

Aus dem Institut für
Veterinär-Pathologie der
Justus-Liebig-Universität Gießen

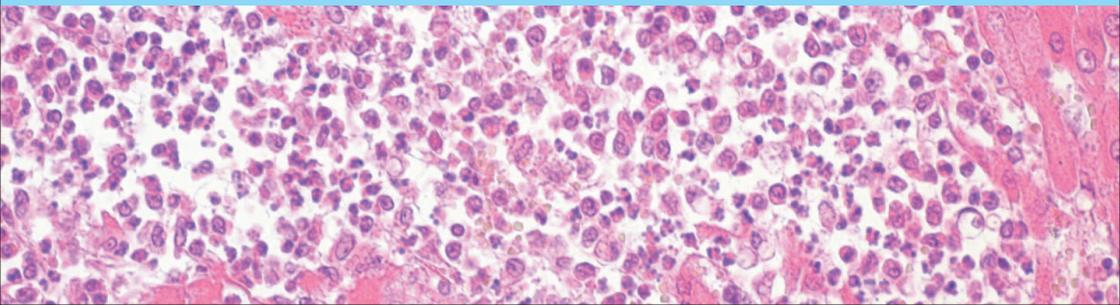
Nachweis von Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) in der Leber bei Feline Infektiöser Peritonitis

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

Eingereicht von

Annika Herrmann
Tierärztin aus Frankfurt am Main

Gießen, 2010



Bibliografische Informationen der Deutschen Bibliothek

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

1. Auflage 2010

© 2010 by Verlag: **Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft Service GmbH,**
Gießen
Printed in Germany

ISBN 978-3-941703-76-6

Verlag: DVG Service GmbH
Friedrichstraße 17
35392 Gießen
0641/24466
geschaeftsstelle@dvg.net
www.dvg.net

Aus dem Institut für Veterinär-Pathologie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Manfred Reinacher

Nachweis von Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) in der Leber bei Feline Infektiöser Peritonitis

INAUGURAL-DISSERTATION

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

Eingereicht von

Annika Herrmann

Tierärztin aus Frankfurt am Main

Gießen, 2010

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

Dekan: Prof. Dr. Dr. habil. Georg Baljer

Gutachter: Prof. Dr. Manfred Reinacher

Prof. Dr. Heinz-Jürgen Thiel

Tag der Disputation: 22.02.2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung.....	1
2	Literaturübersicht.....	3
2.1	Tumor-Nekrose-Faktor	3
2.1.1	Charakterisierung und biologische Aktivität des TNF	3
2.1.2	TNF-Signaltransduktion	7
2.1.3	Expression von TNF in Lebergewebe	12
2.1.4	Wirkungen von TNF auf Endothelzellen und Beeinflussung der.....	
	Leukozytenmigration	15
2.2	Feline Infektiöse Peritonitis	17
2.2.1	Geschichtliches, Epidemiologie	17
2.2.2	Coronaviren	20
2.2.3	Feline Coronaviren	23
2.2.4	Pathogenese	24
2.2.5	Histopathologie der FIP-Veränderungen	29
2.2.6	Cytokine und FIP.....	33
2.2.7	Die Rolle von TNF in der Pathogenese der FIP	40

3	Material und Methoden	44
3.1	Untersuchungsmaterial	44
3.2	Signalement, Diagnosen	44
3.3	Prozessierung des Organmaterials	45
3.4	Immunhistologie	45
3.4.1	Seren	45
3.4.2	Antiseren	46
3.4.2.1	Primärantikörper	46
3.4.2.2	Sekundärantikörper	47
3.4.2.3	Tertiärantikörper	48
3.4.3	Antigendemaskierung	49
3.4.4	Immunhistologischer Nachweis von TNF	49
3.4.5	Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen	52
3.5	Immunhistologische Kontrollen	53
3.6	Bewertung des Einflusses postmortaler Veränderungen auf die Ergebnisse des immunhistologischen TNF-Nachweises	53
3.7	Bewertung der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Anschnitte einer Leber	54
3.8	Auswertung	54
3.9	Statistik	62

4	Ergebnisse.....	64
4.1	Bewertung des Einflusses postmortalen Veränderungen auf die Ergebnisse des immunhistologischen TNF-Nachweises	64
4.2	Bewertung der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Anschnitte einer Leber.....	64
4.3	Alter, Geschlecht, Rasse	65
4.3.1	Alter.....	65
4.3.2	Geschlecht.....	66
4.3.3	Rasse.....	67
4.4	Auswertung morphologischer Veränderungen.....	68
4.4.1	Stauung.....	68
4.4.2	Hepatozelluläre Verfettung.....	69
4.4.3	Itozellverfettung.....	70
4.4.4	Entzündliche Veränderungen.....	71
4.4.4.1	Granulome.....	73
4.4.4.2	Vaskulitis.....	74
4.4.4.3	Exozytose.....	76
4.4.4.4	Periportale Infiltrate.....	78
4.4.4.5	Perihepatitis	81
4.4.4.6	Aktivierung der Serosa	82

4.4.4.7	Aktivierung des Endothels.....	84
4.4.4.8	Vorliegen von Ergüssen in Körperhöhlen.....	85
4.5	Auswertung des immunhistologischen Nachweises von TNF.....	88
4.5.1	Färbung ortsständiger Leberzellen.....	88
4.5.1.1	Kupfferzellen.....	88
4.5.1.2	Hepatozyten.....	88
4.5.1.3	Gallengangsepithel.....	90
4.5.1.4	Glatte Gefäßwandmuskulatur.....	90
4.5.1.5	Endothel der Portalvenen.....	92
4.5.1.6	Endothel der Portalarterien.....	94
4.5.1.7	Endothel der Zentralvenen.....	94
4.5.1.8	Serosa.....	95
4.5.1.9	Bewertung des Zusammenhanges von akuter venöser Stauung, hepatozellulärer Verfettung, Itozellverfettung und TNF-Gehalt ortsständiger Leberzellen.....	97
4.5.2	Färbung eingewanderter Entzündungszellen.....	100
4.5.2.1	Granulome.....	100
4.5.2.2	Vaskulitis.....	100
4.5.2.3	Exozytose.....	103

4.5.2.4 periportale Infiltrate	105
4.5.2.5 Perihepatitis	108
4.6 Auswertung des immunhistologischen Nachweises von FCV-Antigen	109
5 Diskussion	110
5.1 Alter, Rasse, Geschlecht	110
5.2 Stauung, hepatozelluläre Verfettung, Itozellverfettung	111
5.3 Entzündliche Veränderungen	112
5.3.1 Granulome, Vaskulitis, Exozytose, periportale Infiltrate	112
5.3.2 Endothel	117
5.3.3 Perihepatitis, Serosaaktivierung, abdominale Ergüsse	118
5.4 Färbung ortsständiger Leberzellen	120
5.4.1 Kupfferzellen	120
5.4.2 Hepatozyten	120
5.4.3 Gallengangsepithel	122
5.4.4 Glatte Gefäßwandmuskulatur	123
5.5 Bewertung des Zusammenhanges von akuter venöser Stauung, hepatozellulärer Verfettung, Itozellverfettung und TNF-Gehalt ortsständiger Leberzellen.....	123
5.6 Bewertung des Einflusses postmortalen Veränderungen auf die Ergebnisse des immunhistologischen TNF-Nachweises	123

5.7	Bewertung der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Anschnitte einer Leber.....	124
6	Zusammenfassung.....	129
7	Summary.....	132
8	Literaturverzeichnis.....	135
9	Anhang	167
9.1	Tabellen	167
9.2	Bewertungsschema	224
10	Lösungen, Puffer und Bezugsquellen.....	225
10.1	Lösungen und Puffer.....	225
10.2	Bezugsquellen für Chemikalien und Geräte	227
11	Liste der verwendeten Abkürzungen.....	230

1 Einleitung und Fragestellung

Die Feline Infektiöse Peritonitis (FIP) stellt auch mehr als vierzig Jahre nach ihrer Erstbeschreibung eine der häufigsten infektiösen Todesursachen für Hauskatzen und andere in Obhut des Menschen gehaltene Feliden dar. Bedeutende Aspekte der Pathogenese der FIP sind dabei bis heute unklar. Von einigen Autoren wurde der Dysregulation der Zytokinausschüttung eine zentrale Rolle in der Pathogenese zugeschrieben (Dean et al., 2003; Gelain et al., 2006; Goitsuka et al., 1987; Goitsuka et al., 1990; Gunn-Moore et al., 1998a; Kipar et al., 2006b; Kiss et al., 2004).

Die Rolle des Tumor-Nekrose-Faktors (TNF) als eines der wichtigsten proinflammatorischen Zytokine wurde bereits mehrfach untersucht und eine Aufregulation beim Vorliegen einer FIP wiederholt festgestellt (Foley et al., 2003; Kipar et al., 2006b; Kiss et al., 2004). Die vermehrte Expression von TNF in Makrophagen soll dabei in einer intrinsischen Stimulation der Makrophagen durch die Virusinfektion begründet liegen (Regan et al., 2008; Takano et al., 2007a; Takano et al., 2007b).

Im Zuge von Untersuchungen zur Expression von TNF wurde aber auch in anderen Zelltypen und Geweben, darunter Lebergewebe, eine Aufregulation der TNF-Produktion im Vergleich zu SPF-Katzen festgestellt (Kipar, 2002).

In den bisherigen Studien zur Expression von TNF bei FIP wurden jeweils nur kleine Tiergruppen oder Zelllinien *in vitro* untersucht. Zum Teil wurden die Studien auch an experimentell

infizierten Tieren und im Vergleich zu SPF-Katzen durchgeführt. Dies könnte aufgrund der geringen immunologischen Stimulation bei SPF-Katzen zu einer Überinterpretation der erhöhten Bildung von TNF beim Vorliegen einer FIP geführt haben.

In dieser retrospektiven Studie sollten daher Leberproben einer größeren Anzahl natürlich infizierter und an FIP erkrankter Katzen aus dem Routinesektionsgut der Justus-Liebig-Universität Giessen untersucht und mit einer etwa gleich großen Anzahl von „Kontrolltieren“, die ebenfalls dem Sektionsgut entstammten, verglichen werden. So sollte geklärt werden, ob die an kleinen Tiergruppen beobachteten Ergebnisse auf diese größere und natürlich infizierte Tiergruppe übertragbar sind. Weiterhin sollte untersucht werden, ob die Aufregulation der TNF-Produktion in den verschiedenen Zelltypen der Leber, vor allem in den Hepatozyten, ein FIP-typisches Phänomen ist, oder ob und in welchem Umfang dies auch in der Kontrollgruppe zu beobachten ist.

Als dritter Punkt sollten die bei der FIP auftretenden histopathologischen Veränderungen in der Leber anhand dieser größeren Tiergruppe beschrieben, statistisch ausgewertet und im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Immunhistologie interpretiert werden, um, falls möglich, Rückschlüsse auf die Rolle von TNF bei der Pathogenese der FIP ziehen zu können.

2 Literaturübersicht

2.1 Tumor-Nekrose-Faktor

2.1.1 Charakterisierung und biologische Aktivität des TNF

Der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) gehört zu den Zytokinen, einer uneinheitlichen Gruppe von Proteinen, die trotzdem eine Reihe von Eigenschaften teilen: sie werden während der Aktivierungs- und Effektorphase der unspezifischen und spezifischen Immunantwort produziert und dienen der Vermittlung und Regulation von Immunität und Entzündung. Ein spezielles Zytokin wird häufig von vielen verschiedenen Zelltypen exprimiert und wirkt auf unterschiedliche Gewebe (Pleiotropie). Desweiteren haben Zytokine oftmals multiple Wirkungen auf ein und dieselbe Zelle, während sich die biologische Aktivität der verschiedenen Zytokine häufig überschneidet (Redundanz). Nicht zuletzt beeinflussen die Zytokine gegenseitig ihre Synthese und Aktivität (Abbas, 2000a).

TNF (früher: TNF- α) wird zusammen mit Lymphotoxin (früher: TNF- β), Fas, CD40, und Nerve Growth Factor (NGF) der Tumor-Nekrose-Faktor-Familie zugeordnet und gehört mit den Typ-I-Interleukinen (IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15) und den Chemokinen zu den die unspezifische Immunantwort beeinflussenden Zytokinen (Abbas, 2000a; Vassalli, 1992).

TNF ist ein Polypeptid mit einer Molekülmasse von 17 kD, das als Dimer, Trimer oder Pentamer vorliegen kann - abhängig von der Spezies und der Isolationsmethode. Bioaktiver TNF liegt als gelöstes oder membranständiges Trimer vor und nimmt dabei eine β -Faltblattstruktur

tur ein, die sich selbständig nicht-kovalent zu einem kompakten, glockenförmigen Trimer zusammenfügt (Zhang, 1998).

Der Name Tumor-Nekrose-Faktor deutet auf die erste bei TNF entdeckte biologische Aktivität hin, nämlich die Fähigkeit, bei bestimmten Tumoren eine hämorrhagische Nekrose auszulösen. Coley war 1893 der Erste, der dieses Phänomen der Tumornekrose nach Vorbehandlung von Patienten mit verschiedenen, nicht näher definierten bakteriellen Toxinen der Gattungen *Streptococcus* und *Serratia* beschrieb (nach: Beutler und Cerami, 1986, 1988). Erst 1975 wurde von Carswell et al. (1975) ein Serumfaktor beschrieben, der bei mit Endotoxin (Lipopolysaccharid, LPS) behandelten Tieren zu Tumornekrose führt.

Der zweite Ansatz, der zur Entdeckung des TNF führte, waren Studien zum „Wasting Syndrome“, das bei chronischem Parasitenbefall auftritt. Während der terminalen Phase einer Infektion mit *Trypanosoma brucei brucei* werden Kaninchen kachektisch, während sie gleichzeitig eine durch Hemmung der Lipoproteinlipase (LPL) verursachte Hyperlipidämie zeigen (Rouzer und Cerami, 1980). Später fand man heraus, dass eine ähnliche Hemmung der LPL in LPS-behandelten Tieren auftritt, und dass dies durch einen übertragbaren Serumfaktor ausgelöst wird (Kawakami und Cerami, 1981). Dieser Faktor wurde von Beutler et al. (1985b) gereinigt und Cachectin genannt. Immunologische und molekularbiologische Studien führten dann zu der Erkenntnis, dass es sich bei TNF und Cachectin um dasselbe Molekül handelt (Beutler et al., 1985a).

Die Hauptquelle für TNF bilden aktivierte Makrophagen, daneben wird er aber auch von einer Reihe anderer Zellen wie NK-Zellen, T- und B-Lymphozyten, Granulozyten, Fibroblasten, Osteoblasten, Mastzellen, glatten Muskelzellen, Brust-, Ovarial- und Gliatumorzellen, Astrozyten, Kupfferzellen, Epidermiszellen, Adipozyten, Granulosazellen und Hepatozyten gebildet (Aggarwal, 1992; Gonzalez-Amaro et al., 1994).

Die Stimuli, die zu einer Expression von TNF führen, sind ebenfalls vielfältig und umfassen neben LPS- Viren, Mycoplasmen, Immunkomplexe, Cytokine (GM-CSF, IL-1, IL-2, IFN- γ), Tumorzellen, Komplement (C5a), glycosylierte Proteine, Neuropeptide, Myelin-P2-Protein, Proteinkinase C-Aktivatoren (Phorbol ester), Proteinphosphataseinhibitoren, reaktive Sauerstoffspezies, Cyclooxygenasehemmer und plättchenaktivierenden Faktor (PAF) (Aggarwal, 1992; Frede et al., 1996; Vassalli, 1992).

Die biologischen Aktivitäten von TNF können unterteilt werden in lokale (autokrine und parakrine) und systemische (endokrine) Wirkungen. Lokal wirkt TNF als Mediator an Leukozyten und Endothelzellen. Es regt Endothelzellen zu einer Expression von Adhäsionsmolekülen an, die zu einer Anheftung von Leukozyten führt (Fan et al., 1993; Pober, 1987; Takahashi et al., 1996). Weiterhin wirkt TNF chemotaktisch auf Leukozyten und führt damit nach der Ausschüttung zur Rekrutierung vor allem weiterer Monozyten und neutrophiler Granulozyten (Ming et al., 1987; Wang et al., 1990).

TNF aktiviert vor allem Neutrophile, aber auch Eosinophile und Makrophagen, deren Fähigkeit zur Abtötung von Mikroorganismen dadurch gesteigert wird. Eine chronische Produktion

geringer TNF-Konzentrationen führt zur Ummodellierung von Geweben. TNF agiert dabei als Angiogenesefaktor und Wachstumsfaktor für Fibroblasten (Abbas, 2000a).

Auch die systemischen Auswirkungen von TNF sind vielfältig. TNF ist ein endogenes Pyrogen, das in den regulatorischen Regionen des Hypothalamus durch erhöhte Prostaglandinproduktion Fieber erzeugt. Makrophagen und Gefäßendothelzellen werden zur systemischen Ausschüttung von IL-1 und IL-6 angeregt (Abbas, 2000a). Desweiteren führt TNF zur Produktion von Akute-Phase-Proteinen (z.B. α 1-Acid-Glycoprotein) durch Hepatozyten (Paltrinieri, 2007; Paltrinieri et al., 2007a; Paltrinieri et al., 2007b).

TNF aktiviert außerdem das Gerinnungssystem und hemmt die Teilungsaktivität der Stammzellen des Knochenmarks. Eine chronische systemische Einwirkung von TNF führt zu Kachexie und zwar hauptsächlich durch eine Verminderung des Appetits, aber auch durch Hemmung der Lipoproteinlipase-Synthese, so dass Fettsäuren aus zirkulierenden Lipoproteinen nicht mehr genutzt werden können (Abbas, 2000a). Eine weitere Wirkung des TNF, die möglicherweise auch bei der Pathogenese der FIP eine Rolle spielt, ist die Auslösung von Apoptose in Lymphozyten (Sarin et al., 1995; Speiser et al., 1996; Yang et al., 2001b; Zheng et al., 1995).

2.1.2 TNF-Signaltransduktion

Die Wege, über die TNF eine Wirkung an der Einzelzelle hervorruft sind äußerst komplex und noch lange nicht vollständig aufgeklärt. Alle bisher bekannten Wirkungen werden durch die Bindung an einen von zwei Rezeptoren ausgelöst, den Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor 1 (TNFR 1), auch bekannt als Tumor Necrosis Factor Receptor Super Family 1a (TNFRSF1a), CD120a oder p55 und den Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor 2 (TNFR2), auch bekannt als TNFRSF1b, CD120b oder p75 (Al-Lamki et al., 2001; Bradley, 2008). Eine zusammenfassende Darstellung der Signaltransduktion über den TNFR 1 findet sich in Abb. 2.1.

