berücksichtigt werden, um dem Besitzer entweder zu einem Therapieversuch oder zu einer Euthanasie zu raten.

VIII. Zusammenfassung

Susanne Ritz

Untersuchung des Einflusses von felinem Interferon- ω auf die Überlebenszeit von Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis und der Aussagekraft prognostischer Parameter für die Überlebenszeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine kumulative Doktorarbeit, die vier Publikationen umfasst. Ziel der ersten Studie war es, den Einfluss von felinem Interferon- ω auf die Überlebenszeit und die Lebensqualität bei Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis zu evaluieren. Dafür wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie 37 Katzen mit einer bestätigten felinen infektiösen Peritonitis zwischen August 2004 und April 2006 mit felinem Interferon- ω oder Placebo behandelt. Sie erhielten zusätzlich Glukokortikoide, Antibiotika, eine passive Immunisierung sowie eine symptomatische Therapie, falls nötig. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit, der Lebensqualität, den klinischen Symptomen und den Laborparametern (Blutbild, Serumprofil) zwischen den Katzen die mit felinem Interferon- ω oder Placebo behandelt wurden, mit Ausnahme der Lymphozytenzahlen. Die Anzahl der Lymphozyten war bei Katzen, die mit felinem Interferon- ω behandelt wurden, signifikant niedriger. Die Überlebenszeit lag zwischen drei und 200 Tagen. Eine der Katzen, die mit felinem Interferon- ω behandelt wurde, lebte 200 Tage. Über etwa sechs Monate war diese Katze symptomfrei, bevor sie eine Sekundärinfektion entwickelte, einen Rückfall erlitt und nach 200 Tagen eingeschläfert werden musste.

Ziel der zweiten Studie war es aufzuzeigen, ob es eine Korrelation zwischen klinischen Symptomen oder Laborparametern und der Überlebenszeit gibt, sowie die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung zu ermitteln. In dieser prospektiven Arbeit wurden 43 Katzen mit einer bestätigten felinen infektiösen Peritonitis zwischen August 2004 und April 2006 aufgenommen. Die mediane Überlebenszeit lag bei acht Tagen, die durchschnittliche Überlebenszeit bei 15 Tagen. Der Karnofsky-Index, die Anzahl der Thrombozyten, die Anzahl der Lymphozyten, die Serumkonzentration von Bilirubin und die Ergussmenge korrelierten signifikant mit der Überlebenszeit. Ein niedriger Karnofsky-Index,

eine niedrige Anzahl an Thrombozyten und Lymphozyten sowie eine hohe Bilirubinkonzentration und eine große Ergussmenge sagen eine kurze Überlebenszeit voraus.

Die dritte Publikation ist ein Übersichtsartikel über bisher veröffentlichte *in-vivo*-Studien bei Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis. Der Überblick zeigt auf, dass viele Wirkstoffe getestet wurden, aber kaum eine der Studien einen guten Studienaufbau aufweisen konnte (100 %ig diagnostizierte FIP, Kontrollgruppe).

Die vierte Veröffentlichung ist ein Fallbericht. In diesem Fallbericht werden die klinischen Symptome, Laborveränderungen, Diagnose, Therapie und Verlauf einer Katze mit feliner infektiöser Peritonitis dargestellt.

IX. Summary

Susanne Ritz

Influence of feline interferon- ω on the survival time of cats with feline infectious peritonitis and prognostic parameters to predict survival time

This cumulative doctoral thesis contains 4 publications. Aim of the first study was to evaluate the influence of feline interferon- ω on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. In this placebo-controlled double-blind study, 37 cats suffering from feline infectious peritonitis were included. Inclusion criterion was a confirmed diagnosis of FIP. Cats were included from August 2004 to April 2006. They were treated randomly with either feline interferon- ω or placebo. Additionally, glucocorticoids, antibiotics, passive immunization, and symptomatic treatment were given. There was no statistically significant difference in survival time, quality of life, or any other clinical or laboratory parameter (including complete blood count, serum biochemistry profile) in cats treated with feline interferon- ω *versus* cats treated with placebo besides number of lymphocytes. The number of lymphocytes was significantly lower in cats treated with feline interferon- ω . The cats survived between 3 and 200 days. One cat treated with feline interferon- ω lived for 200 days. This cat showed no symptoms for approximately 6 months, but had to be euthanized after 200 days due to a recurrence of FIP following secondary upper respiratory tract infection.

The aim of the second prospective study was to evaluate if clinical symptoms or laboratory parameters correlate with the survival time and to evaluate median survival time after diagnosis. In this study, 43 cats with confirmed feline infectious peritonitis were included between August 2004 and April 2006. Median survival time was 8 days and mean survival time was 15 days after diagnosis. Karnofsky's score, number of thrombocytes, number of lymphocytes, concentration of bilirubin in serum, and the amount of effusion significantly correlated with survival time. A low Karnofsky's score, low numbers of thrombocytes and lymphocytes, a high concentration of bilirubin, and a high amount of effusion were associated with a poor prognosis.