Die extrazelluläre, ligandenbindende Domäne beider Rezeptoren enthält cysteinreiche Subdomänen, ein Charakteristikum der NGF (Nerve Growth Factor)/TNF-Rezeptor-Genfamilie. Im Gegensatz dazu zeigen die intrazellulären Domänen der beiden TNF-Rezeptoren keine Sequenzhomologie. Weiterhin haben beide intrazellulären Domänen keine intrinsische Enzymaktivität, da beide Rezeptoren die Signaltransduktion durch Rekrutierung cytosolischer Proteine über spezifische Protein-Protein-Interaktionsdomänen initiieren (Ledgerwood et al., 1999).

Prinzipiell können die meisten Zellen sowohl TNFR 1 als auch TNFR 2 bilden, hämatopoetische Zellen zeigen aber eine erhöhte Expression von TNFR 2. Weiterhin ist die Expression von TNF-Rezeptoren streng reguliert und abhängig von äußeren Stimuli, wie z.B. TNF selbst, IL -1, IL-10 und Tissue Plasminogen Activator, die TNFR 2 durch Aktivierung der Transkription

aufregulieren, während sie gleichzeitig die Expression von TNFR 1 hemmen (Bradley, 2008; Kalthoff et al., 1993; Winzen et al., 1992; Winzen et al., 1993).

Die zytoplasmatische Domäne des unstimulierten TNFR 1 ist mit einem Protein assoziiert, dem Silencer-of-Death-Domain (SODD) (Jiang et al., 1999). Sowohl TNF als auch SODD enthalten sogenannte „Death Domains (DD)“, das sind Proteinsubdomänen, die mit DD anderer Proteine interagieren können. Die Bindung der DD von SODD an die DD des TNFR 1 unterbindet am unstimulierten Rezeptor die Auslösung der Signalkaskade. Die Bindung von TNF am TNFR 1 bewirkt eine Loslösung von SODD, sodass nun ein anderes DD-enhaltendes Protein an die DD des TNFR 1 binden kann. Dieses Protein ist das TNF-Associated-DD-Protein (TRADD) (Jones et al., 1999). Durch die Bindung an den TNFR 1 kann TRADD wiederum zwei weitere Proteine rekrutieren, nämlich das Receptor-Interacting-Protein-1 (RIP-1) (Hsu et al., 1996) und den TNFR-Associated-Factor-2 (TRAF-2) (Takeuchi et al., 1996). RIP-1 ist eine Serin/Threonin-Kinase, die durch eine eigene DD an die DD des TRADD bindet. TRAF-2 hingegen ist eine E3-Ubiquitin-Ligase, die keine DD enthält, sondern an einer anderen Stelle an TRADD bindet (Hsu et al., 1996; Takeuchi et al., 1996). Nach der Bindung von RIP-1 und TRAF-2 an TNFR 1 wird der gesamte Komplex internalisiert und der TRADD-RIP-1-TRAF-2-Komplex löst sich von TNFR 1 (Bradley, 2008; Jones et al., 1999).

Die weitere Signalkaskade beinhaltet die Aktivierung verschiedener Mitogen-Activated-Protein-(MAP)-Kinasen und MAP-Kinase-Kinasen (MAP3Ks oder MEKKs), was im Endeffekt zu einer Ubiquitinierung und dadurch zum Abbau von Inhibitor-of- κ B ($\text{I}\kappa\text{B}$) führt (Chen, 2005; Devin et al., 2001; Yang et al., 2001a). Die Bindung von $\text{I}\kappa\text{B}$ an Nuclear-Factor- κ B ($\text{NF}\kappa\text{B}$)

hemmt normalerweise die biologische Aktivität von NF κ B. Durch den Abbau von I κ B wird diese Hemmung aufgehoben, NF κ B kann in den Kern eintreten und dort seine Funktion als Transkriptionsfaktor wahrnehmen. Durch NF κ B wird eine vermehrte Transkription von wichtigen Entzündungsmediatoren wie IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, GM-CSF, Fas und I κ B, sowie eine gesteigerte Bildung von Cyclooxygenase-2, was wiederum zur Bildung der proinflammatorischen Prostaglandine PGE₂ und Prostacyclin führt, bewirkt (Simmons et al., 2004).

Die zweite wichtige Wirkung von TNF neben der Aktivierung von NF κ B ist die Initiation von Apoptose. Dies kann einerseits über eine Aktivierung von p38 über den TRADD-RIP-1-TRAF-2-Komplex und die p38-MAP-Kinase geschehen. Das Protein p38 kann durch die Aktivierung von Proteinen der Bcl-2-Familie oder von p53 Apoptose auslösen (Bulavin et al., 1999; Cai et al., 2006; Gadea et al., 2004).

Der TNFR 1 kann aber auch auf direktem Weg Apoptose initiieren und zwar durch die Bindung von Fas-Associated-DD-Protein (FADD) an TRADD. Der TRADD-FADD-Komplex ist wiederum über eine DD- in der Lage pro-Kaspase 8 zu binden, die daraufhin in ihre aktive Form überführt wird. Kaspase 8 kann dann weitere pro-Kaspase 8-Moleküle aktivieren und triggert somit eine Kaspase-Kaskade. Aktivierte Kaspase 8 aktiviert dann die sogenannten „Executioner“-Kapsasen (z.B. 3 und 6), die zum Beispiel Proteine des Zytoskeletts oder der Kernmatrix zerstören, was zu einem Zusammenbruch zellulärer Strukturen führt. Speziell Kaspase 3 aktiviert eine intranukleäre DNase, die dann die für die Apoptose charakteristische Fragmentierung der DNA zur Folge hat (Myers, 2007).

Das Protein p38 wiederum hat eine weitere wichtige Wirkung neben der Auslösung von Apoptose. Es trägt zur Stabilisierung von mRNA bei und zwar vor allem der ansonsten sehr

instabilen mRNA von Entzündungsmediatoren (Saklatvala et al., 2003). So konnte kürzlich gezeigt werden, dass die bereits seit längerem vermutete Aufregulation der Produktion von TNF und IL-1 β in FIPV-infizierten Makrophagen auf eine Aktivierung des p38-MAPK-Pathway zurückzuführen ist. Der genaue Mechanismus dieser Aktivierung ist jedoch bislang ungeklärt (Regan et al., 2008).

Die Signaltransduktion über den TNFR 2 ist weniger gut erforscht, allerdings scheint TNFR 2 sowohl gleiche als auch gegensätzliche Wirkungen wie TNFR 1 zu haben.

Unter bestimmten Umständen, vornehmlich bei niedrigen TNF-Konzentrationen, könnte TNFR 2 zu den biologischen Wirkungen von TNFR 1 beitragen (Slowik et al., 1993; Zhang et al., 2003), da ein „ligand passing“ beobachtet wurde, wobei TNFR 2 TNF bindet und die Assoziation zu TNFR 1 vermittelt (Tartaglia et al., 1993).

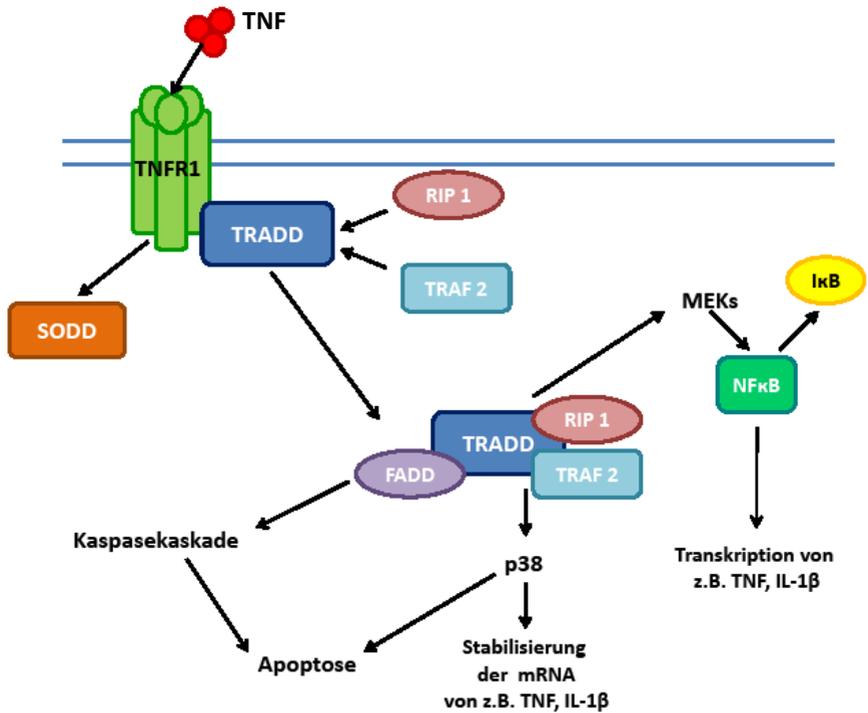


Abb. 2.1: Signaltransduktion über den TNFR1; FADD: Fas-Associated-Death-Domain-Protein, IκB: Inhibitor-of-κB, NFκB: Nuclear-Factor-κB, RIP1: Receptor-Interacting-Protein 1, SODD: Silencer-of-Death-Domain, TNF: Tumor-Nekrose-Faktor, TNFR1: Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor 1, TRADD: TNF-Associated-Death-Domain-Protein, TRAF 2: TNF-Receptor-Associated-Factor 2

2.1.3 Expression von TNF in Lebergewebe

Obwohl TNF hauptsächlich von aktivierten Makrophagen und anderen Zellen des Immunsystems synthetisiert wird, können auch verschiedene weitere Zelltypen, die nicht der hämatopoetischen Zelllinie entstammen, TNF exprimieren.

In der Leber kann zwischen ortsfesten Zellen und eingewanderten Zellen, die TNF produzieren, unterschieden werden. Von den ortsfesten Zellen sind dazu prinzipiell die Hepatozyten, die glatte Muskulatur der Gefäßwände, Endothelzellen, Gallengangsepithelien, die Mesothelzellen der Leberserosa und Kupfferzellen in der Lage. Die eingewanderten, zur TNF-Produktion befähigten Zellen sind Entzündungszellen und entstammen somit der hämatopoetischen Zelllinie. Im Einzelnen sind dies Makrophagen, B- und T-Lymphozyten, Plasmazellen und Granulozyten (Aggarwal, 1992).

Dass Hepatozyten TNF produzieren können, wurde zuerst an chronisch mit Hepatitis A- oder C-Virus-infiziertem humanem Lebergewebe gezeigt. TNF wurde dabei immunhistologisch, durch in-situ-Hybridisierung und mittels PCR nachgewiesen. Desweiteren konnte eine Aufregulierung der Transkription nach Transfektion von HepG2-Zellen mit Hepatitis B-Virus gezeigt werden.

In der Immunhistologie stellten sich in den meisten Fällen alle Hepatozyten in allen Zonen diffus angefärbt dar, nur in manchen Fällen war eine stärkere Reaktivität in den Periportalfeldern zu beobachten. Immunhistologisch angefärbte Kupfferzellen fanden sich nicht, ob-

wohl durch in-situ-Hybridisierung eine Expression der entsprechenden mRNA in Kupfferzellen nachgewiesen werden konnte (Gonzalez-Amaro et al., 1994).

Anhand der Leberzelllinie HepG2 wurden mit IL-1 β und Phorbol-12-Myristat-13-acetat (PMA) weitere Stimuli beschrieben, die eine TNF-Produktion in Hepatozyten auslösen können. Dabei konnte mittels RT-PCR gezeigt werden, dass sowohl IL-1 β als auch der Phorbol-12-Myristat-13-acetat (PMA) eine bis zu hundertfach erhöhte Expression von TNF-mRNA induzieren konnte (Frede et al., 1996).

Eine konstitutive Expression von TNF in geringem Maße wurde von Kipar (2002) in Hepatozyten im Lebergewebe von SPF-Katzen festgestellt.

In der gleichen Studie zeigten 8 von 12 untersuchten FIPV-infizierten aber nicht erkrankten Tieren eine schwache bis mäßige positive Reaktion in der Immunhistologie, während alle 16 untersuchten an FIP erkrankten Katzen eine schwache bis starke positive Reaktion zeigten. Die TNF-Reaktion wurde als feingranulär zytoplasmatisch beschrieben. Eine positive Reaktion in den Kupfferzellen wurde auch in dieser Untersuchung nicht gefunden (Kipar, 2002).

Ob der in Hepatozyten synthetisierte TNF systemische Effekte hervorrufen kann, ist unklar.

Es ist bekannt, dass TNF eine wichtige Rolle in der Pathogenese der verschiedensten akuten und chronischen Lebererkrankungen, wie viralen Hepatitiden, alkoholbedingter Leberzirrhose und Ischämie-Reperfusionsschäden, spielt. Die TNF-Serumspiegel sind bei Patienten mit fulminanter Hepatitis und Virushepatitiden regelmäßig erhöht (Muto et al., 1988; Zylberger et al., 1999). Eine Leberverfettung soll bei chronisch an Hepatitis C erkrankten Personen mit einer erhöhten TNF-Expression in Leberbiopsien in Zusammenhang stehen (Gochee et al., 2003).

Dass glatte Muskelzellen von Gefäßwänden in der Zellkultur TNF synthetisieren können wurde von Warner und Libby (1989) nachgewiesen. Die Autoren konnten ausserdem zeigen, dass die glatten Muskelzellen auf eine Stimulation sowohl durch IL-1 β als auch durch Endotoxin mit einer erhöhten Expression von TNF reagierten, was mittels eines Zytotoxizitäts-Assays gemessen wurde. Eine basale konstitutive TNF-Produktion konnte in Zellkultur für bovine glatte Gefäßmuskelzellen nachgewiesen werden (Sanchez de Miguel et al., 1999). Eine konstitutive Expression von TNF in der Media von Arterien und Arteriolen in Leptomeninx und Lungen von SPF-Katzen wurde von Kipar (2002) festgestellt.

Eine TNF-Expression in Gallengangsepithelzellen wurde von Yasoshima et al. (1998) immunhistologisch und durch in-situ-Hybridisierung gezeigt, wobei die Expression beim Vorliegen einer primären Gallengangszirrhose hoch war; bei anderen hepatobiliären Erkrankungen wurde ein schwaches bis mittelstarkes Signal beobachtet, während in gesunden Lebern die Reaktion mild oder nicht vorhanden war. Eine erhöhte Expression von TNF durch Cholangiozyten konnte außerdem mit der Aktivierung von NF κ B über Toll-like-Rezeptoren durch LPS in Verbindung gebracht werden (Harada et al., 2003).

In peritonealen Mesothelzellen von FIP-Katzen wurde immunhistologisch von Kipar (2002) häufig eine TNF-Bildung beobachtet, die zudem bei vorliegenden FIP-Läsionen in der Bauchhöhle (Peritonitis, Omentitis, Hepatitis, Lymphadenitis der Lnn. jejunales) häufiger auftrat als beim Fehlen solcher Veränderungen. Bei SPF-Katzen und FIPV-infizierten, nicht erkrankten Tieren trat keine TNF-Produktion auf (Kipar, 2002).

Die Bildung von TNF durch Endothelzellen wurde in Zellkultur anhand von Endothelzellen aus humanen Umbilikalvenen und -arterien (HUVEC/HUAEC) gezeigt. Diese konnten mittels LPS, IL-1 α , IL-1 β , IFN- γ und TNF selbst zu einer durch Immunofluorometrie oder RT-PCR messbaren Expression von TNF stimuliert werden (Imaizumi et al., 2000; Neuhaus et al., 2000; Ranta et al., 1999). Von Kipar (2002) wurde eine vereinzelte TNF-Expression in Endothelzellen von FIP-Katzen beobachtet. Eine konstitutive Expression bei SPF-Katzen lag nicht vor. Insgesamt scheint die TNF-Produktion durch Endothelzellen bei FIP keine große Rolle zu spielen.

2.1.4 Wirkungen von TNF auf Endothelzellen und Beeinflussung der Leukozytenmigration

Es wurde festgestellt, dass die Applikation von TNF bei kultivierten Endothelzellen die Adhäsivität für Leukozyten erhöht, insbesondere soll die Interaktion zwischen Monozyten und Endothel über eine TNF- und IL-1-Ausschüttung der Monozyten geregelt sein, was bei den Endothelzellen zu einer erhöhten Expression der Leukozytenadhäsionsmoleküle ICAM-1 (Intercellular-Adhesion-Molecule-1), VCAM-1 (Vascular-Cell-Adhesion-Molecule-1) und E-Selectin führt (Fan et al., 1993; Pober, 1987; Takahashi et al., 1996). Verantwortlich für die erhöhte Expression der Adhäsionsmoleküle scheint die Signaltransduktion über den TNFR 2 zu sein (Chandrasekharan et al., 2007). Zur verstärkten Expression von Adhäsionsmolekülen kommt die erhöhte Expression von iNOS (induzierbare NO-Synthetase), die getriggert durch TNF unter der Kontrolle von NF κ B steht. NO (Stickstoffmonoxid) ist ein potenter Vasodilatator, führt damit zur Verlangsamung des Blutstroms und so zu einem effektiven Rolling der

Leukozyten am Endothel, das der Adhäsion und Migration vorausgeht (Hack und Zeerleder, 2001; Zhou et al., 2008).

Weiterhin steigern TNF und IL-1 β die Sekretion von Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9), einem Enzym, das in der Lage ist Kollagen IV, den überwiegenden strukturellen Bestandteil der vaskulären Basalmembran, zu zerstören (Leblond und Inoue, 1989; Nerlich und Schleicher, 1991; Welgus et al., 1990).

Insgesamt wird also das Rolling, die Adhäsion und Migration ins umliegende Gewebe von Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten durch TNF gefördert (Morzycki et al., 1990). Ausgewanderte Makrophagen wiederum können im Gewebe weiter TNF produzieren, was nach Regan et al. (2008) in FIP-infizierten Blutmonozyten über den p38-MAP-Kinase-Pathway angeregt werden soll. Das von Gewebsmakrophagen produzierte TNF wirkt chemotaktisch sowohl auf weitere Makrophagen als auch auf neutrophile Granulozyten, die somit, auch gefördert durch die weiterhin von TNF induzierte Endothelaktivierung, vermehrt auswandern (Ming et al., 1987; Wang et al., 1990). Diese Ereigniskette wurde einerseits mit der massiven Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten bei Infektionen mit Gram-negativen Bakterien, ausgelöst durch die Freisetzung von Endotoxin, in Zusammenhang gebracht (Wankowicz et al., 1988). Andererseits wurde ein selbsterhaltender Zyklus von Endothelaktivierung und Leukozytenrekrutierung, der möglicherweise in der Pathogenese z.B. der Atherosklerose eine Rolle spielen könnte, postuliert (Tsouknos et al., 2003). Im Endeffekt könnte dieser Mechanismus durchaus zur Entstehung einer selbsterhaltenden Vaskulitis führen. Verstärkend hinzukommen könnte die direkte Auslösung von Apoptose der Endothelzellen durch TNF, die in-vitro an HUVEC gezeigt werden konnte (Sugano et al., 2000).

2.2 Feline Infektiöse Peritonitis

2.2.1 Geschichtliches, Epidemiologie

Die Feline Infektiöse Peritonitis (FIP) ist eine bei Ausbruch tödliche Erkrankung der Katze, die im Jahr 1966 erstmals beschrieben (Wolfe und Griesemer, 1966), und deren Virusätiologie 1968 nachgewiesen wurde (Ward et al., 1968). 1976 konnte das Virus als Coronavirus identifiziert werden (Pedersen 1976a).

Die FIP stellt mit einem Anteil von bis zu 14 % am Sektionsgut eine der häufigsten tödlichen Infektionskrankheiten der Katze dar (Reinacher und Theilen, 1987). Eine Untersuchung aus dem Institut für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen stellte für den Zeitraum März 2002 bis Februar 2005 einen Anteil von 11,7 % am Katzensektionsgut fest (Weber, 2009).

Empfänglich für Infektion und Erkrankung sind nicht nur domestizierte Katzen, sondern auch Löwen, Tiger, Pumas, Leoparden, Jaguare, Luchse und wilde Kleinkatzenarten (Kennedy et al., 2002; Kennedy et al., 2003; Paul-Murphy et al., 1994; Roelke et al., 1993; Watt et al., 1993).

Desweiteren wurde 2006 in Spanien bei Frettchen, die an einer klinisch und pathologisch-anatomisch, sowie histopathologisch der FIP ähnelnden Erkrankung verstorben waren, immunhistologisch Coronavirusantigen der Gruppe 1 in den Läsionen nachgewiesen. Ob es sich dabei tatsächlich um Antigen feliner Coronaviren handelt bleibt abzuwarten (Martinez et al., 2006; Martinez et al., 2008). In neueren Untersuchungen an 23 Frettchen wurde aufgrund phylogenetischer Analysen postuliert, dass das gefundene Virus zwar nicht identisch ist mit

einem kürzlich entdeckten Ferret Enteric Coronavirus (Wise et al., 2006), aber sehr nah mit diesem verwandt zu sein scheint (Garner et al., 2008).

Die FIP wird vornehmlich bei Katzen in der Altersgruppe zwischen 6 Monaten und 5 Jahren beobachtet, mit einer Häufung zwischen $\frac{1}{2}$ und 2 Jahren, wobei die höchste Inzidenz zwischen 6 und 12 Monaten liegt. Desweiteren sollen unkastrierte reinrassige Kater signifikant häufiger betroffen sein als kastrierte Katzen (Rohrbach et al., 2001). Foley et al. (1997b) stellten aber keine erhöhte Prävalenz bei männlichen Tieren fest.

Die höchsten Inzidenzen wurden von Januar bis einschließlich April festgestellt (Rohrbach et al., 2001).

Die Seroprävalenz von FCoV-Antikörpern wird auf 25 % bei einzeln gehaltenen Katzen und 75 bis 90 % in Mehrkatzenhaushalten geschätzt (Pedersen, 1976b). In Mehrkatzenhaushalten wurden in 41 % der Kotproben Mengen von FeCV nachgewiesen, die zuvor mittels RT-PCR und Infektionsversuchen als ausreichend eingestuft wurden, um eine FeCV-Infektion hervorzurufen (Foley et al., 1997a). Die FIP-Mortalitätsrate liegt bei einzeln oder zu zweit gehaltenen Katzen bei 1:5000, während in Mehrkatzenhaushalten eine Mortalitätsrate von bis zu 5% festgestellt wurde (Addie et al., 1995). Die Morbidität der FIP ist daher insgesamt als eher gering einzu-

stufen, während die Letalität 100% beträgt (Pedersen und Black, 1983; Pedersen et al., 1981a).

Eine bei Rassekatzen beobachtete erhöhte Anfälligkeit wurde damit erklärt, dass die Tiere meist in Mehrkatzenhaushalten leben und häufig gleichzeitig Infektionen mit FeLV oder an-

dere immunsuppressive Erkrankungen vorliegen (Robison et al., 1971; Rohrbach et al., 2001), wobei von Reinacher et al. (1995) kein enger statistischer Zusammenhang zwischen FeLV und FIP nachgewiesen werden konnte.

Von Foley et al. (1997b) wurde eine „Triade der FIP-Risikofaktoren“ postuliert. Diese umfasste eine hohe Populationsdichte, die eine faeco-orale Aufnahme des Virus begünstigt, chronische Virusausscheider im Bestand und eine Überrepräsentation von genetisch anfälligen Blutlinien.

Über die Inkubationszeit spontaner FIP-Fälle ist wenig bekannt. Es sind Fälle beschrieben, in denen die FIP mehrere Monate nach der Entfernung von an FIP erkrankten Tieren erneut im Bestand auftrat, ohne dass ein Kontakt zu anderen Katzen bestand (Hardy and Hurvitz, 1971).

Die Hauptinfektionsroute ist faeco-oral, wobei das Virus offenbar in Epithelzellen des hinteren Darmabschnittes persistieren kann (Herrewegh et al., 1997; Hoshino and Scott, 1980). Die Ausscheidung über Speichel und Augensekret ist möglich, scheint aber keine größere pathogenetische Bedeutung zu haben (Hardy and Hurvitz, 1971).

Die Virusausscheidung kann sehr lange dauern, es sind Untersuchungszeiträume von 13 bis 48 Monaten angegeben, in denen Tiere entweder kontinuierlich oder intermittierend Virus ausschieden. Einige Tiere können das Virus eliminieren, durchlaufen aber bei erneuter Exposition eine Infektion, die der Primärinfektion gleicht und können wieder zu Ausscheidern

werden. Eine eliminierte Infektion gewährleistet also offenbar keinen Schutz vor Neuinfektion und ebenfalls nicht vor dem Ausbruch der FIP (Foley et al., 1997b; Harpold et al., 1999; Herrewegh et al., 1997; Pedersen et al., 2008). Welpen von virusausscheidenden Katzen beginnen 9-10 Wochen nach der Geburt mit der Ausscheidung. Trächtigkeit, Geburt und Laktation scheinen keinen Einfluss auf die Virusausscheidung zu nehmen (Foley et al., 1997b; Pedersen et al., 2008). Eine Korrelation zwischen Serum-Antikörpertitern und Virusausscheidung ist einigen Studien zufolge nicht gegeben (Addie und Jarrett, 2001; Harpold et al., 1999; Herrewegh et al., 1997). Im Gegensatz dazu fanden Pedersen et al. (2008) eine positive Korrelation der Wahrscheinlichkeit der Virusausscheidung mit der Höhe der Antikörpertiter.

2.2.2 Coronaviren

Der Erreger der FIP ist ein Virus der Gattung Coronavirus aus der Familie der Coronaviridae. Die Familie Coronaviridae wird mit der Familie Arteriviridae zur Ordnung der Nidovirales zusammengefasst (Cavanagh, 1997; Cavanagh et al., 1993; de Vries, 1997).

Zu den Coronaviridae werden die Genera Coronavirus und Torovirus gezählt (Cavanagh et al., 1993; Cavanagh und Horzinek, 1993).

Coronaviren werden in drei serologische Gruppen und eine Gruppe unklassifizierter Coronaviren eingeteilt. Innerhalb der serologischen Gruppe erfolgt die Klassifikation anhand des natürlichen Wirtes, der Nukleotidsequenz und der serologischen Verwandtschaft (Lai, 2001).

Die Einordnung der felines Coronaviren in die Taxonomie der Coronaviridae ist in Abb. 2.2 dargestellt.

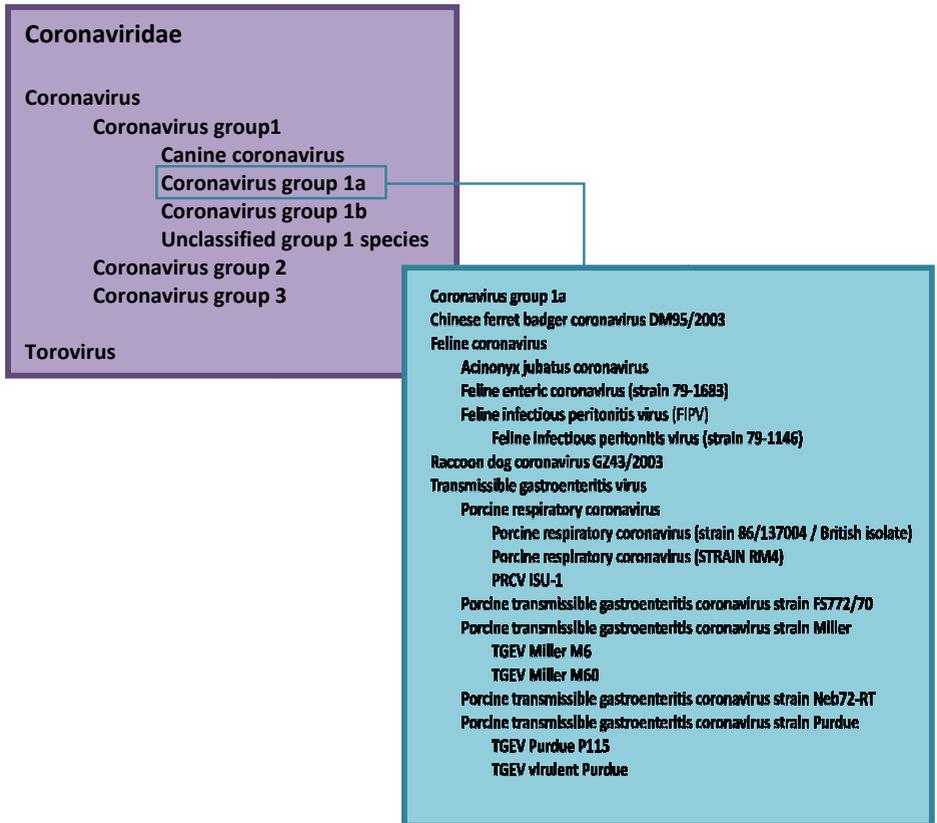


Abb. 2.2: Taxonomie der Coronaviridae, nach:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=11118>

Coronaviren sind behüllte, sphärische Partikel mit einem Durchmesser zwischen 100 und 120 nm. An ihrer Oberfläche tragen die Virionen keulenförmige Projektionen, die im elektronenmikroskopischen Bild den Zacken einer Krone ähneln und so namensgebend für die Virusfamilie sind (Holmes, 2001). Coronaviren besitzen eine einsträngige, lineare, nicht segmentierte RNA positiver Polarität mit einer Größe von 27 - 32 kb, wodurch sie die größten aller RNA-Virusgenome besitzen. Die Virusreplikation findet im Cytoplasma statt (Lai, 2001). Alle Coronaviren besitzen vier Strukturproteine, das Spike-, Envelope-, Membran- und Nukleokapsidprotein. Coronaviren der Mouse Hepatitis Virus (MHV)-Gruppe haben zusätzlich noch ein Hämagglutinin-Esterase-Glycoprotein. Das Genom von Coronaviren enthält außerdem verschiedene zusätzliche „Open-Reading-Frames“ (ORF), die zwei bis vier Nicht-Strukturproteine unbekannter Funktion kodieren. Sie liegen im Genom zwischen den Bereichen, die für die Polymerase und für die Strukturproteine kodieren (Holmes, 2001; Spaan et al., 1988).

Alle Coronaviren neigen zu einer hohen Mutationsrate, was vermutlich in der gegenüber der DNA-Polymerase stark erhöhten Fehlerfrequenz der RNA-Polymerase begründet liegt. Weiterhin kommen bei Coronaviren RNA-Rekombinationen vor, die durch den einzigartigen Mechanismus der Coronavirus-RNA-Synthese verursacht werden, der diskontinuierliche Transkription und ein Springen der Polymerase zwischen verschiedenen homologen RNA-Templates beinhaltet. Des Weiteren kommen häufig Deletionsmutationen vor, sodass insgesamt eine hohe genetische Diversität in Viruspopulationen erzeugt wird (Brian, 1998; Holmes, 2001).

2.2.3 Feline Coronaviren

Feline Coronaviren (FCoV) werden anhand ihrer Kreuzreaktivität mit Caninen Coronaviren (CCV) in zwei Serotypen eingeteilt. Dabei zeigen Typ I-Viren im Gegensatz zu Typ II-Viren kaum oder keine Neutralisation mit anti-CCV-Seren. Wie CCV sind FCoV Typ II-Viren relativ leicht zu kultivieren, während Typ I-Viren nur schwer anzüchtbar sind (Vennema, 1999). Es wurde herausgefunden, dass die Gene, die für das Spikeprotein von FCoV Typ II kodieren, eine viel größere Ähnlichkeit zu denen von CCV als zu FCoV-Typ I aufweisen. Daraus schloß man, dass FCoV-Typ II aus einer Rekombination von FCoV-Typ I mit CCV entstanden ist (Herrewegh et al., 1998; Herrewegh et al., 1995b; Motokawa et al., 1996; Vennema et al., 1998).

Die Seroprävalenz von Typ I war in Japan, Österreich, der Schweiz und Portugal höher als die von Typ II (Benetka et al., 2004; Duarte et al., 2009; Hohdatsu et al., 1992; Kummrow et al., 2005).

Feline Coronaviren können weiterhin in zwei Biotypen unterteilt werden: solche, die milde Enteritiden hervorrufen, diese werden Feline enterale Coronaviren (FECV) genannt, und solche, die eine FIP hervorrufen können, die FIP-Viren. Serologisch und morphologisch sind FECV und FIPV nicht voneinander zu unterscheiden (Vennema, 1999).

Das FIP-Virus wird als Mutante des FECV angesehen (Herrewegh et al., 1995b; Pedersen et al., 1981b; Poland et al., 1996). Die Virulenz, also die Fähigkeit eine FIP hervorzurufen, scheint unter anderem mit Deletionen in den 3c- und 7b-Genen der ORF korreliert zu sein (Herrewegh et al., 1995b; Poland et al., 1996; Vennema et al., 1998).

Man geht davon aus, dass bei den meisten FIP-Fällen die Mutation in der betroffenen Katze erfolgt. Eine direkte Übertragung des bereits mutierten Virus wird als selten angesehen (Evermann et al., 1991; Herrewegh et al., 1995b; Poland et al., 1996; Vennema et al., 1998), scheint aber möglich zu sein (Leukert, 2002). Da nachgewiesen werden konnte, dass bei einer chronischen Infektion in verschiedenen Organen eines Tieres jeweils verschiedene Mutanten des Virus aufzufinden waren, wurde die Unterscheidung in zwei explizit aufgrund der Virulenz voneinander verschiedenen „Biotypen“ aufgehoben und der Begriff „Quasispezies“ eingeführt, da anzunehmen ist, dass das Virus einer kontinuierlichen genetischen Wandlung unterzogen ist und dass dies in Kombination mit einer individuellen immunologischen Prädisposition zum Ausbruch der FIP führt (Kiss et al., 2000). Diese ständigen Mutationen und damit die Entstehung von „Quasispezies“ konnten auch *in vitro* bestätigt werden und wurden sogar in biologischen Klonen nachgewiesen. Die höchste Variabilität war dabei in der S-Region zu finden (Gunn-Moore et al., 1999).

2.2.4 Pathogenese

Bis vor einiger Zeit ging man davon aus, dass der wesentliche pathogenetische Unterschied zwischen FECV und FIPV in der Fähigkeit des FIPV zur Infektion von Makrophagen liegt, was zur Überwindung der Blut-Schleimhaut-Barriere führt (Pedersen et al., 1981b). . In den letzten Jahren wurde jedoch mehrfach nachgewiesen, dass sich Genom feliner Coronaviren (FCoV) auch im Serum und in Monozyten/Makrophagen gesunder Katzen nachweisen lässt (Gunn-Moore et al., 1998b; Herrewegh et al., 1995a; Herrewegh et al., 1997; Kipar et al., 1999). Daher ist anzunehmen, dass ein Unterschied im Infektionsmodus der Makrophagen

zwischen infizierten, aber nicht erkrankten Katzen, und solchen, die eine FIP entwickeln, besteht.

Dewerchin et al. (2005) infizierten periphere Blutmonozyten von 22 Katzen und CrFK (Crandell Feline Kidney)-Zellen mit FIPV-Stämmen und FECV und konnten dabei drei verschiedene Infektionsmuster beobachten. Die Monozyten von drei Katzen zeigten weder bei einer Infektion mit FECV noch mit FIPV Virusreplikation, obwohl die Viren nachweislich in die Zellen aufgenommen wurden (erstes Infektionsmuster). Eine solche Resistenz gegen eine Infektion mit FCoV wurde auch in epidemiologischen Untersuchungen beobachtet, wonach ein geringer Prozentsatz von Tieren in endemischen Haushalten über einen Zeitraum von 5 Jahren keine Virusausscheidung zeigte und seronegativ blieb oder nur geringe Titer aufwies (Addie und Jarrett, 2001; Weiss und Cox, 1989).

Die Monozyten von zehn weiteren Katzen zeigten einen Anstieg antigenpositiver Zellen bis 24 h nach Infektion mit FIPV (Versuchsende), während die Anzahl antigenpositiver Monozyten 12 h nach der Infektion mit FECV absank (zweites Infektionsmuster).

Die Monozyten von 9 Katzen zeigten sowohl nach Infektion mit FIPV als auch mit FECV erst einen Anstieg der antigenpositiven Zellen, nach 6 bis 12 h jedoch einen Abfall (drittes Infektionsmuster).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Infektionen mit FECV nie aufrechterhalten wurden, während die Viruskinetik nach Infektion mit FIPV stark von der Herkunft der Monozyten abhing. Die CrFK-Zellen zeigten für FECV und FIPV jeweils die gleiche Infektionskinetik, wobei zwar pro Zyklus viele Zellen infiziert wurden, die Virusreplikation aber hier, wie in FECV-infizierten Monozyten zehnfach bis hundertmal geringer war, als in FIPV-infizierten Monozyten.

Dieses Ergebnis weist auf die herausragende Stellung der Monozyten/Makrophagen in der Pathogenese der FIP hin (Dewerchin et al., 2005).