The third publication is a review about treatment of cats with feline infectious peritonitis summarizing all published reports and studies in the literature. A lot of drugs have been tested, but very few had proven efficacy. Nearly all the mentioned studies had no confirmed diagnosis of feline infectious peritonitis and no control group.

The fourth publication is a case report. In this report clinical signs, laboratory values, diagnosis, treatment, and outcome of a cat with feline infectious peritonitis were described.

X. Literaturverzeichnis

Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and Molecular Immunology. 4 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2000:279-90.

Addie DD, Jarrett JO. Feline coronavirus antibodies in cats. Vet Rec. 1992;131(9):202-3.

Addie DD, Dennis JM, Toth S, Callanan JJ, Reid S, Jarrett O. Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus. Vet Rec. 2000;146(15):419-24.

Aktories K, Unger C. Mittel zur Behandlung von Tumoren - Tumorchemotherapie. In: Aktories K, Förstermann U, Hoffmann F, Starke K, eds. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9 ed. München: Elsevier 2005:921-59.

Aloia RC, Tian H, Jensen FC. Lipid composition and fluidity of the human immunodeficiency virus envelope and host cell plasma membranes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(11):5181-5.

Baba T, Yamashita N, Kodama H, Mukamoto M, Asada M, Nakamoto K, Nose Y, McGruder ED. Effect of tylosin tartrate on humoral immune responses in chickens. Zentralbl Veterinarmed B. 1998a;45(5):279-86.

Baba T, Yamashita N, Kodama H, Mukamoto M, Asada M, Nakamoto K, Nose Y, McGruder ED. Effect of tylosin tartrate (Tylan Soluble) on cellular immune responses in chickens. Poult Sci. 1998b;77(9):1306-11.

Baker DE, Campbell RK. Pentoxifylline: a new agent for intermittent claudication. Drug Intell Clin Pharm. 1985;19(5):345-8.

Barlough JE, Scott FW. Effectiveness of three antiviral agents against FIP virus in vitro. Vet Rec. 1990;126(22):556-8.

Barlough JE, Shacklett BL. Antiviral studies of feline infectious peritonitis virus in vitro. *Vet Rec.* 1994;135(8):177-9.

Benetka V, Kubber-Heiss A, Kolodziejek J, Nowotny N, Hofmann-Parisot M, Mostl K. Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol.* 2004;99(1):31-42.

Berne RM, Knabb RM, Ely SW, Rubio R. Adenosine in the local regulation of blood flow: a brief overview. *Fed Proc.* 1983;42(15):3136-42.

Bertens AP. Passive and active immunization against feline enteritis and rhinotracheitis in experimental cats. *Tijdschr Diergeneeskd.* 1979;104(3):107-10.

Betzel C, Rachev R, Dolashka P, Genov N. Actinomycins as proteinase inhibitors. *Biochim Biophys Acta.* 1993;1161(1):47-51.

Bilkei G. Beitrag zur Therapie der FIP. *Tierarztl Umsch.* 1988;43:192-6.

Biron C, Sen GC. Interferons and other cytokines. In: Knipe D, Howley P, Griffin D, Lamb R, Martin M, Strauss S, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2001.

Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu Rev Immunol.* 1997;15:749-95.

Bölskei A, Bilkei G. Langzeitstudie über behandelte FIP-verdächtige Katzen. *Tierarztl Umsch.* 1995;50:721-8.

Brooks BM, Hart CA, Coleman JW. Differential effects of beta-lactams on human IFN-gamma activity. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(6):1122-5.

Buchanan JH, Rattan SI, Stevens A, Holliday R. Intracellular accumulation of a fluorescent derivative of paromomycin in human fibroblasts. *J Cell Biochem.* 1982;20(1):71-80.

Cadman E, Benz C. Uridine and cytidine metabolism following inhibition of de novo pyrimidine synthesis by pyrazofurin. *Biochim Biophys Acta*. 1980;609(3):372-82.

Cantell K, Pyhala L. Circulating interferon in rabbits after administration of human interferon by different routes. *J Gen Virol*. 1973;20(1):97-104.

Cao XY, Dong M, Shen JZ, Wu BB, Wu CM, Du XD, Wang Z, Qui YT, Li BY. Tilmicosin and tylosin have anti-inflammatory properties via modulation of COX-2 and iNOS gene expression and production of cytokines in LPS-induced macrophages and monocytes. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27(5):431-8.

Carpick BW, Graziano V, Schneider D, Maitra RK, Lee X, Williams BR. Characterization of the solution complex between the interferon-induced, double-stranded RNA-activated protein kinase and HIV-I trans-activating region RNA. *J Biol Chem*. 1997;272(14):9510-6.

Chabner BA, Ryan DP, Paz-Ares L, Garcia-Carbonero R, Calabresi P. Antineoplastic agents. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10 ed. New York: McGraw-Hill 2001:1389-11459.

Chang, W-L, Su W-L, Pang VF, Pan M-J. Treatment of two cases of feline infectious peritonitis. *Memories College Agriculture National Taiwan University* 1995;35:480-87.