Ähnliche Ergebnisse liegen auch von Stoddart und Scott (1989) vor, wobei hier Makrophagen einer Herkunft mit verschiedenen virulenten und attenuierten FIPV-Stämmen infiziert wurden. Es konnte gezeigt werden, dass virulente Stämme mehr Zellen pro Zeiteinheit infizierten, und dass die Makrophagen gegenüber der Infektion mit virulenten Stämmen insgesamt empfänglicher waren. Dabei hängt die unterschiedliche Infektiosität der Stämme möglicherweise mit Mutationen im Spikeprotein zusammen, da von Rottier et al. (2005) ein Zusammenhang zwischen dem Makrophagentropismus von FIP-Viren mit Mutationen im Spikeprotein in dem Teil, der für die Membranfusion verantwortlich ist, gefunden wurde. Diese Hypothese wird von der oben bereits erläuterten Beobachtung einer hohen Variabilität in der S-Region der „Quasispezies“ unterstützt (Gunn-Moore et al., 1999).

Letztendlich scheint also ein Zusammenspiel aus Virulenz des Virusstammes und Empfänglichkeit des Wirtes für den Infektionsverlauf verantwortlich zu sein.

Klassischerweise wird die FIP häufig in zwei Verlaufsformen eingeteilt, die „feuchte“ (effusive) Form, die mit serofibrinösen Ergüssen in den Körperhöhlen einhergeht, und die „trockene“ (nicht-effusive) Form, bei der solche Ergüsse fehlen.

Es konnte bei FIP-Katzen eine Ablagerung von IgG und dem Komplementfaktor C3 in renalen Glomerula und in Läsionen nachgewiesen werden, was als hinweisend darauf gedeutet wurde, dass die effusive Form auf einer Komplementaktivierung durch Immunkomplexe und somit einer Immunkomplexpathogenese durch Typ-III-Überempfindlichkeit beruht (Jacobse-

Geels et al., 1980; Paltrinieri et al., 1998; Pedersen und Black, 1983; Pedersen und Boyle, 1980; Weiss und Scott, 1981). Allerdings widerspricht die Morphologie der bei der FIP auftretenden Vaskulitiden einer Typ-III-Hypersensitivitätspathogenese (Kipar, 2002). Während Immunkomplexvaskulitiden sich durch zirkuläre Läsionen in kleinen Arterien mit fibrinoider Nekrose der Media und Infiltration der Gefäßwand mit zahlreichen neutrophilen Granulozyten auszeichnen (Abbas, 2000b; Porter et al., 1973; Tizard, 2004), sind die bei der FIP vorkommenden Vaskulitiden gekennzeichnet durch ihr ausschließliches Auftreten in kleinen Venen, ihren meist herdförmigen Charakter und durch das Überwiegen mononukleärer Zellen -vor allem Makrophagen und Plasmazellen- im Infiltrat (Kipar et al., 2005).

Paltrinieri et al. (1998) interpretierten die bei der FIP auftretenden Granulome aufgrund der von Ihnen festgestellten progressiven Aktivierung von hauptsächlich CD4⁺-T-Lymphozyten und der Präsenz von Granulozyten und Makrophagen als „immunologische“, also durch eine Typ IV-Überempfindlichkeit hervorgerufene, Granulome und postulierten, dass die „trockene“ Form der FIP auf einer solchen Typ-IV-Überempfindlichkeit beruht. Die Autoren bemerken jedoch selbst, dass von keinem anderen Virus bekannt ist, dass es „immunologische“ Granulome hervorruft, und dass die zelluläre Zusammensetzung von FIP-Granulomen sich von der anderer „immunologischer“ Granulome unterscheidet. FIP-Granulome enthalten vielfach neutrophile Granulozyten und Plasmazellen, wohingegen Epithelioidzellen und mehrkernige Riesenzellen fehlen, obwohl gerade diese typisch sind für „immunologische“ Granulome.

Eine saubere Trennung zwischen „trockener“ und „feuchter“ Form der FIP ist nicht möglich, da auch beim Bestehen von Effusionen Granulome gefunden werden. Die Begriffe „feucht“

und „trocken“ sollten daher der Klinik vorbehalten bleiben und lediglich das Vorhandensein oder Fehlen von Effusionen beschreiben.

Ein weiterer Aspekt der Pathogenese der FIP ist das sogenannte „Antibody-Dependent-Enhancement“ (ADE), womit ein schnellerer Krankheitsverlauf bei Tieren, die bereits Kontakt zum Erreger hatten, also seropositiv sind, gemeint ist (Weiss und Scott, 1981). Diese Beobachtung konnte in vitro anhand monoklonaler Antikörper gegen das Spikeprotein von FIPV von mehreren Arbeitsgruppen bestätigt werden. Die Zugabe dieser Antikörper führte zu einer schnelleren und erhöhten Infektionsrate von Makrophagen (Corapi et al., 1992; Hohdatsu et al., 1991; Hohdatsu et al., 1993; Hohdatsu et al., 1998b; Olsen et al., 1992). Takano et al. (2008) konnten zeigen, dass ADE nach Reinfektion von mit Typ I immunisierten Katzen mit dem selben Serotyp auftrat, nicht aber, wenn zur Reinfektion Typ II verwendet wurde.

Wie das ADE zustande kommt ist noch unklar, möglicherweise ermöglicht die Bindung von Antikörpern die Spaltung des S-Proteins oder stellt eine Proteinkonformation her, die eine effizientere Aufnahme des Virus ermöglicht (Olsen et al., 1992). Das ADE konnte jedoch bislang nur an experimentell infizierten Tieren oder in-vitro beobachtet werden und wurde an natürlich infizierten Katzen bisher nicht bestätigt.

Das ADE ist möglicherweise nicht der einzige Grund für die Effizienz der Infektion in vivo, da infizierte Zellen normalerweise durch Antigenpräsentation erkannt und vom Immunsystem des Wirtes beseitigt werden. Es wurde jedoch gezeigt, dass FIPV-infizierte Makrophagen im Gegensatz zu FECV-infizierten Zellen nur wenig Virusantigen an der Zelloberfläche exprimie-

ren, und zwar sowohl anhand bereits kultivierter und in vitro infizierter feliner Blutmonozyten als auch anhand aus FIP-Katzen isolierter in vivo infizierter Monozyten/Makrophagen (Cornelissen et al., 2007; Dewerchin et al., 2006).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es bei Zugabe spezifischer Antikörper zu einer Internalisierung oberflächlich exprimierter Virusproteine kommt, was bei der Zugabe von Nicht-FIP-Antikörpern und bei der Verwendung von CrFK-Zellen nicht der Fall war. Dies könnte möglicherweise ein effektiver Mechanismus des FIPV sein, um die Immunabwehr des Wirtes zu unterlaufen (Dewerchin et al., 2005).

2.2.5 Histopathologie der FIP-Veränderungen

Zwar wurden Klinik, makroskopische sowie histopathologische Veränderungen einzelner Organe bei FIP vielfach beschrieben, eingehende, systematische Beschreibungen der histopathologischen Veränderungen sind jedoch rar.

Wolfe und Griesemer (1966), die Erstbeschreiber der FIP, gaben eine ausführliche Beschreibung der an 16 Katzen gefundenen histopathologischen Veränderungen. Hier soll sich auf die in der Leber gefundenen Veränderungen beschränkt werden.

Es wurde regelmäßig Histozyten, neutrophile Granulozyten, Plasmazellen und Lymphozyten enthaltendes fibrinreiches Exsudat auf der Serosa beobachtet. Weiterhin wurden subkapsuläre Infiltrationen von Plasmazellen, Lymphozyten und Histozyten beschrieben, sowie multiple subkapsuläre Nekroseherde, die sich ins Leberparenchym ausdehnten und Plasmazellen, Lymphozyten und Histozyten enthielten. Desweiteren wurden periportale lymphoplas-

mozytäre Infiltrate, manchmal mit histiozytärer Komponente und Nekrosen beobachtet (Wolfe and Griesemer, 1966).

Kipar et al. (1998) untersuchten 23 spontan an FIP erkrankte Katzen aus dem Sektionsgut des Institutes für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig.

Die vorgefundenen Veränderungen wurden von den Autoren in fünf Kategorien unterteilt:

Diffuse Alterationen auf serösen Oberflächen:

Diese Kategorie beinhaltet Veränderungen mit recht unterschiedlicher Morphologie. Zum einen wurden hier vergrößerte, aktivierte Mesothelzellen gefunden, zum anderen lag präzipitiertes Exsudat unterschiedlichen Ausmaßes vor, das kleinere, makrophagendominierte Herde bis hin zu zahlreichen Granulomen aufwies. Hauptsächlich in der Leber wurde häufig ein subkapsuläres Band aus B- und Plasmazellen beobachtet.

Granulome mit nekrotischen Zentren:

Diese Veränderungen befanden sich in Serosen, im Netz und in den Organparenchymen. Ein unterschiedlich großes nekrotisches Zentrum war umgeben von Entzündungszellen, wobei diese fast ausschließlich als Makrophagen zu identifizieren waren. In der Peripherie und in der Nähe der Läsionen fanden sich B- und Plasmazellen. T-Lymphozyten und neutrophile Granulozyten waren selten und nur vereinzelt eingestreut.

Granulome ohne Nekrose:

Diese bestanden wiederum hauptsächlich und vor allem zentral aus Makrophagen; außen schloß sich ein breiter Rand aus Plasmazellen und B-Zellen an. T-Lymphozyten waren selten und nur vereinzelt eingestreut.

Fokale perivaskuläre lymphoplasmazytäre Infiltrate:

Diese Veränderungen wurden von den Autoren hauptsächlich im Netz und der Leptomeninx gesehen. Makrophagen und T-Lymphozyten waren hier selten und neutrophile Granulozyten nur vereinzelt zu sehen.

Granulomatös-nekrotisierende Vaskulitis:

Diese Veränderung wurde von den Autoren hauptsächlich in den Nieren und der Leptomeninx beobachtet. Makrophagen stellten hier den Hauptteil der Entzündungszellen.

In einem Tier wurden häufig verschiedene Formen von Veränderungen nebeneinander gefunden.

Berg et al. (2005) teilen die bei sechs natürlich infizierten FIP-Katzen gefundenen Veränderungen grundsätzlich in zwei Typen ein. Unter Typ A fielen diffuse Entzündungen von Serosen mit ausgedehnter fibrinöser Exsudation, Nekrose und Perivaskulitis/Vaskulitis. Läsionen vom Typ B waren demarkierte oder konfluierende Granulome mit oder ohne Nekrosen im Zentrum. In beiden Läsionstypen lag eine gemischte Zusammensetzung der Entzündungszel-

len vor, wobei der Typ A tendenziell weniger zellreich war. Neutrophile wurden in beiden Läsionstypen gefunden, hauptsächlich aber im Bereich von Nekrosen. Beide Entzündungstypen wurden sowohl bei den Fällen mit feuchter FIP als auch in den Fällen mit gemischter Form gefunden. Im einzigen als „trockene“ Form beschriebenen Fall lagen keine Typ A-Läsionen vor, wobei bei diesem Tier aber eine Vaskulitis in der Niere bestand. Typ B wurde nochmals unterteilt in zwei Subtypen: solche mit und solche ohne nekrotisches Zentrum. In beiden Typen waren die meisten Zellen Makrophagen. T- und B-Lymphozyten waren in mittleren Anzahlen in beiden Typen zu finden. Typ A-Läsionen zeigten eine signifikant größere Anzahl an Plasmazellen als Typ B-Läsionen.

Die Morphologie der bei der FIP beschriebenen vaskulitischen Veränderungen wurde durch Kipar et al. (2005) näher untersucht. Danach wurden in einer Studie an fünf FIP-Katzen aus Routinesektionen Vaskulitiden ausschließlich in kleinen und mittelgroßen Venen in den Leptomeningen und der Nierenrinde und in einem Teil der Fälle auch in Venen des Auges (4 Fälle), der Lunge (3 Fälle) und der Leber (2 Fälle) gefunden.

Das Entzündungsbild war geprägt von Monozyten/Makrophagen, vermischt mit einigen Neutrophilen und Lymphozyten. Die Läsionen bestanden aus an Endothelwänden haftenden Monozyten sowie aus Gefäßen emigrierenden Monozyten, woraus eine zirkuläre, oder bei mittelgroßen Venen fokale Infiltration der Gefäßwände resultierte, sowie perivaskulären zellulären Agglomeraten. Um die Läsionen wurde häufig ein Saum von B-Lymphozyten festgestellt.

Auffällig ist in allen Beschreibungen, dass neben der Makrophagendominanz, als zentralem Bestandteil der Pathogenese der FIP, auch immer das Vorkommen zahlreicher Plasmazellen beschrieben wurde. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die schon früher im Rahmen der Hypothese der Immunkomplexvaskulitis vermutete klonale Aktivierung von Plasmazellen auf einer Aufregulierung der Expression von B-Zell-Differenzierungs- und Survivalfaktoren in FIPV-infizierten Makrophagen/Monozyten beruht (Takano et al., 2009a).

2.2.6 Cytokine und FIP

Die Untersuchungen zur Rolle von Zytokinen bei der Pathogenese der FIP sind vielfältig.

Bereits 1987 stellten Goitsuka et al. eine erhöhte Stimulation der Thymozytenproliferation durch Kulturüberstand und Zelllysat von Peritonealexsudatzellen aus FIP-Katzen fest. Periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) von FIP-Katzen zeigten diese erhöhte Stimulation nicht. Aufgrund des Molekulargewichts postulierten die Autoren, dass es sich bei dem stimulierenden Faktor um IL-1 handele und folgerten eine IL-1-Ausschüttung durch Peritonealexsudatzellen bei Katzen mit FIP, die auf eine direkte Stimulation durch die Virusinfektion zurückzuführen sei.

Von derselben Arbeitsgruppe wurde festgestellt, dass das Serum von FIP-Katzen einen erhöhten IL-6-Spiegel im Vergleich zu gesunden Katzen aufwies, und dass der IL-6-Spiegel in Ascites von FIP-Katzen nochmals über deren Serumspiegel lag. Der Kulturüberstand von Peritonealexsudatzellen von FIP-Katzen enthielt ebenfalls hohe Level von IL-6. Daraus folgerten die Autoren, dass bei FIP eine gesteigerte IL-6-Produktion durch Peritonealexsudatzellen

und/oder umgebende Mesothelzellen vorliegt und dass dieses IL-6 in die Zirkulation gelangt. Mögliche systemische Wirkungen von IL-6, nämlich die Entstehung von Fieber und Aktivierung der Bildung von Akute-Phase-Proteinen in der Leber, wurden in Betracht gezogen (Goitsuka et al., 1990).

Hasegawa und Hasegawa (1991) wiesen mittels in-situ-Hybridisierung eine größere Anzahl von IL-1 α -produzierenden Zellen in Geweben von FIP-Katzen nach als in Geweben gesunder Kontrollkatzen. Die größte Anzahl IL-1 α -produzierender Zellen fanden die Autoren in den entzündlichen Prozessen des viszeralen Peritoneums von FIP-Katzen. Daraus schlossen sie, dass von Makrophagen gebildetes IL-1 α an der Entwicklung der entzündlichen Veränderungen beteiligt sein könnte.

Gunn-Moore et. al. (1998a) beschrieben die Bildung verschiedener Zytokine nach experimenteller Infektion von Katzenwelpen mit FIP-Virus und während der Entwicklung einer klinischen FIP. In der Woche nach der Infektion soll eine geringe Erhöhung der mRNA-Level von IL-6 und IFN- γ in peripheren Blutmonozyten zu beobachten gewesen sein; danach blieben die mRNA-Werte von IL-6 relativ konstant, während die mRNA von IL-2, IL-4, IL-10, IL-12 und IFN- γ während der Entwicklung der FIP signifikant sanken. Dies wurde von den Autoren als Immunsuppression gedeutet. Der Abfall der mRNA von hauptsächlich durch T-Lymphozyten produzierten Zytokinen (IL-2, IL-4, IL-10 und IFN- γ) wurde als möglicherweise mit der bei FIP auftretenden Apoptose von Lymphozyten in Zusammenhang stehend gesehen, während die

reduzierte Expression von IL-10 und IL-12 mit einer Ermüdung oder Dysfunktion der Makrophagen/Monozyten erklärt wurde.

In einer anderen Studie zeigten SPF-Katzen, die intraperitoneal mit FIP-Virus infiziert wurden, eine signifikant höhere Expression von IL-10 und eine signifikant niedrigere Expression von IL-4 in Lymphknotenbiopsien, in denen virale RNA mittels RT-PCR nachgewiesen wurde, als in solchen Biopsien, die virusnegativ waren. IL-12 war nur in viruspositiven Proben aus Mesenteriallymphknoten signifikant erniedrigt. Die Expression von IFN- γ und TNF war nicht signifikant verändert. In Lymphknoten, die Nekrosen und Apoptosen zeigten, wurden aber immunhistologisch deutlich mehr TNF-positive Lymphozyten gesehen. Daraus schlossen die Autoren, dass es zu einer Verlagerung der TNF-Produktion von Makrophagen zu Lymphozyten kommt, und dass die exzessive TNF-Bildung durch Lymphozyten möglicherweise eine Lymphozytendepletion durch Apoptose auslöst (Dean et al., 2003).

Nach Immunisierung von Katzen mit dem avirulenten Virusstamm FIPV-UCD1 und anschließender experimenteller Infektion mit dem virulenten Stamm FIPV-UCD8 wurde von Kiss et al. (2004) bei Katzen, die eine FIP entwickelten, eine stark vermehrte Bildung von TNF und eine verminderte Bildung von IFN- γ in peripheren Blutmonozyten festgestellt. Im Gegensatz dazu zeigten immune, also nicht erkrankte Tiere ein umgekehrtes Verhältnis von TNF und IFN- γ . Daraus folgerten die Autoren, dass eine Imbalance des TNF/IFN- γ -Verhältnisses mit hohem TNF und niedrigem IFN- γ mit einer FIP-Erkrankung einhergeht.

Die Autoren verwiesen weiterhin auf die ähnliche Pathogenese von FIP und Infektionen mit dem Maus-Hepatitis-Virus, einem Mäusecoronavirus, das wie FCoV als rein enteropathogener Biotyp und als sogenannter polytroper Biotyp existiert, der Peritonitiden und Serositiden bei Mäusen hervorruft. Die Entwicklung dieser Läsionen ist bei IFN- γ -defizienten Mäusen stark beschleunigt, während sie durch exogene IFN- γ -Gabe gehemmt werden kann (Kyuwa et al., 1998a; Kyuwa et al., 1998b).