Colgrove DJ, Parker AJ. Feline infectious peritonitis. *J Small Anim Pract*. 1971;12(4):225-32.

Corapi WV, Olsen CW, Scott FW. Monoclonal antibody analysis of neutralization and antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus. *J Virol*. 1992;66(11):6695-705.

Corapi WV, Darteil RJ, Audonnet JC, Chappuis GE. Localization of antigenic sites of the S glycoprotein of feline infectious peritonitis virus involved in neutralization and antibody-dependent enhancement. *J Virol.* 1995;69(5):2858-62.

Cummins JM, Beilharz MW, Krakowka S. Oral use of interferon. *J Interferon Cytokine Res.* 1999;19(8):853-7.

De Groot-Mijnes JD, van Dun JM, van der Most RG, de Groot RJ. Natural history of a recurrent feline coronavirus infection and the role of cellular immunity in survival and disease. *J Virol.* 2005;79(2):1036-44.

De La Fuente M, Miquel J, Catalan MP, Victor VM, Guayerbas N. The amount of thiolic antioxidant ingestion needed to improve several immune functions is higher in aged than in adult mice. *Free Radic Res.* 2002;36(2):119-26.

Dewerchin HL, Cornelissen E, Nauwynck HJ. Replication of feline coronaviruses in peripheral blood monocytes. *Arch Virol.* 2005;150(12):2483-500.

Diarra MS, Malouin F, Jacques M. Postantibiotic and physiological effects of tilmicosin, tylosin, and apramycin at subminimal and suprainhibitory concentrations on some swine and bovine respiratory tract pathogens. *Int J Antimicrob Agents.* 1999;12(3):229-37.

Disque DF, Case MT, Youngren JA. Feline infectious peritonitis. *J Am Vet Med Assoc.* 1968;152(4):372-5.

Douglas HC, Gunter SE. The taxonomic position of *Corynebacterium acnes*. *J Bacteriol.* 1946;52(1):15-23.

Dufour V, Millon L, Faucher JF, Bard E, Robinet E, Piarroux R, Vuitton DA, Meillet D. Effects of a short-course of amoxicillin/clavulanic acid on systemic and mucosal immunity in healthy adult humans. *Int Immunopharmacol.* 2005;5(5):917-28.

Egberink HF, Herrewegh AP, Schuurman NM, van der Linde-Sipman JS, Horzinek MC, de Groot RJ. FIP, easy to diagnose? *Vet Q.* 1995;17:24-5.

Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, pro/Anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab.* 1999;10(9):359-68.

Fisher DE. Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold. *Cell.* 1994;78(4):539-42.

Flint SJ, Enquist LW, Krug RM, Racaniello VR, Skalka AM. Washington DC: ASM Press 2000.

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):1307-12.

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):1313-8.

Ford RB. Biological response modifiers in the management of viral infection. *Vet Clin North Am.* 1986;16(6):1191-204.

France MP, Smith AL, Stevenson R, Barthold SW. Granulomatous peritonitis and pleuritis in interferon-gamma gene knockout mice naturally infected with mouse hepatitis virus. *Aust Vet J.* 1999;77(9):600-4.

Fraschini F, Scaglione F, Ferrara F, Marelli O, Braga PC, Teodori F. Evaluation of the immunostimulating activity of erythromycin in man. *Chemotherapy.* 1986;32(3):286-90.

Galabov AS, Mastikova M. Dipyridamole is an interferon inducer. *Acta Virol.* 1982;26(3):137-47.

Galabov AS, Mastikova M. Interferon-inducing activity of dipyridamole in mice. *Acta Virol.* 1983 Jul;27(4):356-8.

Galabov AS, Mastikova M. Dipyridamole induces interferon in man. *Biomed Pharmacother.* 1984;38(8):412-3.

Greene CE, Schultz RD. Immunoprophylaxis. In: Greene CE, ed. *Infectious Diseases of the dog and cat.* 3 ed. St. Louis: Saunders Elsevier 2006:1069-1119.

Guayerbas N, Puerto M, Alvarez P, de la Fuente M. Improvement of the macrophage functions in prematurely ageing mice by a diet supplemented with thiolic antioxidants. *Cell Mol Biol.* 2004;50:677-81.

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.

Gunn-Moore D, Mc Cann T. Use of recombinant feline interferon to treat feline infectious peritonitis. In: Mari Kd, ed. *Veterinary Interferon Handbook.* 1 ed 2004:118-24.

Gut M, Leutenegger C, Schiller I, Wiseman A, Meli M, Lutz H. Kinetics of FCoV Infection in kitten born in catteries of high risk for FIP under different rearing conditions. Abstract Second International Feline Coronavirus/Feline Infectious Peritonitis Symposium, Glasgow, Great Britain, 2002.

Haagmans BL, Egberink HF, Horzinek MC. Apoptosis and T-cell depletion during feline infectious peritonitis. *J Virol.* 1996;70(12):8977-83.

Hammerschmidt DE, Kotasek D, McCarthy T, Huh PW, Freyburger G, Vercellotti GM. Pentoxifylline inhibits granulocyte and platelet function, including granulocyte priming by platelet activating factor. *J Lab Clin Med.* 1988;112(2):254-63.

Hansen JE, Witzke NM, Nielsen C, Mathiesen LR, Teglbjaerg LS, Nielsen CM, Nielsen JO. Derivatives of amphotericin inhibit infection with human

immunodeficiency virus in vitro by different modes of action. *Antiviral Res.* 1990;14(3):149-59.

Hansen JE, Nielsen C, Svenningsen A, Witzke N, Mathiesen LR. Synergistic antiviral effect in vitro of azidothymidine and amphotericin B methyl ester in combination on HIV infection. *Scand J Infect Dis.* 1992;24(1):35-9.

Hartmann G, Cheung AK, Piquette-Miller M. Inflammatory cytokines, but not bile acids, regulate expression of murine hepatic anion transporters in endotoxemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303(1):273-81.

Hartmann K, Binder C, Hirschberger J, Cole D, Reinacher M, Schroo S, Frost J, Egberink H, Lutz H, Hermanns W. Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med.* 2003;17(6):781-90.

Hartmann K. Feline infectious peritonitis. *Vet Clin North Am.* 2005;35(1):39-79.

Hartmann K. Antiviral and Immunomodulatory Chemotherapy. In: Greene CE, ed. *Infectious Diseases of the cat and dog.* 3 ed. St. Louis: Saunders Elsevier 2006:10-25.

Hayashi T, Ishida T, Fujiwara K. Glomerulonephritis associated with feline infectious peritonitis. *Nippon Juigaku Zasshi.* 1982;44(6):909-16.

Hayden FG. Antimicrobial agents (continued) antiviral agents (Nonretroviral). In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10 ed. New York: MacGraw-Hill 2001:1313-47.

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):684-9.

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):622-31.

Herrewegh AA, Mahler M, Hedrich HJ, Haagmans BL, Egberink HF, Horzinek MC, Rottier PJ, de Groot RJ. Persistence and evolution of feline coronavirus in a closed cat-breeding colony. *Virology*. 1997;234(2):349-63.

Hickman MA, Morris JG, Rogers QR, Pedersen NC. Elimination of feline coronavirus infection from a large experimental specific pathogen-free cat breeding colony by serologic testing and isolation. *Feline Pract*. 1995;23:96-102.

Hiraku S, Taniguchi K, Wakitani K, Omawari N, Kira H, Miyamoto T, Okegawa T, Kawasaki A, Ujiie A. Pharmacological studies on the TXA2 synthetase inhibitor (E)-3-[p-(1H-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]-2-propenoic acid (OKY-046). *Jpn J Pharmacol*. 1986;41(3):393-401.

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):207-17.

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):557-62.

Hohdatsu T, Yamada H, Ishizuka Y, Koyama H. Enhancement and neutralization of feline infectious peritonitis virus infection in feline macrophages by neutralizing monoclonal antibodies recognizing different epitopes. *Microbiol Immunol*. 1993;37(6):499-504.

Hohdatsu T, Tokunaga J, Koyama H. The role of IgG subclass of mouse monoclonal antibodies in antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection of feline macrophages. *Arch Virol*. 1994;139(3-4):273-85.

Horzinek MC, Osterhaus AD. Feline infectious peritonitis: a worldwide serosurvey. *Am J Vet Res.* 1979;40(10):1487-92.

Ikeda K, Ichikawa T, Wakimoto H, Silver JS, Deisboeck TS, Finkelstein D, Harsh GR, Louis DN, Bartus RT, Hochberg FH, Chiocca EA. Oncolytic virus therapy of multiple tumors in the brain requires suppression of innate and elicited antiviral responses. *Nat Med.* 1999;5(8):881-7.

Ishida T, Shibana A, Tanaka S, Uchida K, Mochizuki M. Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* 2004;6(2):107-9.

Jacobse-Geels HE, Daha MR, Horzinek MC. Isolation and characterization of feline C3 and evidence for the immune complex pathogenesis of feline infectious peritonitis. *J Immunol.* 1980;125(4):1606-10.

Jordan GW, Seet EC. Antiviral effects of amphotericin B methyl ester. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978;13(2):199-204.

Kass PH, Dent T. The epidemiology of feline infectious peritonitis in catteries. *Feline Pract.* 1995;23(3):27-32.

Kipar A, Kremendahl J, Addie DD, Leukert W, Grant CK, Reinacher M. Fatal enteritis associated with coronavirus infection in cats. *J Comp Pathol.* 1998;119(1):1-14.

Kipar A, Bellmann S, Gunn-Moore DA, Leukert W, Kohler K, Menger S, Reinacher M. Histopathological alterations of lymphatic tissues in cats without feline infectious peritonitis after long-term exposure to FIP virus. *Vet Microbiol.* 1999;69(1-2):131-7.

Kipar A, Kohler K, Leukert W, Reinacher M. A comparison of lymphatic tissues from cats with spontaneous feline infectious peritonitis (FIP), cats with FIP virus infection but no FIP, and cats with no infection. *J Comp Pathol.* 2001;125(2-3):182-91.