Foley et. al. (2003) verglichen mittels RT-PCR die Zytokinexpression in formalinfixiertem, paraffineingebettetem Gehirnmateriale von gesunden Katzen, Katzen mit generalisierter FIP und Tieren mit „neurologischer“ FIP, also Fällen, in denen Läsionen nur im Gehirn gefunden wurden. Sie zeigten, dass Katzen mit generalisierter FIP die signifikant höchsten Werte für IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF, MIP-1a (Macrophage Inflammatory Protein) und RANTES (Akronym für „Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted“; Mitglied der Interleukin-8-Superfamilie) aufwiesen. Katzen mit „neurologischer“ FIP hatten ebenfalls erhöhte Zytokinwerte im Vergleich zu gesunden Katzen. Die Ausnahme war IFN- γ , das tendenziell erniedrigt war, jedoch nicht signifikant. Die Werte von IL-6, RANTES, IL-1 β und IL-18 waren besonders hoch.

Berg et al. (2005) stellten bei natürlich infizierten Katzen mittels RT-PCR eine erhöhte Expression von IFN- γ in FIP-Läsionen fest und zwar vor allem in Granulomen, aber auch in Perivaskulitiden/Vaskulitiden. Dies steht in Kontrast zu den Ergebnissen von Gunn-Moore et al. (1998a) und Kiss et al. (2004), die jedoch die IFN- γ -Expression peripherer Blutmonozyten

maßen. Die starke lokale IFN- γ -Expression soll eine Aktivierung von Makrophagen herbeiführen, die über eine Steigerung der Anzahl an Fc-Rezeptoren die Virusaufnahme beschleunigen und die Virusreplikation erhöhen soll (Berg et al., 2005).

Gelain et al. (2006) verglichen die Zytokinprofile in Vollblut von gesunden, natürlich mit FCoV infizierten Katzen, an FIP erkrankten Tieren und spezifisch pathogenfreien Katzen mittels RT-PCR. Dabei wurde eine erhöhte Expression von IFN- γ und IL-1 β bei natürlich infizierten Tieren vor dem Ausbruch von FIP in einer Katzenzucht gefunden. Demgegenüber waren die Zytokinlevel, insbesondere von IFN- γ bei FIP-Katzen niedrig, woraus die Autoren auf eine mögliche protektive Wirkung von IFN- γ und IL-1 β schloßen.

Giordano und Paltrinieri (2008) untersuchten mittels ELISA die IFN- γ -Level im Serum von FIP-Katzen und von Katzen aus Haushalten mit hoher und niedriger FIP-Prävalenz, sowie die IFN- γ -Level in Ergüssen von FIP-Katzen. Die höchsten Werte im Serum wurden in Katzen aus Haushalten mit hoher FIP-Prävalenz gefunden, während die Serumwerte von FIP-Katzen und Tieren aus Haushalten mit niedriger FIP-Prävalenz signifikant niedriger waren. Dies wurde von den Autoren auf eine ständige Auseinandersetzung mit dem häufig mutierenden Virus und somit entweder einer gesteigerten Produktion von IFN- γ durch periphere Blutmonozyten oder eine erhöhte Anzahl IFN- γ -produzierender Lymphozyten zurückgeführt. Im Gegensatz dazu wurden die niedrigen Werte bei FIP auf eine geringere Produktion durch periphere Blutmonozyten oder die bei FIP bekannte Lymphozytendepletion zurückgeführt. Die IFN- γ -Werte in Effusionen von FIP-Katzen waren bis zu 40 x höher als die Plasmawerte, was von

den Autoren als Hinweis gewertet wurde, dass IFN- γ auf Gewebeebene durchaus eine Rolle in der Pathogenese der FIP spielen könnte.

Kipar (2002) untersuchte ebenfalls die Rolle von Zytokinen bei der Pathogenese der FIP. So wurde immunhistologisch eine erhöhte Bildung von TNF in der glatten Muskulatur von Gefäßwänden von FIPV-infizierten Katzen ohne FIP und FIP-Katzen im Vergleich zu SPF-Katzen, sowie eine erhöhte endotheliale Expression bei FIP-Katzen in der Nähe entzündlicher Prozesse gefunden. Hepatozyten zeigten sowohl bei FIPV infizierten, stärker aber noch bei an FIP erkrankten Katzen eine verstärkte Expression von TNF. Eine TNF-Expression wurde im Mesothel in Zusammenhang mit granulomatösen Veränderungen gefunden. Weiterhin konnten im Mesothel IL-1 β und IL-6 nachgewiesen werden. Im Gehirn wurde TNF lediglich in Astrozyten in Bereichen von Demyelinisierung, die an entzündliche Veränderungen grenzten, gefunden. In lymphatischem Gewebe konnte TNF in Sinusmakrophagen von Lymphknoten, Milz und in Makrophagen im Thymus nachgewiesen werden. Weiterhin wurde die Änderung der Zytokin-Transkription nach FIPV-Infektion isolierter Monozyten mittels RT-PCR untersucht. Dabei wurde eine deutliche Aufregulierung von IL-6, IL-10, GM-CSF und M-CSF 6 h nach der Infektion festgestellt. Neun Stunden post infectionem waren TNF, IL-6, IL-10 und GM-CSF aufreguliert. IL-1 β und M-CSF waren leicht abreguliert.

In einer weiteren Studie wurde die Zytokinexpression in hämolymphatischem Gewebe von natürlich infizierten FIP-Katzen im Vergleich zu FCoV-infizierten Katzen ohne FIP und SPF-Katzen untersucht. Dabei wurde eine signifikant höhere Bildung von IL-10 und eine signifi-

kant niedrigere Bildung von IL-6, G-CSF und M-CSF in FCoV-positiven, nicht erkrankten Katzen mittels RT-PCR festgestellt, wobei IL-10 für die Abregulation von IL-6, G-CSF und M-CSF verantwortlich gemacht wurde (Kipar et al. 2006b).

Es wurde in dieser Studie angenommen, dass IL-10 ein zentrales Zytokin in der Pathogenese der FIP darstellt, das eine effektive spezifische Immunantwort fördert und die Bildung entzündlicher Veränderungen verhindert.

In FIP-Katzen wurde eine erhöhte Bildung von IL-12 festgestellt. Die Bildung von IL-1 β in hämolymphatischem Gewebe war ebenfalls erhöht, die von TNF erniedrigt, wobei dies im Widerspruch zu der Studie von Dean et al. (2003) steht (Kipar et al., 2006b).

Insgesamt ist es aufgrund der Heterogenität der einzelnen Studien schwierig, die Ergebnisse miteinander zu vergleichen, da jeweils unterschiedliche Methoden (Immunhistologie, RT-PCR, in-situ-Hybridisierung) unterschiedliche Tiergruppen (natürlich infiziert, experimentell infiziert, infiziert aber nicht erkrankt, SPF), sowie unterschiedliches Untersuchungsmaterial (PBMC, Vollblut, Gewebebiopsien, formalinfixiertes und paraffineingebettetes Material) verwendet wurden. Es konnte aber mehrfach eine periphere Erhöhung der IFN- γ -Expression bei FCoV-positiven, nicht erkrankten Tieren, sowie eine Erniedrigung der IFN- γ -Expression bei FIP nachgewiesen werden (Foley et al., 2003; Gelain et al., 2006; Giordano und Paltrinieri, 2008; Gunn-Moore et al., 1998a; Kiss et al., 2004). In FIP-Läsionen wurde jedoch von Berg et al. (2005) eine Aufregulation der IFN- γ -Expression gefunden.

Konsistent ist auch der Nachweis einer Aufregulation der TNF-Expression bei FIP und der Nachweis geringerer Level bei nicht erkrankten Tieren (Dean et al., 2003; Foley et al., 2003; Kipar, 2002; Kiss et al., 2004).

Konstant wird weiterhin die erhöhte Expression von IL-1, IL-1 α oder IL-1 β bei FIP beschrieben (Foley et al., 2003; Goitsuka et al., 1987; Hasegawa and Hasegawa, 1991; Kipar et al., 2006b). Andererseits wurde IL-1 β aber auch eine protektive Wirkung zugesprochen, da es vor Ausbruch einer FIP in einer Katzenzucht erhöht exprimiert wurde (Gelain et al., 2006).

IL-6 lag bei FIP erhöht und bei infizierten, nicht erkrankten Katzen erniedrigt vor (Foley et al., 2003; Goitsuka et al., 1990; Kipar et al., 2006b).

Die Ergebnisse für IL-10 und IL-12 sind heterogen. Für beide Interleukine wurden erhöhte und erniedrigte Werte bei FIP bzw. in infizierten PBMC gemessen (Dean et al., 2003; Gunn-Moore et al., 1998a; Kipar et al., 2006a).

IL-2 und IL-4 waren bei FIP erniedrigt (Dean et al., 2003; Gunn-Moore et al., 1998a).

2.2.7 Die Rolle von TNF in der Pathogenese der FIP

Wie oben beschrieben, konnte mehrfach eine Erhöhung der TNF-Expression bei FIP nachgewiesen werden, und zwar sowohl im Gewebe, als auch in PBMC. Als Quelle des TNF werden von den Autoren Monozyten/Makrophagen angesehen, die generell als die Hauptproduzenten von TNF gelten, und denen sicherlich schon aufgrund der Morphologie der FIP-Veränderungen eine tragende Rolle bei der Pathogenese der FIP zugesprochen werden kann. Obwohl ein eindeutiger Zusammenhang noch nicht bewiesen ist, könnte der erhöhte TNF-Spiegel zusammen mit IL-1 β und IL-6 der Auslöser für einige wichtige klinische Veränderungen

gen der FIP sein. So kann TNF, wie bereits oben erläutert, durchaus die im Anfangsstadium einer FIP zu beobachtenden Symptome wie Anorexie, Abmagerung und rezidivierendes Fieber auslösen. Auch die wahrscheinlich mit einer Akute-Phase-Reaktion in Zusammenhang stehenden Veränderungen wie Erhöhung von Akute-Phase-Proteinen, insbesondere von α 1-Acid-Glycoprotein (AGP), können von TNF verursacht werden (Paltrinieri, 2007; Paltrinieri et al., 2007a; Paltrinieri et al., 2007b).

Von mehreren Autoren wurde eine mögliche Beteiligung von TNF an der bei FIP beobachteten Depletion und Apoptose von Lymphozyten erwogen. Dass TNF Apoptose in reifen T-Lymphozyten induzieren kann, wurde von Zheng et al. (1995) entdeckt, wobei diese Gruppe den TNFR 2 für die Signaltransduktion verantwortlich machte.

Später wurde die Induktion von Apoptose auch in murinen und humanen T-Zellblasten gefunden, wobei hier der TNFR 1 die Hauptrolle spielen soll (Sarin et al., 1995; Speiser et al., 1996). Yang et al. (2001b) konnten zeigen, dass an T-Lymphozyten aus Nabelschnurblut Apoptose über beide Rezeptoren ausgelöst wird.

Haagmans et al. (1996) waren die ersten, die eine durch TNF verursachte Apoptose von Lymphozyten bei FIP untersuchten. Sie konnten aber die durch Ascites oder Serum von FIP-Katzen induzierte Apoptose nicht mit anti-TNF-Antikörpern blockieren. Da die Antikörper jedoch humanen Ursprungs waren, ist die Bedeutung dieser Beobachtung unklar.

Aufgrund der in ihren Untersuchungen gefundenen Kollokalisierung von Lymphozytendepletion, des Nachweises von FIPV-Antigenen und der Steigerung der TNF-Expression wurde von Dean et al. (2003) eine Beteiligung von TNF an der Apoptose von Lymphozyten vermutet.

Takano et al. (2007a, 2007b) zeigten, dass die TNF-Expression in Peritonealexsudatzellen und PBMC von FIP-Katzen erhöht war, dass Peritonealexsudatzellenüberstand zytotoxische Aktivität gegenüber TNF-sensitiven WEHI-164-Zellen entwickelte, und dass die Fähigkeit von Peritonealexsudatzellenkulturüberstand von FIP-Katzen, Apoptose zu induzieren, durch Inhibitoren von Kaspase-3, Kaspase-8 und p38-MAPK gehemmt werden konnte. T-Lymphozyten waren dabei in diesem Versuch besonders empfindlich. Die Autoren schlossen daraus, dass TNF für die Lymphozytendepletion und Apoptose bei FIP verantwortlich ist (Takano et al., 2007a; Takano et al., 2007b).

Allgemein wird angenommen, dass Monozyten/Makrophagen durch die Infektion mit FIPV zur erhöhten Expression von TNF angeregt werden. Takano et al. (2007b) konnten dies bestätigen. Sie beobachteten bei einer durch „Antibody-Dependent-Enhancement“ gesteigerten Virusreplikation in felines Alveolarmakrophagen in Zellkultur eine ebenfalls gesteigerte Expression von TNF, während eine Inokulation dieser Zellen mit hitzeinaktiviertem FIPV keine erhöhte TNF-Produktion hervorrief. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die Aufregulation der TNF-Expression in FIPV-infizierten Makrophagen auf eine Aktivierung des p38-MAPK-Kinase-Pathways zurückzuführen ist (Regan et al., 2008).

Eine weitere mögliche Rolle von TNF bei der Pathogenese der FIP wurde von Takano et al. (2007b) postuliert, die beobachteten, dass der von infizierten Makrophagen verstärkt produzierte TNF eine erhöhte Expression von feline Aminopeptidase N (APN) bewirkte, die den Virusrezeptor für Feline Coronaviren Typ II darstellt (Tresnan und Holmes, 1998; Tresnan et

al., 1996). Somit könnte TNF die Sensitivität von Makrophagen für eine FCoV Typ II-Infektion erhöhen. Für FCoV Typ I konnte gezeigt werden, dass fAPN nicht den Virusrezeptor darstellt (Hohdatsu et al., 1998a).

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchungsmaterial

Das Untersuchungsmaterial stammte von insgesamt 170 Katzen aus dem Sektionsgut des Institutes für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen aus dem Zeitraum März 2003 bis Mai 2008. Dabei handelt es sich um nach der Sektion in Formalin fixierte Proben der Leber.

Untersucht wurden 82 Katzen, bei denen aufgrund der pathologisch-anatomischen und histopathologischen Veränderungen sowie des immunhistologischen Nachweises von FCoV-Antigen in den histopathologischen Veränderungen das Vorliegen einer FIP diagnostiziert wurde. Als Vergleichsgruppe dienten 88 Katzen, die keine FIP-typischen anatomisch-pathologischen sowie histopathologischen Veränderungen aufwiesen und bei denen FCoV-Antigen immunhistologisch nicht nachgewiesen wurde. Aufgrund der festgestellten Todesursache wurden diese Tiere einer der folgenden Untergruppierungen zugeordnet: Kardiomyopathie (KMP; n = 28), Trauma (T; n = 20), Narkosezwischenfall (NZ; n = 18) oder plötzliches Herz-Kreislaufversagen unklarer Ätiologie (HKV/UÄ; n = 22).

3.2 Signalement, Diagnosen

Alle Angaben zum Signalement und den makroskopisch vorgefundenen pathologisch-anatomischen Organveränderungen sowie die gestellten Diagnosen wurden den Tagebüchern des Institutes für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen entnommen. Eine Aufstellung findet sich in den Tabellen 9.1.1 und 9.1.2 im Anhang.

3.3 Prozessierung des Organmaterials

Nach der Sektion wurde Organmaterial aus der Leber in 10 %igem Formalin fixiert und nach der Prozessierung im Einbettungsautomaten in Paraffin eingebettet. Von den erhaltenen Paraffinblöcken wurden Schnitte angefertigt und Hämatoxylin-Eosin (HE) oder immunhistologisch gefärbt.

3.4 Immunhistologie

Für die immunhistologischen Untersuchungen wurden Schnitte auf SuperFrost®/Plus-Objektträger aufgezogen, bei Raumtemperatur über Nacht getrocknet und am folgenden Tag weiter bearbeitet. Alle Proben wurden auf die Bildung von TNF untersucht sowie mittels des FCV3-70-Antikörpers auf das Vorliegen von Coronavirusantigen überprüft.

3.4.1 Seren

Vollblut von Schlachtschweinen und gesunden Ratten wurde nach 2-4 h Standzeit bei Raumtemperatur für 10 min bei 1500 x g zentrifugiert. Das Serum wurde anschließend abgesaugt. Das Schweineserum wurde zusätzlich filtriert und mit 0,05 % Merthiolat als Konservierungsstoff versetzt. Die Seren wurden portioniert und bis zur Verwendung bei 20 °C gelagert.

3.4.2 Antiseren

3.4.2.1 *Primärantikörper*

Die verwendeten Antiseren und ihre Bezugsquellen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Primärantikörper, Nachweismethode, Vorbehandlung, Blocking

Antikörper	Bezugsquelle	Verdünnung	Vorbehandlung
		Methode	Blocken
Kaninchen anti-TNF (kommerziell produzierter polyklonaler Anti-Peptid- Antikörper)*	Genosphere Bio-	1:800	Zitratpuffer (pH 6)
	technologies; Paris, France	PAP	50 % SS
Maus anti-FCoV (Klon FCV3-70)	Custom Monoclonals Int.;	1:100	Zitratpuffer (pH 6)
	West Sacramento, USA	PAP	10 % RS

*Peptidsequenz: Leu-Glu-Lys-Gly-Ast-Arg-Leu-Ser-Ala-Glu-Iso-Asp-Leu-Pro (Leeming, 2006; NCBI Acc.-No. AAA30818, Position 202-215)

SS: Schweineserum; RS: Rattenserum; PAP: Peroxidase-Antiperoxidase; Ala: Alanin; Arg: Arginin; Asp: Asparagin, Ast: Aspartat; Glu: Glutamat; Gly: Glycin; Iso: Isoleucin; Leu: Leucin, Lys: Lysin; Pro: Prolin; Ser: Serin

3.4.2.2 Sekundärantikörper

Die verwendeten Sekundärantikörper sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Sekundärantikörper, Bezugsquellen und Verdünnungen

Antikörper	Bezugsquelle (Bestellnr.)	Verdünnung
Schwein anti-Kaninchen IgG	Dako Diagnostika GmbH, Hamburg (Z0196)	1:100 in TBS/20 % SS
Ratte anti-Maus IgG (H&L)	Dianova GmbH, Hamburg (415005100)	1:100 in TBS/1 % BSA

Ig: Immunglobulin; SS: Schweineserum; BSA: Bovines Serumalbumin; TBS: Tris-buffered saline

3.4.2.3 Tertiärantikörper

Die verwendeten Tertiärantikörper sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Tertiärantikörper, Bezugsquellen und Verdünnungen

Antikörper	Bezugsquelle (Bestellnr.)	Verdünnung
PAP vom Kaninchen	Dako Diagnostika GmbH, Hamburg (Z0113)	1:100 in TBS/20 % SS
PAP von der Maus	Dianova GmbH, Hamburg (223005025)	1:500 in TBS/1 % BSA

PAP: Peroxidase anti-Peroxidase; SS: Schweineserum; BSA: Bovines Serumalbumin

3.4.3 Antigendemaskierung

Die verwendete Demaskierungsmethode ist in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4: verwendete Methode zur Antigendemaskierung

Vorbehandlung	Konzentration	Methode	Dauer
Zitratpuffer (pH 6)	10 mM	Bei 97 °C im Wasserbad	23 min

3.4.4 Immunhistologischer Nachweis von TNF

Der immunhistologische Nachweis von TNF erfolgte mittels eines kommerziell hergestellten, polyklonalen Kaninchen-anti-Peptid-Antikörper (Genosphere Biotechnologies) nach einem bereits publizierten Protokoll (s. Leeming, 2006). Dieser Antikörper ist gegen ein 14 Aminosäuren langes Polypeptid gerichtet, dessen Sequenz spezifisch für TNF ist (Leeming 2006). Auf jeden Objektträger wurde neben dem zu testenden Gewebe als Positivkontrolle und zum Vergleich der Färbintensitäten ein Schnitt einer „Standardleber“ (Tgb.Nr.: S 1207/07) mit aufgezogen. Als Negativkontrolle wurde Präimmenserum des zur Gewinnung des Antikörpers immunisierten Tieres verwendet und auf Folgeschnitte der mit Antikörper behandelten Schnitte aufgetragen. Als interne Negativkontrolle diente das periportale kollagene Bindegewebe. Es wurde die Peroxidase-anti-Peroxidase-(PAP)-Methode angewendet (Sternberger et al., 1970).