Kipar A, Baptiste K, Barth A, Reinacher M. Natural FCoV infection: cats with FIP exhibit significantly higher viral loads than healthy infected cats. *J Feline Med Surg.* 2006;8(1):69-72.

Kiss I, Poland AM, Pedersen NC. Disease outcome and cytokine responses in cats immunized with an avirulent feline infectious peritonitis virus (FIPV)-UCD1 and challenge-exposed with virulent FIPV-UCD8. *J Feline Med Surg.* 2004;6(2):89-97.

Kita E, Sawaki M, Nishikawa F, Mikasa K, Yagyu Y, Takeuchi S, Yasui K, Narita N, Kashiba S. Enhanced interleukin production after long-term administration of erythromycin stearate. *Pharmacology.* 1990;41(4):177-83.

Koech DK, Obel AO. Efficacy of Kemron (low dose oral natural human interferon alpha) in the management of HIV-1 infection and acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *East Afr Med J.* 1990;67:64-70.

Krensky AM, Strom TB, Bluestone JA. Immunomodulators: Immunosuppressive agents, tolerogens, and immunostimulants. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10 ed. New York: MacGraw-Hill 2001:1463-84.

Kurz A. Antivirale Therapie. In: Dietrich HA, Eichler H-G, Kurz A, eds. *Antiinfektiva.* 1 ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 1998:157-8.

Kyuwa S, Tagawa Y, Machii K, Shibata S, Doi K, Fujiwara K, Iwakura Y. MHV-induced fatal peritonitis in mice lacking IFN-gamma. *Adv Exp Med Biol.* 1998a;440:445-50.

Kyuwa S, Tagawa Y, Shibata S, Doi K, Machii K, Iwakura Y. Murine coronavirus-induced subacute fatal peritonitis in C57BL/6 mice deficient in gamma interferon. *J Virol.* 1998b;72(11):9286-90.

Lewis EL, Harbour DA, Beringer JE, Grinsted J. Differential in vitro inhibition of feline enteric coronavirus and feline infectious peritonitis virus by actinomycin D. *J Gen Virol.* 1992;73:3285-8.

Lim HW, Gigli I. Role of complement in porphyrin-induced photosensitivity. *J Invest Dermatol.* 1981;76(1):4-9.

Lutz H, Hauser B, Horzinek MC. Feline infectious peritonitis (FIP) - the present state of knowledge. *J Small Anim Pract.* 1986;27:108-16.

Macintyre G, Woods DE, Anderson R. Hygromycin B inhibits synthesis of murine coronavirus RNA. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(12):2630-3.

Madewell BR, Crow SE, Nickerson TR. Infectious peritonitis in a cat that subsequently developed a myeloproliferative disorder. *J Am Vet Med Assoc.* 1978;172(2):169-72.

Maehlen T, Degre M. Lack of activity of fusidic acid against human immunodeficiency virus in monocytes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(5):680-3.

Malik Z, Hanania J, Nitzan Y. Bactericidal effects of photoactivated porphyrins - an alternative approach to antimicrobial drugs. *J Photochem Photobiol B.* 1990;5(3-4):281-93.

Marples MJ. The normal flora of the human skin. *Br J Dermatol.* 1969;81:2-13.

Martin SJ, Lennon SV, Bonham AM, Cotter TG. Induction of apoptosis (programmed cell death) in human leukemic HL-60 cells by inhibition of RNA or protein synthesis. *J Immunol.* 1990;145(6):1859-67.

McReynolds C, Macy D. Feline infectious peritonitis. Part I. Etiology and diagnosis. *Comp Cont Educ Pract Vet.* 1997;19:1007-16.

Megid J, Kaneno R. Natural killer activity in mice infected with rabies virus and submitted to *P. acnes* (*Propionibacterium acnes*) as immunomodulator. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2000;23(2):91-7.

Mizutani T, Inagaki H, Araki K, Kariwa H, Arikawa J, Takashima I. Inhibition of Borna disease virus replication by ribavirin in persistently infected cells. *Arch Virol.* 1998;143(10):2039-44.

Moazed D, Noller HF. Interaction of antibiotics with functional sites in 16S ribosomal RNA. *Nature.* 1987;327(6121):389-94.

Mochizuki M, Nakatani H, Yoshida M. Inhibitory effects of recombinant feline interferon on the replication of feline enteropathogenic viruses in vitro. *Vet Microbiol.* 1994;39(1-2):145-52.

Mochizuki M, Mitsutake Y, Miyanohara Y, Higashihara T, Shimizu T, Hohdatsu T. Antigenic and plaque variations of serotype II feline infectious peritonitis coronaviruses. *J Vet Med Sci.* 1997;59(4):253-8.

Mogensen KE, Lewerenz M, Reboul J, Lutfalla G, Uze G. The type I interferon receptor: structure, function, and evolution of a family business. *J Interferon Cytokine Res.* 1999;19(10):1069-98.