3 Material und Methoden

- 1) Entparaffinieren der Schnitte in Xylol-Ersatz (Roti-Histol®) für 10 Minuten; Entfernen des Xylol-Ersatzes in Alkohol (2 x Isopropanol, 1 x 96 % Alkohol, 1 x 80 % Alkohol für je 3 Minuten)
- 2) Inaktivierung der endogenen Peroxidase in 0,5 % H₂O₂ (Perhydrol® 30 % H₂O₂ p.a., frisch zugesetzt) in Methanol für 30 Minuten
- 3) Waschen der Schnitte in TBS (pH 7,6)
- 4) Antigendemaskierung mittels Zitratpuffervorbehandlung: Erhitzen von 10 mM Zitratpuffer (pH 6,0) in Plastikküvetten im Wasserbad auf 97 °C; Inkubation der Schnitte für 23 Minuten bei 97 °C in der Küvette ; Abkühlen bei Raumtemperatur für 15 Minuten; Waschen in TBS
- 5) Aufbringen der Objektträger auf Coverplates™ und einführen der Coverplates™ in die Halterung
- 6) Blocken unspezifischer Bindungen durch Inkubation mit 50 % Schweineserum in TBS für 10 Minuten bei Raumtemperatur
- 7) Auftragen des Primärantikörpers Kaninchen anti-TNF bzw. des Präimmunerums (beide 1:800 in TBS); Inkubation der Schnitte für 12-18 h bei 4 °C
- 8) Waschen mit TBS
- 9) Auftragen des Sekundärantikörpers Schwein anti-Kaninchen IgG (1:100 in 20 % Schweineserum); Inkubation für 30 Minuten bei Raumtemperatur

- 10) Waschen mit TBS
- 11) Auftragen des Kaninchen-PAP (1:100 in 20 % Schweineserum); Inkubation für 30 Minuten bei Raumtemperatur
- 12) Waschen mit TBS; Schnitte aus den Coverplates lösen und in Glasküvetten überführen
- 13) Inkubation der Schnitte unter ständigem Rühren (Magnetrührer) in 0,05 % 3,3'-Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid (DAB) mit 0,01 % H₂O₂ (s. oben) in 0,1 M Imidazolpuffer (pH 7,1; s. Anhang) für 10 Minuten bei Raumtemperatur
- 14) 3 x 5 min Waschen in TBS; 1 x 5 Minuten Waschen in Aqua dest.
- 15) Inkubation der Schnitte für 5 Minuten in Kardasewitch (Ammoniak/Alkohollösung.; s. Anhang) zur Entfernung von Formalinpigment
- 16) Waschen für 10 Minuten in Aqua dest.
- 17) Gegenfärben mit Papanicolaous Hämatoxylin (1:10 in Aqua dest) für 20 sec; Bläuen in Leitungswasser für 5 Minuten
- 18) Entwässern der Schnitte in der aufsteigenden Alkoholreihe und zweimaliges Klären in Roti-Histol®; Eindecken mit Folie im Eindeckautomaten (TissueTec®)

3.4.5 Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen

Der monoklonale Antikörper gegen das FCoV-Antigen (FCV3-70; Custom Monoclonals International) ist gegen ein Protein von 50 kD gerichtet. Diese Molekülgröße ist identisch mit dem des viralen Nukleokapsid von FCoV, sodass der Antikörper gegen das Nukleokapsid-Protein des FCoV gerichtet ist. Die Detektion erfolgt mittels der Peroxidase-anti-Peroxidase-(PAP)-Methode (Sternberger et al., 1970).

- 1)-5) wie unter 3.4.4 beschrieben
- 6) Blocken unspezifischer Bindungen durch Inkubation mit 50 % Schweineserum in TBS für 10 Minuten bei Raumtemperatur
- 7) Auftragen des Primärantikörpers Maus anti-FCoV (FCV3-70; 1:100) bzw. des Kontrollantikörpers T1 (gegen ein Oberflächenantigen von Hühner-Bursa-Lymphozyten gerichtet; (Hirschberger, 1987)) in gleicher Verdünnung wie der Primärantikörper; Inkubation der Schnitte für 8-12 h bei 4 °C
- 8) Waschen mit TBS
- 9) Auftragen des Sekundärantikörpers Ratte anti-Maus IgG (1:100 in TBS/1 % BSA); Inkubation für 30 Minuten bei Raumtemperatur
- 10) Waschen mit TBS
- 11) Auftragen des Maus-PAP (1:100 in 20 % Schweineserum); Inkubation für 30 Minuten bei Raumtemperatur

12) - 18) wie unter 3.4.4 beschrieben

3.5 Immunhistologische Kontrollen

Als immunhistologische Positivkontrollen für die TNF-Reaktion diente die auf jedem Schnitt mit aufgezogene „Standardleber“ (Tgb.Nr.: S 1207/07). Als interne Negativkontrolle für die TNF-Reaktion diente das kollagene Bindegewebe der Portalfelder. Weitere Negativkontrollen waren die Folgeschnitte der mit dem anti-TNF-Antikörper behandelten Schnitte, die mit Präimmenserum aus dem zur Gewinnung des anti-TNF-Antikörpers immunisierten Tieres inkubiert wurden.

Als immunhistologische Positivkontrolle für den FCV3-70-Nachweis diente Läsionen enthaltendes Organmaterial einer Katze, bei der morphologisch, klinisch und anhand des Coronavirushnachweises in den Läsionen eine FIP diagnostiziert wurde. Als Negativkontrollen dienten Folgeschnitte, die mit einem nicht reagierenden Antikörper inkubiert wurden (T1, gegen ein Oberflächenantigen von Hühner-Bursa-Lymphozyten gerichtet (Hirschberger, 1987)).

3.6 Bewertung des Einflusses postmortaler Veränderungen auf die

Ergebnisse des immunhistologischen TNF-Nachweises

Zur Bewertung des Einflusses postmortaler Veränderungen auf die Färbeintensität beim immunhistologischen Nachweis von TNF wurde von der Tgb.Nr. S 555/07 vom Zeitpunkt 0 bis 72 h nach der Sektion alle 12 h eine Probe der Leber in Formalin fixiert. In der Zwischenzeit wurde die Leber unfixiert bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die fixierten Gewebeproben

wurden anschließend prozessiert und in einem Ansatz immunhistologisch TNF nachgewiesen.

3.7 Bewertung der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Anschnitte einer Leber

Um bewerten zu können, ob innerhalb verschiedener Anschnitte eines Organes ähnliche Ergebnisse zur Expression von TNF zu erwarten sind, wurden von der Leber der Tgb.Nr. S 1207/07 zwölf Lokalisationen beprobt, fixiert, prozessiert und in einem Ansatz immunhistologisch TNF nachgewiesen.

3.8 Auswertung

Die Auswertung erfolgte anhand eines zuvor erstellten Bewertungsschemas (s. Anhang: 9.2). Dabei wurden anhand der HE-Schnitte rein morphologische Kriterien wie Stauung, hepatozelluläre Verfettung und Itozellverfettung sowie entzündliche Veränderungen, das heißt das Vorliegen von entzündlichen periportal Infiltraten, Exozytose aus Gefäßen, Vaskulitis, Granulomen, Perihepatitis sowie eine etwaige Aktivierung der Mesothelzellen der Serosa oder der Gefäßendothelien beurteilt.

Als periportale Infiltrate wurden dabei solche Ansammlungen von Entzündungszellen bezeichnet, die sich im periportal Bindegewebe befanden, und die zwar eine gewisse Assoziation zu Gefäßen oder, im Falle von Pericholangitiden, zu Gallengängen aufweisen konn-

ten, bei denen jedoch keine Anlagerung von Entzündungszellen am Endothel und keine die Gefäßwand durchwandernden Entzündungszellen vorlagen (Abb. 3.1).

Als Exozytose wurden Veränderungen mit deutlicher direkter Assoziation der Entzündungszellen zur Gefäßwand bezeichnet, in denen einzelne Entzündungszellen die Gefäßwand durchwanderten und/oder eine Anlagerung von Entzündungszellen am Gefäßendothel bestand (Abb. 3.2).

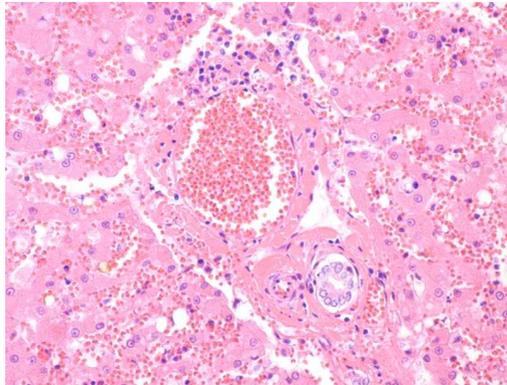


Abb. 3.1: periportales Infiltrat; mononukleäre Entzündungszellen locker im periportalen Bindegewebe eingestreut; Probe 153; Obj. x 40; HE

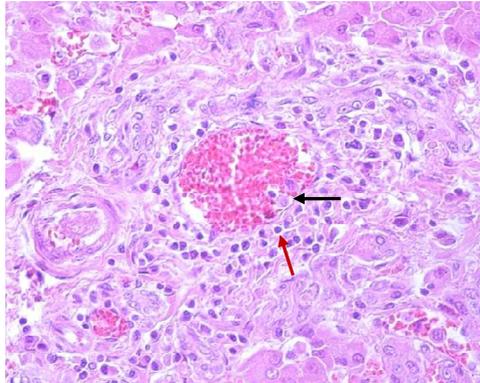


Abb. 3.2: Exozytose; Anlagerung von Entzündungszellen außen (roter Pfeil) und lumenseitig (schwarzer Pfeil) an die Gefäßwand einer Portalvene; Probe 157; Obj. x 40; HE

Als Vaskulitis wurden Veränderungen eingeordnet, in denen die Gefäßwand eine Desintegration aufgrund der Infiltration mit zahlreichen Leukozyten aufwies. Zusätzlich konnte eine teilweise oder komplette Thrombosierung des Gefäßes durch entzündungszellreiche Mikrothromben vorliegen (Kipar et al., 2005; Van Fleet, 2007; Abb. 3.3).

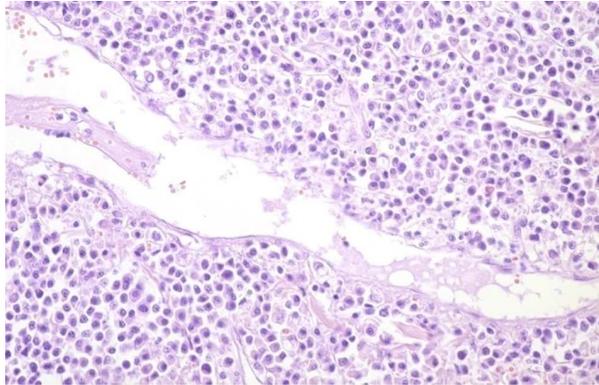


Abb. 3.3: Vaskulitis; Desintegration der Gefäßwand aufgrund der Infiltration mit zahlreichen Entzündungszellen; Probe 170; Obj. x 40; HE

Als Granulome wurden herdförmige im Leberparenchym liegende Veränderungen bezeichnet, die aus Entzündungszellen, deren zelluläre Zusammensetzung makrophagenbetont war und in denen keine portalen Strukturen zu erkennen waren, bestanden. Eine weitere Unterscheidung in Granulome mit und ohne nekrotische Zentren wurde nicht vorgenommen (Abb. 3.4).

Perihepatitiden wurden definiert als fibrinreiches Exsudat auf der Leberkapsel mit zellulären Anteilen unterschiedlichen Ausmasses (Kipar et al., 2005; Abb. 3.5).

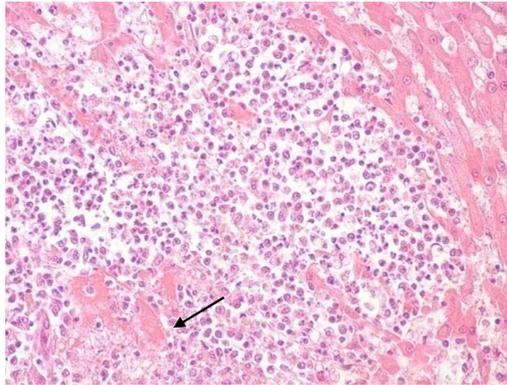


Abb. 3.4: Granulom mit geringgradiger Nekrose (Pfeil); Probe 41; Obj x 20, HE

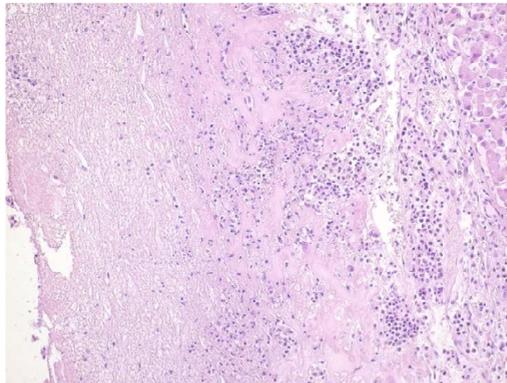


Abb 3.5: fibrinös-granulomatöse Perihepatitis; Probe 166; Obj. x 20; HE

Als aktiviert wurde die Leberserosa bezeichnet, wenn sich die Mesothelzellen statt flach und mit kleinen, dunklen Kernen ausgestattet, kubisch bis hochprismatisch mit reichlich Zytoplasma und großem hellem Kern darstellten (Kipar et al., 2005; Abb. 3.6). Der Zustand der Serosa konnte nicht immer bewertet werden, da dieses hochempfindliche Gewebe teilweise, auch z.T. aufgrund des Vorliegens einer Perihepatitis nicht mehr vorhanden war (s. Anhang, Tab. 9.4)

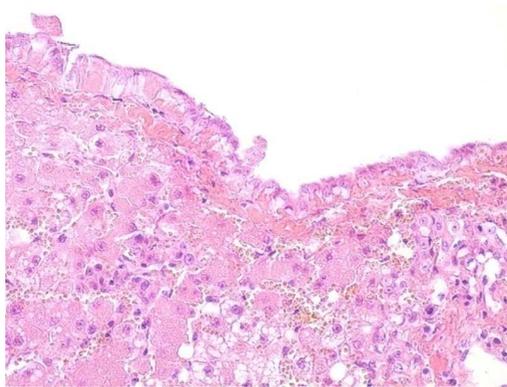


Abb 3.6: aktivierte Mesothelzellen der Leberserosa, Zellen hochprismatisch mit reichlich Zytoplasma und großem hellem Kern; Probe 30; Obj. x 40; HE)

Endothelzellen wurden als aktiviert bezeichnet, wenn sich die Kerne, statt flach und dunkel, oval und hell darstellten und sich ins Gefäßlumen vorwölbten (Kipar, 2002; Abb. 3.7). Zum Teil konnte der Zustand der Endothelzellen nicht bewertet werden, da die empfindlichen Gefäßendothelien nicht mehr in allen Proben vorhanden waren (s. Anhang, Tab.9.4).

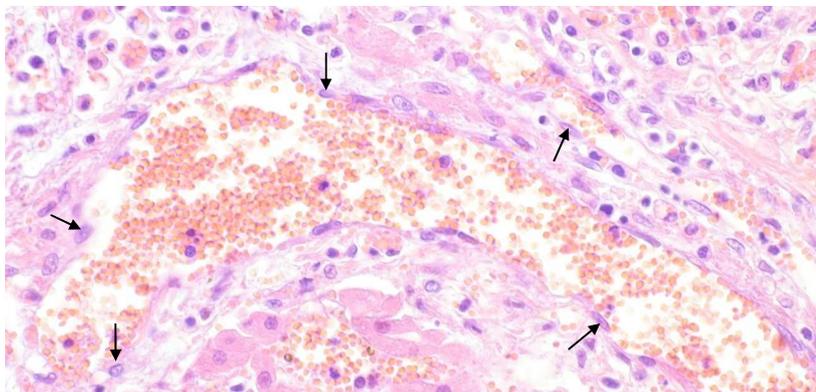


Abb 3.7: aktivierte Endothelzellen (Pfeile); Zellkerne oval und hell, ins Gefäßlumen vorgewölbt; Probe 80; Obj. x 40; HE

Es wurden sechs Grade (0-5) einer Veränderung im Falle der akuten Stauung, hepatozellulären Verfettung und Itozellverfettung, sowie drei Grade (0-3) im Falle entzündlicher Veränderungen, der anteilmäßigen Menge von Entzündungszellen und der Färbeintensität verschiedener Zellen nach immunhistologischer Bearbeitung bewertet.

Bei der Bewertung der morphologischen bzw. entzündlichen Veränderungen bedeutet die Einteilung in Grade eine Steigerung der Ausprägung der Veränderung. Im Falle der Bewertung der Anzahl der Entzündungszellen wurde eine Schätzung des Anteils, den ein bestimmter Zelltyp an einer entzündlichen Veränderung hatte, vorgenommen. Somit bedeutet 0: keine, 1: eine geringe Anzahl, 2: eine mittlere Anzahl und 3: eine hohe Anzahl von Zellen dieses Zelltyps. Da in den Granulomen neutrophile Granulozyten histologisch schwierig von apoptotische Zellen zu unterscheiden waren, wurden nur Bereiche innerhalb der Granulome

ausgewertet, in denen der Großteil der Zellen morphologisch intakt war und in denen keine Nekrosen vorlagen.

Die Aktivierung der Serosa und der Endothelzellen wurde in 0 (keine Aktivierung) und 1 (Aktivierung) eingeteilt.

Bei der Beurteilung der Färbeintensität der Entzündungszellen nach Reaktion mit dem Antikörper gegen TNF war die stärkste auftretende Farbreaktion in einem Schnitt entscheidend für die Einstufung, da immer auch schwächer oder gar nicht gefärbte Zellen auftraten. Eine Auszählung der Zellen erfolgte aufgrund der Heterogenität und fokalen Ausdehnung der entzündlichen Veränderungen, wodurch die Durchführung einer standardisierten Zählung nicht möglich war, nicht.

Bei den ortsständigen Zellen (Hepatozyten, Kupfferzellen, Gallengangsepithel, Endothel, glatte Muskulatur) zeigten die Hepatozyten meist eine recht gleichmäßige Färbeintensität in allen Zellen. Abweichungen innerhalb eines Schnittes um einen Grad nach oben und/oder unten waren möglich; die Färbeintensität wurde dann gemittelt angegeben.

Bei Endothel, glatter Muskulatur und Gallengangsepithel waren die Färbeintensitäten innerhalb eines Schnittes gelegentlich recht variabel, wobei die Gallengangsepithelzellen und die Endothelzellen, die einen Gallengangsanschnitt bzw. einen Gefäßanschnitt auskleideten in der Regel gleichmäßig diffus angefärbt waren. Die glatte Gefäßwandmuskulatur war zum Teil diffus gefärbt, zum Teil waren einzelne Fasern eines Gefäßwandanschnittes gefärbt und andere weniger oder gar nicht. Zur Grundlage der Bewertung wurde dann immer die stärkste in

einem Schnitt auftretende Färbung herangezogen.

Die Färbeintensität der verschiedenen Zelltypen wurde jeweils mit der auf dem gleichen Objektträger aufgezogenen „Standardleber“ verglichen. Die „Standardleber“ erhielt die Färbeintensität 2, sodass 0: keine Färbung, 1: eine geringere Färbeintensität als die „Standardleber“, 2: eine ungefähr gleiche Färbeintensität wie die „Standardleber“ und 3: eine höhere Färbeintensität als die „Standardleber“ bedeutet.

Weiterhin erfolgte auch eine morphologische Beschreibung der Schnitte, unter anderem der Ausdehnung (z.B. zentrilobulär betonte Stauung), Lokalisation (z.B. Pericholangitis) der Veränderungen, sowie der durch die Veränderung betroffenen Zellen (Itozellverfettung oder hepatozelluläre Verfettung).

3.9 Statistik

Die Datenhaltung und -auswertung im Rahmen der Ergebnispräsentation erfolgte auf den Rechnern im lokalen Rechnernetzwerk (LAN) der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Die statistischen Auswertungen wurden unter Verwendung des Statistikprogrammes „Testimate“ Version 6.0.68 durchgeführt.

Als Signifikanztest wurde für den Zweigruppenvergleich der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (WMW-U-Test) und für den Mehrgruppenvergleich der Kruskal-Wallis-Test (KW-Test) angewendet.

Sollten die verschiedenen Untergruppen der Kontrollgruppe mit der FIP-Gruppe verglichen werden, so wurde der Fligner-Wolfe many-to-one Test (FW-Test) eingesetzt.

Bei der Bewertung der statistischen Signifikanzen wurde das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ zugrunde gelegt, d.h. Ergebnisse mit $p \leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

Zusätzlich wurde der exakte p-Wert angegeben, außer der Wert war kleiner als 0,0001. Dann wurde der p-Wert als $p < 0,0001$ angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Bewertung des Einflusses postmortaler Veränderungen auf die

Ergebnisse des immunhistologischen TNF-Nachweises

Die Ergebnisse zur Untersuchung des Einflusses postmortaler Veränderungen auf die Ergebnisse der Immunhistologie sind in Tabelle 9.1.8 im Anhang dargestellt. Daraus geht hervor, dass bis 36 h nach der Sektion die Morphologie der Proben noch ausreichend zu beurteilen war. Nach 48 h war dies nicht mehr der Fall. Bezüglich der Beurteilung der auftretenden Färbeintensitäten in ortsständigen Leberzellen und eingewanderten Entzündungszellen wurden erst ab 36 h nach der Sektion Verminderungen der Färbeintensitäten um maximal einen Grad festgestellt. Nach 48 h war die Färbeintensität der Hepatozyten unverändert. Alle weiteren ortsständigen Leberzellen sowie eingewanderten Entzündungszellen zeigten zwar noch eine unterschiedlich starke Anfärbung, aufgrund der fortgeschrittenen postmortalen Veränderungen war die Morphologie der Zellen aber so stark verändert, dass die einzelnen Zelltypen nicht mehr eindeutig erkannt werden konnten.

4.2 Bewertung der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Anschnitte einer Leber

Die Ergebnisse zur Bewertung der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Anschnitte einer Leber sind in Tabelle 9.1.9 im Anhang dargestellt. Daraus geht hervor, dass vereinzelt unterschiedliche Bewertungen mit Abweichungen um maximal einen Grad nach oben oder unten auftre-

ten. Granulome wurden nur in 2 von 12 Proben gefunden, so dass auch nur in diesen die zelluläre Zusammensetzung sowie die auftretenden immunhistologischen Färbeintensitäten bewertet wurden. Aufgrund der bestehenden Perihepatitis waren durch das teilweise Fehlen der Serosa die Aktivierung sowie die immunhistologische Färbung der Mesothelzellen nur in 8 von 12 Proben zu beurteilen.

4.3 Alter, Geschlecht, Rasse

Alle Angaben zu Alter, Geschlecht und Rasse der untersuchten Tiere finden sich im Anhang in Tabelle 9.1.1

4.3.1 Alter

Bei der statistischen Untersuchung bezüglich des Alters der untersuchten Tiere in der FIP-Gruppe und den Untergruppen der Kontrollgruppe wurde mittels des KW-Testes ein signifikanter Unterschied festgestellt ($p < 0,0001$; Abb. 4.1).

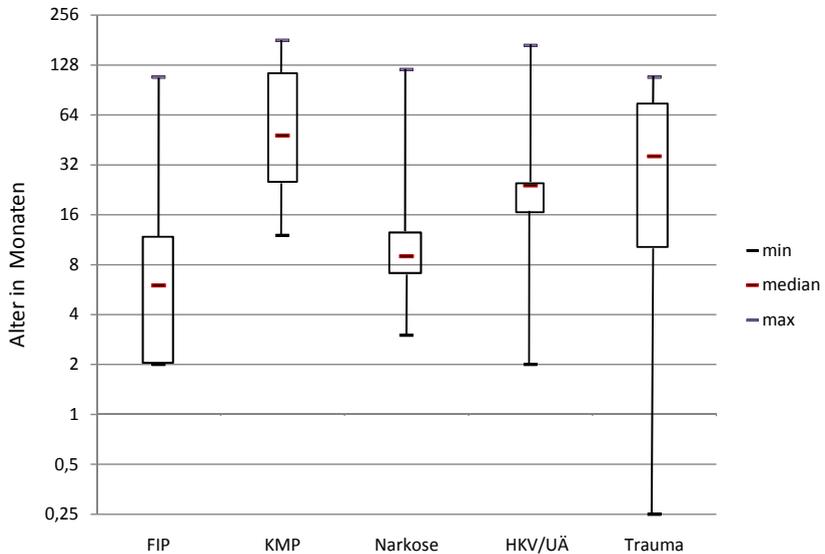


Abb. 4.1: Altersverteilung in Monaten, FIP-Gruppe und Untergruppen der Kontrollgruppe; logarithmische Darstellung

4.3.2 Geschlecht

Mittels des KW-Tests konnten keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen den Untergruppen der Kontrollgruppe untereinander und der FIP-Gruppe festgestellt werden ($p = 0,3552$; Abb. 4.2). Tendenziell waren in der KMP-Gruppe relativ viele männlich-kastrierte Katzen vertreten.

4 Ergebnisse

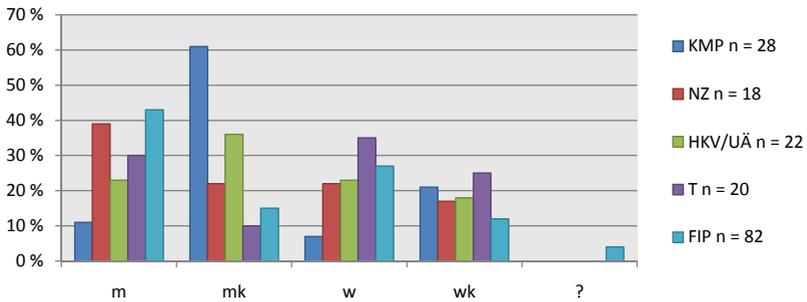


Abb. 4.2: Geschlechterverteilung bei FIP-Fällen und den Untergruppen der Kontrollgruppe

4.3.3 Rasse

Mittels des WMW-U-Testes wurde ein signifikant häufigeres Vorkommen von Rassekatzen in der FIP-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt ($P < 0.0001$; Abb. 4.3).

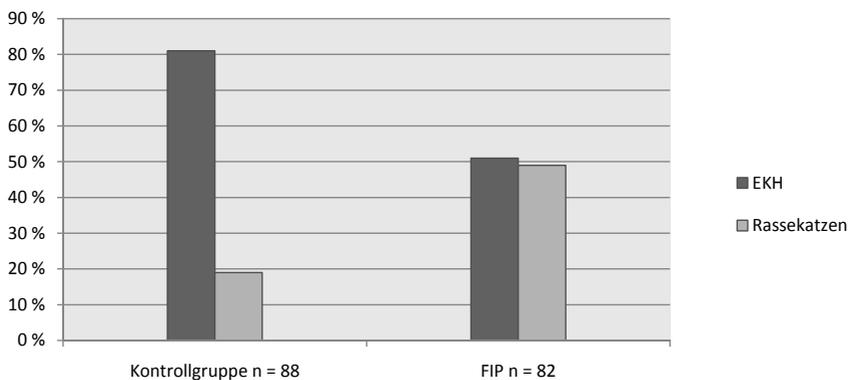


Abb 4.3: Rasseverteilung, Vergleich FIP-Gruppe mit Kontrollgruppe

4.4 Auswertung morphologischer Veränderungen

Alle Angaben zur Ausprägung von akuter Stauung, hepatozellulärer Verfettung und Itozellverfettung finden sich im Anhang in Tabelle 9.1.3.

4.4.1 Stauung

Mittels des KW-Tests wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen der Kontrollgruppe untereinander und der FIP-Gruppe festgestellt ($p = 0,0268$). Im FW-Test zum Vergleich der einzelnen Untergruppen der Kontrollgruppe mit der FIP-Gruppe wurden signifikante Unterschiede zwischen allen Untergruppen der Kontrollgruppe und der FIP-Gruppe gefunden (KMP: $p = 0,0073$; NZ: $p = 0,0022$; HKV/UÄ: $p = 0,0252$; T: $p = 0,0182$; Abb. 4.4), wobei in der FIP-Gruppe weniger Fälle mit starker akuter Stauung vertreten waren als in den Untergruppen der Kontrollgruppe.

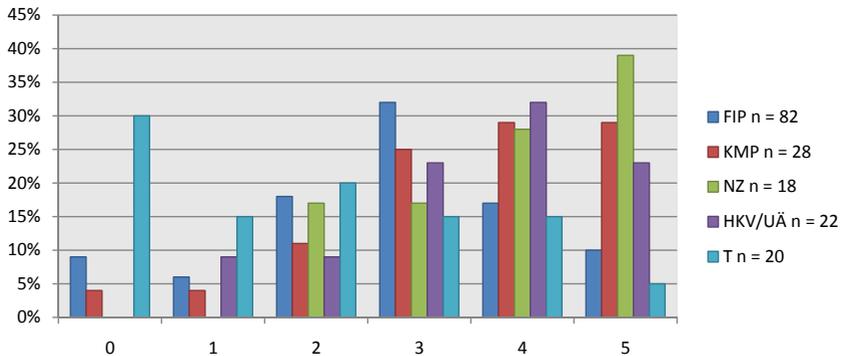


Abb 4.4: akute Stauung; Vergleich FIP-Gruppe mit den Untergruppen der Kontrollgruppe; 0-5: Grade der Ausprägung der akuten Stauung

4.4.2 Hepatozelluläre Verfettung

Mittels des KW-Testes wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen der Kontrollgruppe untereinander und der FIP-Gruppe festgestellt ($p = 0,0001$). Im FW-Test zum Vergleich der einzelnen Untergruppen der Kontrollgruppe mit der FIP-Gruppe wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Kardiomyopathien und der FIP-Gruppe ($p = 0,0002$) und zwischen den Narkosezwischenfällen und den FIP-Fällen ($p < 0,0001$) gefunden. In den Gruppen der Kardiomyopathien und Narkosezwischenfälle zeigten mehr Tiere eine stärkere Verfettung als bei den FIP-Tieren. Zwischen den Tieren mit plötzlichem Herz-Kreislaufversagen unbekannter Ätiologie sowie den Traumafällen und der FIP-Gruppe bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,0931$ und $p = 0,5520$; Abb. 4.5).

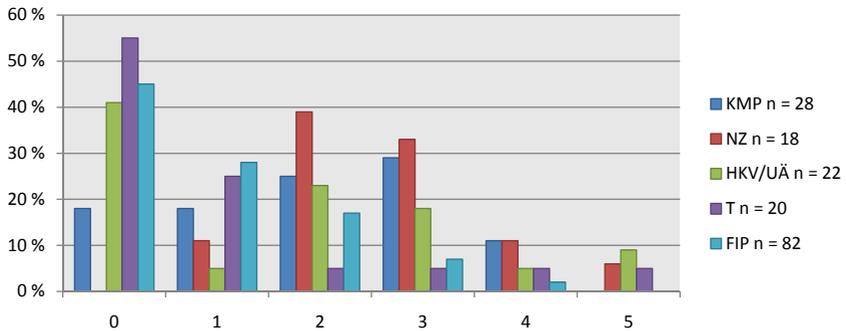


Abb. 4.5: Vergleich Grade hepatozellulärer Verfettung Untergruppen der Kontrollgruppe mit der FIP-Gruppe; 0-5: Grade der Ausprägung der hepatozellulären Verfettung

4.4.3 Itozellverfettung

Beim Vergleich der Ausprägung der Itozellverfettung konnte mittels des KW-Testes ein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen der Kontrollgruppe untereinander und der FIP-Gruppe festgestellt werden ($p < 0,0001$). Im FW-Test wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der FIP-Gruppe und den Untergruppen KMP ($p < 0,0001$), HKV/UÄ ($p = 0,0011$) und T ($p = 0,0001$) gefunden, wobei in diesen Gruppen häufiger Fälle mit stärkerer Itozellverfettung auftraten als in der FIP-Gruppe. Zwischen der Gruppe der Narkosezwischenfälle und der FIP-Gruppe bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,1732$; Abb. 4.6).

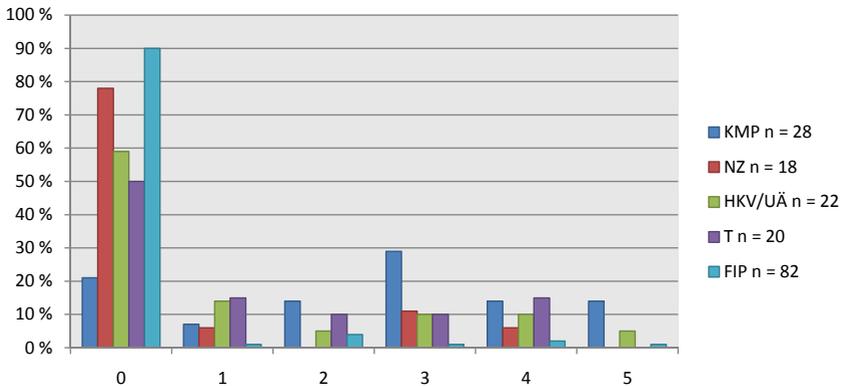


Abb. 4.6: Itozellverfettung; Vergleich der Ausprägung bei den Untergruppen der Kontrollgruppe und der FIP-Gruppe; 0-5: Grade der Ausprägung der Itozellverfettung

4.4.4 Entzündliche Veränderungen

Bei der Beurteilung der in den Proben gefundenen entzündlichen Veränderungen wurde zwischen FIP-typischen und solchen Veränderungen unterschieden, die auch in der Kontrollgruppe vorkamen, wobei drei Gruppen eingeteilt werden konnten.

Die erste Gruppe umfasst Veränderungen, die nur in der FIP-Gruppe vorkamen. Dies waren: Granulome, Vaskulitiden, Exozytose und Perihepatitiden.

In der zweiten Gruppe wurden die Veränderungen zusammengefasst, die in der FIP-Gruppe häufiger auftraten als in der Kontrollgruppe. Dies waren: aktivierte Serosa und Aktivierung von Gefäßendothelien. Die dritte Gruppe beinhaltete periportale mononukleäre Infiltrate, die in der FIP-Gruppe signifikant weniger häufig auftraten.

Weiterhin wurde aus den makroskopischen Befunden das Vorliegen von Ergüssen in den Körperhöhlen zusammengestellt.

Eine Aufstellung über die jeweilige Verteilung der Veränderungen findet sich in den Unterkapiteln 4.4.4.1 bis 4.4.4.9, sowie im Anhang in den Tab. 9.1.3 und 9.1.4.