Neuner P, Klosner G, Schauer E, Pourmojib M, Macheiner W, Grunwald C, Knobler R, Schwarz A, Luger TA, Schwarz T. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunology.* 1994;83(2):262-7.

O'Brien SJ, Roelke ME, Marker L, Newman A, Winkler CA, Meltzer D, Colly L, Evermann JF, Bush M, Wildt DE. Genetic basis for species vulnerability in the cheetah. *Science.* 1985;227(4693):1428-34.

Olsen CW, Corapi WV, Ngichabe CK, Baines JD, Scott FW. Monoclonal antibodies to the spike protein of feline infectious peritonitis virus mediate

antibody-dependent enhancement of infection of feline macrophages. *J Virol.* 1992;66(2):956-65.

Otake T, Miyano K, Mori H, Morimoto M, Ueba N, Kunita N, Nakashima H, Kurimura T. Anti-HIV-1 activity of sulfated amphotericin B in vitro. *Antiviral Res.* 1991;16(3):243-55.

Pace JL, Russell SW, LeBlanc PA, Murasko DM. Comparative effects of various classes of mouse interferons on macrophage activation for tumor cell killing. *J Immunol.* 1985;134(2):977-81.

Paltrinieri S, Cammarata Parodi M, Cammarata G, Mambretti M. Type IV hypersensitivity in the pathogenesis of FIPV-induced lesions. *Zentralbl Veterinarmed B.* 1998a;45(3):151-9.

Paltrinieri S, Cammarata Parodi M, Cammarata G, Comazzi S. Some aspects of humoral and cellular immunity in naturally occurring feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 1998b;65(2-4):205-20.

Paltrinieri S, Comazzi S, Spagnolo V, Giordano A. Laboratory changes consistent with feline infectious peritonitis in cats from multicat environments. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2002;49(10):503-10.

Paltrinieri S, Ponti W, Comazzi S, Giordano A, Poli G. Shifts in circulating lymphocyte subsets in cats with feline infectious peritonitis (FIP): pathogenic role and diagnostic relevance. *Vet Immunol Immunopathol.* 2003;96(3-4):141-8.

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):368-77.

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):229-34.

Pedersen NC, Evermann JF, McKeirnan AJ, Ott RL. Pathogenicity studies of feline coronavirus isolates 79-1146 and 79-1683. *Am J Vet Res.* 1984;45(12):2580-5.

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

Pesteanu-Somogyi LD, Radzai C, Pressler BM. Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. *J Feline Med Surg.* 2006;8(1):1-5.

Petersen NC, Boyle JF. Immunologic phenomena in the effusive form of feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res.* 1980;41(6):868-76.

Plewig G, Hennes R, Maas B, Mack-Hennes A. Remissionsverhalten nach niedrigdosierter 13-cis-Retinsäuretherapie bei Acne papulo-pustulosa. *Z Hautkr.* 1986(61):1205-10.

Plewig G, Kligman AM, Jansen T. *Acne and Rosacea.* 3 ed. Berlin: Springer 2000:73-75.

Plumb DC. *Veterinary Drug Handbook.* 5 ed. Iowa State University Press 2005: 654-656.

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):3180-4.

Potkay S, Bacher JD, Pitts TW. Feline infectious peritonitis in a closed breeding colony. *Lab Anim Sci.* 1974;24(2):279-89.

Pottage JC, Jr., Kessler HA. Inhibition of in vitro HBsAg production by amphotericin B and ketoconazole. *J Med Virol.* 1985;16(3):275-81.

Povey RC. In vitro antiviral efficacy of ribavirin against feline calicivirus, feline viral rhinotracheitis virus, and canine parainfluenza virus. *Am J Vet Res.* 1978;39(1):175-8.

Puttner H. Mona lebt. *Gesund & Vital* 02.07.2005. 2005:8-9.

Ras GJ, Anderson R. An in-vitro study of oral therapeutic doses of co-trimoxazole and erythromycin stearate on abnormal polymorphonuclear leucocyte migration. *J Antimicrob Chemother.* 1986;17(2):185-93.

Richter M, Schinking MF, Mostl K. Nachweis von Infektionen mit dem feline Coronavirus Typ II im Blut von Katzen mittels reverser Transcriptase Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). *Wiener Tierarztl Monatsschr.* 1996;83:263-8.

Rife SU, Marquez MG, Escalante A, Velich T. The effect of testosterone on the immune response. 1. Mechanism of action on antibody-forming cells. *Immunol Invest.* 1990;19(3):259-70.

Rill RL, Hecker KH. Sequence-specific actinomycin D binding to single-stranded DNA inhibits HIV reverse transcriptase and other polymerases. *Biochemistry.* 1996;35(11):3525-33.

Roberts LJ, Morrow D. Analgetic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10 ed. New York: McGraw-Hill 2001:687-731.

Robison RL. *Feline Fibrinous Peritonitis.* Philadelphia: W.B. Saunders Company 1968.

Robison RL, Holzworth J, Gilmore CE. Naturally occurring feline infectious peritonitis: signs and clinical diagnosis. *J Am Vet Med Assoc.* 1971;158(6):981-6.

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):1111-5.

Rottier PJ. The molecular dynamics of feline coronaviruses. *Vet Microbiol.* 1999;69(1-2):117-25.

Schaffner CP, Plescia OJ, Pontani D, Sun D, Thornton A, Pandey RC, Sarin PS. Anti-viral activity of amphotericin B methyl ester: inhibition of HTLV-III replication in cell culture. *Biochem Pharmacol.* 1986;35(22):4110-3.

Schellekens H, Geelen G, Meritet JF, Maury C, Tovey MG. Oromucosal interferon therapy: relationship between antiviral activity and viral load. *J Interferon Cytokine Res.* 2001;21(8):575-81.

Scherk M. Feline Infectious Peritonitis: What's new? Abstract BSAVA; Birmingham; 2006:62-5.

Schimmer GP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitor of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10 ed. New York: McGraw-Hill 2001:1649-77.

Schneider R, Schmid-Schonbein H, Kiesewetter H. The rheological efficiency of parenteral pentoxifylline (Trental) in patients with ischemic brain lesions. Preliminary results. *Eur Neurol.* 1983;22:98-104.

Schuurs AH, Verheul HA. Effects of gender and sex steroids on the immune response. *J Steroid Biochem.* 1990;35(2):157-72.

Selvam MP, Blay RA, Geyer S, Buck SM, Pollock L, Mayner RE, Epstein JS. Inhibition of HIV-1 replication in H9 cells by nystatin-A compared with other antiviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1993;9(5):475-81.

Shi MM, Young JD. [3H]dipyridamole binding to nucleoside transporters from guinea-pig and rat lung. *Biochem J.* 1986;240(3):879-83.

Sidky YA, Borden EC. Inhibition of angiogenesis by interferons: effects on tumor- and lymphocyte-induced vascular responses. *Cancer Res.* 1987;47(19):5155-61.

Smyth NR, McCracken C, Gaskell RM, Cameron JM, Coates JA, Gaskell CJ, Hart CA, Bennett M. Susceptibility in cell culture of feline immunodeficiency virus to eighteen antiviral agents. *J Antimicrob Chemother.* 1994;34(4):589-94.

Stahlmann R, Lode H. Antibiotika und Chemotherapeutika - antiinfektiöse Therapie. In: Aktories K, Förstermann U, Hoffmann F, Starke K, eds. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 9 ed. München: Elsevier 2005:781-919.

Stoddart ME, Whicher JT, Harbour DA. Cats inoculated with feline infectious peritonitis virus exhibit a biphasic acute phase plasma protein response. *Vet Rec.* 1988;123(24):622-4.

Tonew M, Tonew E, Mentel R. The antiviral activity of dipyridamole. *Acta Virol.* 1977;21(2):146-50.

Tulkens P, Trouet A. Uptake and intracellular localization of kanamycin and gentamycin in the lysosomes of cultured fibroblasts. *Arch Int Physiol Biochim.* 1974;82(5):1018-9.

Tulkens P, Trouet A. The uptake and intracellular accumulation of aminoglycoside antibiotics in lysosomes of cultured rat fibroblasts. *Biochem Pharmacol.* 1978;27(4):415-24.

Ueda N, Muteki T, Tajiri M, Tayama F, Tsutsumi Y, Watanabe H, Sakanashi K, Yoshitake K. Clinical evaluation of the effect of pentoxifylline on circulatory behavior of the brain. *Kurume Med J.* 1979;26(4):331-4.

Ueda Y, Sakurai T, Kasama K, Satoh Y, Atsumi K, Hanawa S, Uchino T, Yanai A. Pharmacokinetic properties of recombinant feline interferon and its stimulatory effect on 2',5'-oligoadenylate synthetase activity in the cat. *J Vet Med Sci.* 1993a;55(1):1-6.

Ueda Y, Sakurai T, Yanai A. Homogeneous production of feline interferon in silkworm by replacing single amino acid code in signal peptide region in recombinant baculovirus and characterization of the product. *J Vet Med Sci.* 1993b;55(2):251-8.

Vennema H, Poland A, Floyd Hawkins K, 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;23:40-4.

Wagner N. Vaskulitis–Klassifikation und Immunpathogenese. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2006;154(9):859-64.

Walter JH, Rudolph R. The frequency and pathogenesis of feline infectious peritonitis (FIP). *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 1989;96(4):194-6, 201.

Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs.* 1987;34(1):50-97.

Watari T, Kaneshima T, Tsujimoto H, Ono K, Hasegawa A. Effect of thromboxane synthetase inhibitor on feline infectious peritonitis in cats. *J Vet Med Sci.* 1998;60(5):657-9.

Weber HU, Fleming JF, Miquel J. Thiazolidine-4-carboxylic acid, a physiologic sulfhydryl antioxidant with potential value in geriatric medicine. *Arch Gerontol Geriatr.* 1982;1(4):299-310.

Weiss RC, Dodds WJ, Scott FW. Disseminated intravascular coagulation in experimentally induced feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res.* 1980;41(5):663-71.

Weiss RC, Scott FW. Pathogenesis of feline infectious peritonitis: nature and development of viremia. *Am J Vet Res.* 1981a;42(3):382-90.

Weiss RC, Scott FW. Pathogenesis of feline infectious peritonitis: pathologic changes and immunofluorescence. *Am J Vet Res.* 1981b;42(12):2036-48.

Weiss RC, Scott FW. Antibody-mediated enhancement of disease in feline infectious peritonitis: comparisons with dengue hemorrhagic fever. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 1981c;4(2):175-89.

Weiss RC, Toivio-Kinnucan M. Inhibition of feline infectious peritonitis virus replication by recombinant human leukocyte (alpha) interferon and feline fibroblastic (beta) interferon. *Am J Vet Res.* 1988;49(8):1329-35.

Weiss RC. Feline infectious peritonitis and other coronaviruses. *The Cat Diseases and Clinical Management.* New York, USA: Churchill Livingstone 1989:333-5.

Weiss RC, Oostrom-Ram T. Inhibitory effects of ribavirin alone or combined with human alpha interferon on feline infectious peritonitis virus replication in vitro. *Vet Microbiol.* 1989;20(3):255-65.

Weiss RC, Cox NR, Oostrom-Ram T. Effect of interferon or *Propionibacterium acnes* on the course of experimentally induced feline infectious peritonitis in specific-pathogen-free and random-source cats. *Am J Vet Res.* 1990;51(5):726-33.

Weiss RC. The diagnosis and clinical management of feline infectious peritonitis. *Vet Med.* 1991:308-19.

Weiss RC, Cox NR, Martinez ML. Evaluation of free or liposome-encapsulated ribavirin for antiviral therapy of experimentally induced feline infectious peritonitis. *Res Vet Sci.* 1993;55(2):162-72.

Woffendin C, Plagemann PG. Nucleoside transporter of pig erythrocytes. Kinetic properties, isolation and reaction with nitrobenzylthioinosine and dipyridamole. *Biochim Biophys Acta*. 1987;903(1):18-30.

Wolfe LG, Griesemer RA. Feline infectious peritonitis. *Pathol Vet*. 1966;3(3):255-70.

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

Zeidner NS, Myles MH, Mathiason-DuBard CK, Dreitz MJ, Mullins JI, Hoover EA. Alpha interferon (2b) in combination with zidovudine for the treatment of presymptomatic feline leukemia virus-induced immunodeficiency syndrome. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(9):1749-56.

Zollner G, Trauner M. Molecular mechanisms of cholestasis. *Wien Med Wochenschr*. 2006;156(13-14):380-5.

XI. Anhang**Lebenslauf****Persönliche Daten**

Name	Susanne Julia Ritz
Geburtsdatum	27.11.1978
Geburtsort	Heidelberg
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1985 – 1989	Pestalozzi Grundschule, Heidelberg
1989 – 1998	Gymnasium Englisches Institut, Heidelberg

Hochschulstudium

1998 – 2004	Studium der Tiermedizin an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig- Maximilians-Universität, München
17.03.2004	Approbation

Promotion

Seit 04/2004	Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München
--------------	--

Danksagung

Sehr herzlich möchte ich mich bei Prof. Dr. Katrin Hartmann für die Unterstützung und Förderung bedanken, sowie die gute und flexible Zusammenarbeit während der Verfassung dieser Arbeit. Insbesondere möchte ich mich auch für die Motivation und den festen Glauben an diese Doktorarbeit bedanken.

Prof. Herman Egberink möchte ich für seine Unterstützung und bereitwillige Hilfe danken.

Bei Karine de Mari bedanke ich mich für die Unterstützung, ohne die diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Prof. Dr. Küchenhoff und Bernd Hofner möchte ich für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung danken.

An dieser Stelle auch vielen Dank an Anja Hartmann für die Gesellschaft, Unterstützung und Hilfsbereitschaft während vieler Stunden und Nächte mit den Katzen.

Vielen Dank an Anika Pachten, die einigen meiner besitzerlosen Katzen ein Zuhause geboten hat. Auch bedanken möchte ich mich bei Stefanie Rau und Ulrike Müller für die Hilfe und Unterstützung vor allem im EDV-Bereich.

Vielen Dank an das Tierheim Lechleite für die hilfreiche Zusammenarbeit.

Daneben möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Medizinischen Kleintierklinik für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung bedanken; insbesondere Susanne Stöckert und Sylvia Klohs für die Betreuung meiner Studienkatzen.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen geliebten Eltern bedanken, ohne deren liebevolle Unterstützung sowohl das Studium als auch die Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre. Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Geschwistern Christina, Robert und Gabriele bedanken, die für mich und meine Probleme immer ein offenes Ohr hatten. Vor allem aber möchte ich mich bei meiner einzigartigen und großartigen Familie dafür bedanken, dass sie da ist.

Zum Schluss möchte ich noch all meinen Freunden danken, die mich je nach Bedarf unterstützt, aufgemuntert oder abgelenkt haben.