Die für die FIP typischen entzündlichen Veränderungen traten üblicherweise nicht einzeln auf, sondern in unterschiedlichen Kombinationen. Abb. 4.7 zeigt die bei den jeweiligen Kombinationen von Veränderungen vorgefundenen Anzahlen von Proben. Danach lag in 17 Proben keine FIP-typische Veränderung in der Leber vor (21%). In 12 Proben (15%) fand sich eine, in 15 Proben (18%) fanden sich zwei, in 21 Proben drei (26%) und in 17 Proben (21%) alle für die FIP typischen entzündlichen Veränderungen. Eine Probe wurde nicht mit in die Bewertung einbezogen, da keine Serosa vorhanden war und somit das Bestehen einer Perihepatitis nicht bewertet werden konnte.

keine Veränderung	Perihepatitis	Granulome	Exozytose	Vaskulitis	Perihepatitis + Granulome	Perihepatitis + Vaskulitis	Perihepatitis + Exozytose
17	6	0	4	2	7	0	1

Granulome + Vaskulitis	Granulome + Exozytose	Vaskulitis + Exozytose	Perihepatitis + Granulome + Vaskulitis	Perihepatitis + Granulome + Exozytose	Perihepatitis + Exozytose + Vaskulitis	Granulome + Vaskulitis + Exozytose	Perihepatitis + Granulome + Exozytose + Vaskulitis
2	0	5	2	4	4	11	17

Abb. 4.7: Auszählung der jeweiligen Anzahl vorkommender Kombinationen von entzündlichen Veränderungen bei FIP

4.4.4.1 Granulome

Granulome wurden ausschließlich in Proben von FIP-Tieren gefunden. Die Verteilung der Ausprägung innerhalb der FIP-Gruppe ist in Abb. 4.8 dargestellt. Die Verteilung des Anteils der verschiedenen Entzündungszellen ist in Abb. 4.9 enthalten. In zwei Proben konnte dabei die zelluläre Zusammensetzung der Granulome nicht mehr bestimmt werden, da diese zu stark nekrotisch waren.

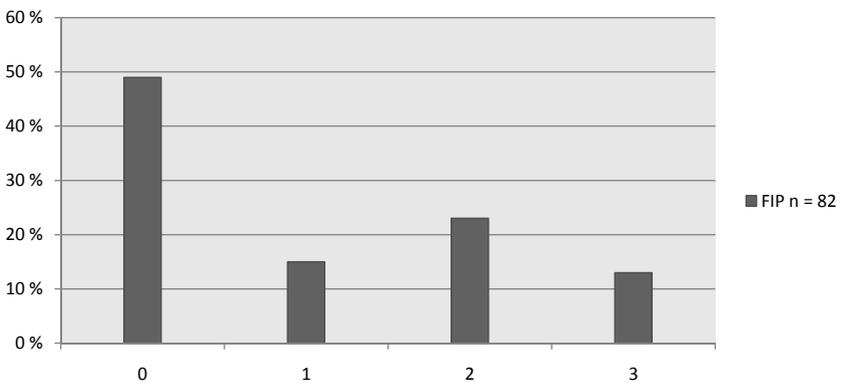


Abb. 4.8: Ausprägung von Granulomen in der Leber innerhalb der FIP-Gruppe; 0-3: Grade der Ausprägung der Granulome

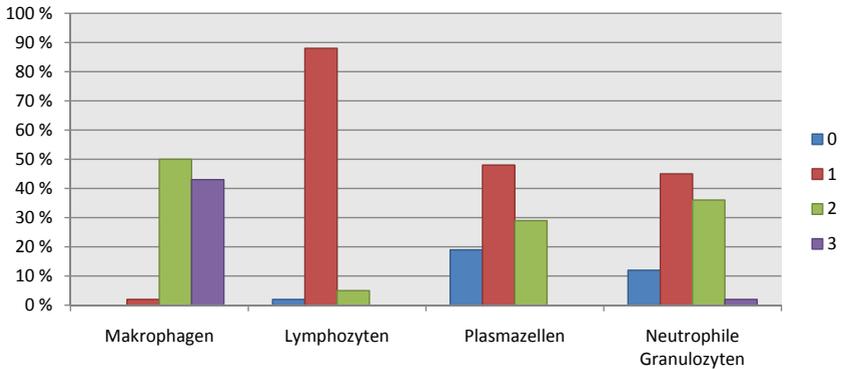


Abb. 4.9: Zelluläre Zusammensetzung der Granulome in der Leber innerhalb der FIP-Gruppe; 0-3: Bewertung des Anteils eines Zelltyps an der Gesamtzellzahl

4.4.4.2 *Vaskulitis*

Vaskulitiden wurden ebenfalls nur in Proben von FIP-Tieren gefunden. Es handelte sich dabei um vaskulitische Veränderungen der Portalvenen. Portalarterien und Zentralvenen waren nicht betroffen. Die Verteilung der Ausprägung innerhalb der FIP-Gruppe ist in Abb. 4.10 enthalten. Die Verteilung des Anteils der verschiedenen Entzündungszellen ist in Abb. 4.11 dargestellt. Beim Vergleich der Verteilung der Entzündungszellen in Granulomen und Vaskulitiden konnte mittels des WMW-U-Testes ein signifikanter Unterschied bei der Verteilung der Plasmazellen ($p = 0,0214$) und der neutrophilen Granulozyten ($p < 0,0001$) festgestellt werden, wobei in Vaskulitiden mehr Fälle mit einem höheren Anteil an Plasmazellen und einem niedrigeren Anteil an neutrophilen Granulozyten vorkamen. Bezüglich der Verteilung

4 Ergebnisse

von Makrophagen ($p = 0,7427$) und Lymphozyten ($p = 0,9319$) bestand kein signifikanter Unterschied.

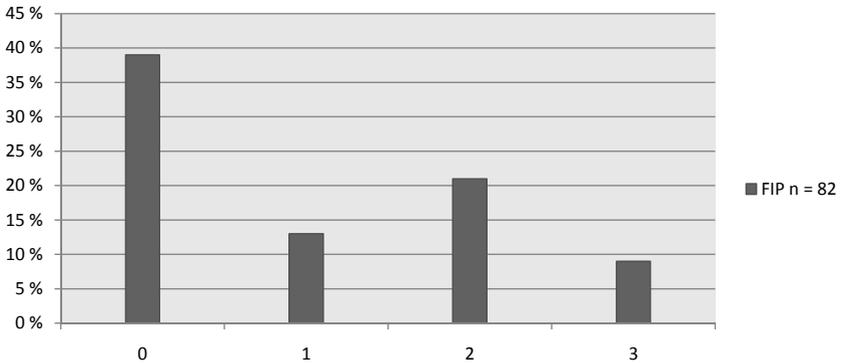


Abb. 4.10: Ausprägung von Vasculitiden in der Leber innerhalb der FIP-Gruppe; 0-3: Grade der Ausprägung

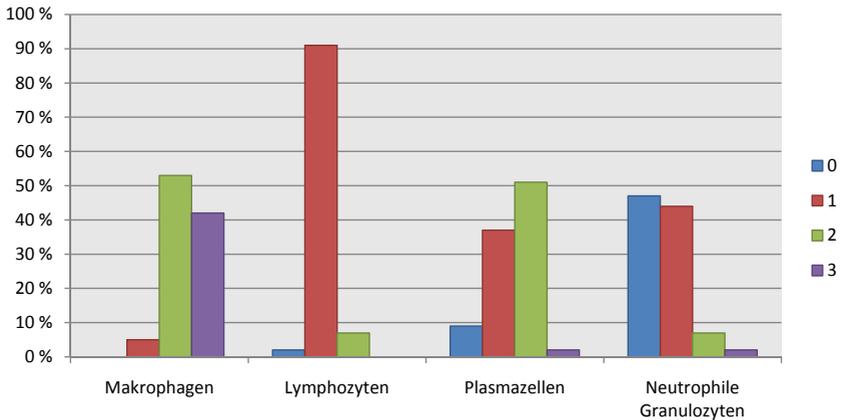


Abb. 4.11: Zelluläre Zusammensetzung der Vasculitiden in der Leber innerhalb der FIP-Gruppe; 0-3: Bewertung des Anteils eines Zelltyps an der Gesamtzellzahl

4.4.4.3 Exozytose

Exozytose von Entzündungszellen wurde ebenfalls nur in Proben von FIP-Tieren gefunden. Die Exozytose betraf nur Portalvenen, keine Portalarterien oder Zentralvenen. Die Verteilung der Ausprägung innerhalb der FIP-Gruppe ist in Abb. 4.12 dargestellt. Die Verteilung des Anteils der verschiedenen Entzündungszellen ist in Abb 4.13 enthalten. Beim Vergleich der zellulären Zusammensetzung von exozytotischen Veränderungen mit Granulomen konnte im WMW-U-Test ein signifikanter Unterschied bei Makrophagen ($p = 0,0064$), Plasmazellen ($p < 0,0001$) und neutrophilen Granulozyten ($p < 0,0001$) festgestellt werden, wobei bei exozytotischen Veränderungen Fälle mit einem höheren Anteil an Makrophagen und Plasmazellen und einem niedrigeren Anteil an neutrophilen Granulozyten häufiger waren. Bezüglich der Lymphozyten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,2340$). Beim Vergleich der zellulären Zusammensetzung von Vaskulitiden und exozytotischen Veränderungen konnte mittels des WMW-U-Tests ebenfalls ein signifikanter Unterschied bei Makrophagen ($p = 0,0175$), Plasmazellen ($p = 0,0006$) und neutrophilen Granulozyten ($p = 0,0022$) festgestellt werden, wobei wiederum bei exozytotischen Veränderungen mehr Fälle mit einem höheren Anteil an Makrophagen und Plasmazellen und einem niedrigeren Anteil an neutrophilen Granulozyten auftraten. Bei den Lymphozyten wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p = 0,1679$).

4 Ergebnisse

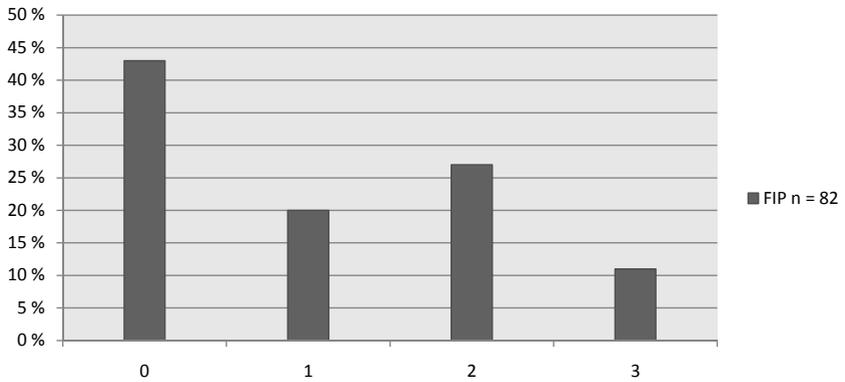


Abb. 4.12: Ausprägung von Exozytose in der Leber innerhalb der FIP-Gruppe; 0-3: Grade der Ausprägung

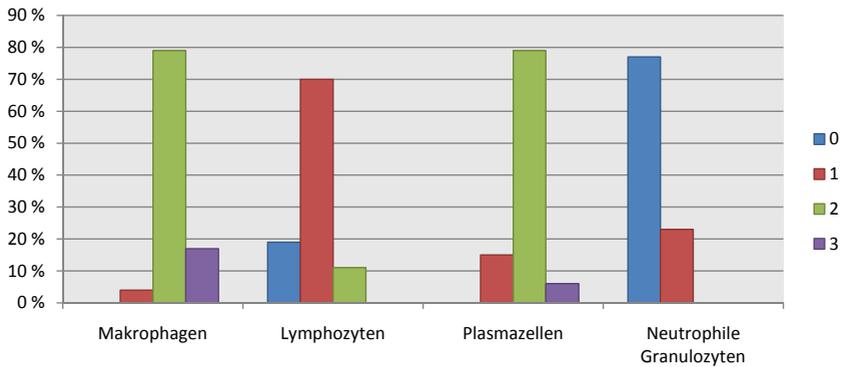


Abb. 4.13: Zelluläre Zusammensetzung der exozytotischen Veränderungen in der Leber innerhalb der FIP-Gruppe; 0-3: Bewertung des Anteils eines Zelltyps an der Gesamtzellzahl

4.4.4.4 Periportale Infiltrate

Periportale Infiltrate wurden sowohl in der FIP-Gruppe, als auch in der Kontrollgruppe gefunden. Mittels des WMW-U-Testes wurde festgestellt, dass periportale Infiltrate in der FIP-Gruppe signifikant weniger häufig auftraten als in der Kontrollgruppe ($p = 0,0002$; Abb. 4.14). Zur genaueren Untersuchung wurde ein FW-Test zum Vergleich der Untergruppen der Kontrollgruppe mit der FIP-Gruppe durchgeführt, wobei zwischen den Kardiomyopathien und den Traumafällen ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte ($p < 0,0001$ und $P = 0,0032$). Bei den Narkosezwischenfällen und den plötzlich verstorbenen Tieren mit unklarer Ursache bestand kein signifikanter Unterschied zur FIP-Gruppe ($p = 0,4615$ und $p = 0,4$). Der Vergleich der zellulären Zusammensetzung der periportal Infiltrate der FIP-Gruppe mit der Kontrollgruppe zeigte einen signifikanten Unterschied bei den Lymphozyten ($p = 0,0067$) und den Plasmazellen ($p = 0,0133$), wobei in der FIP-Gruppe weniger Fälle mit höheren Lymphozytenanteilen und mehr Fälle mit höheren Plasmazellanteilen vorkamen (Abb. 4.14 u. 4.15). Die Beteiligung von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden ($p = 0,8312$ und $p = 0,6084$).

Der Vergleich der Anteile der Entzündungszellen mit anderen entzündlichen Veränderungen bei FIP (Granulome, Vaskulitis, Exozytose) ergab signifikante Unterschiede bei allen Entzündungszelltypen und allen Arten der entzündlichen Veränderungen (Granulome: Makrophagen $p < 0,0001$, Lymphozyten $p < 0,0001$, Plasmazellen $p < 0,0001$, neutrophile Granulozyten $p < 0,0001$; Vaskulitis: Makrophagen $p < 0,0001$, Lymphozyten $p < 0,0001$, Plasmazellen $p = 0,0175$, neutrophile Granulozyten: $p < 0,0001$; Exozytose: Makrophagen $p = 0,0001$; Lymphozyten $p < 0,0001$) mit Ausnahme der Plasmazellen und der neutrophilen Granulozy-

4 Ergebnisse

ten bei der Exozytose ($p = 0,8379$ und $p = 0,0674$). Dabei wurden in periportalen Infiltraten im Vergleich zu Exozytose, Vaskulitis und Granulomen weniger Makrophagen und neutrophilen Granulozyten und mehr Lymphozyten und Plasmazellen gefunden (Abb. 4.9, 4.11, 4.13 und 4.15).

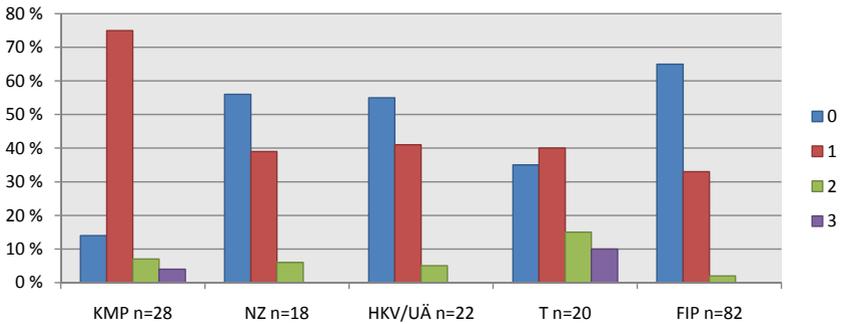


Abb. 4.14: Ausprägung von periportalen Infiltraten in der Leber in der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe;

0-3: Grade der Ausprägung

4 Ergebnisse

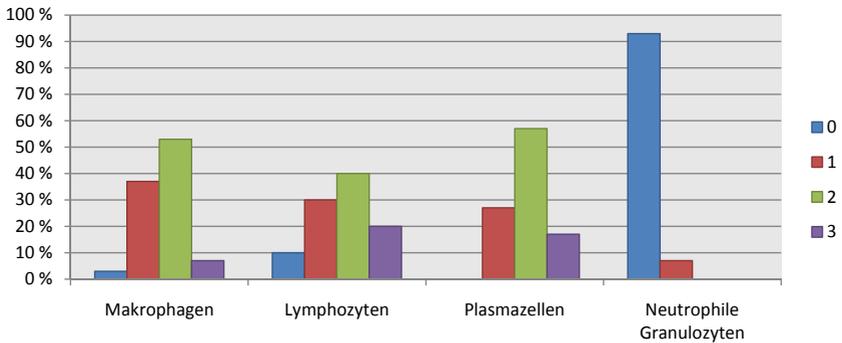


Abb. 4.15: Zelluläre Zusammensetzung der periportalen Infiltrate in der FIP-Gruppe (n = 30); 0-3: Bewertung des Anteils eines Zelltyps an der Gesamtzellzahl

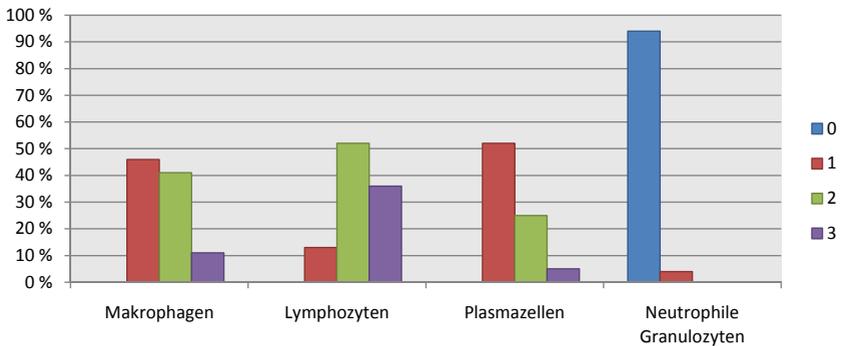


Abb. 4.16: Zelluläre Zusammensetzung der periportalen Infiltrate (n = 55) in der Kontrollgruppe; 0-3: Bewertung des Anteils eines Zelltyps an der Gesamtzellzahl

4.4.4.5 Perihepatitis

Perihepatitiden wurden ausschließlich in FIP-Proben gefunden. Die Ausprägung von Perihepatitiden in der FIP-Gruppe und die anteilmäßige Verteilung der beteiligten Entzündungszellen sind in Abb. 4.17 und Abb. 4.18 dargestellt. Da von 40 Fällen mit Ausbildung einer Perihepatitis in 8 Fällen eine rein fibrinöse Veränderung ohne Beteiligung von Entzündungszellen bestand, sind diese nicht in Abb. 4.18 enthalten. Die Abbildung zeigt, dass bei der zellulären Zusammensetzung hohe Anteile von Makrophagen dominieren, gefolgt von Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten. Lymphozyten kommen in deutlich geringeren Anteilen vor.

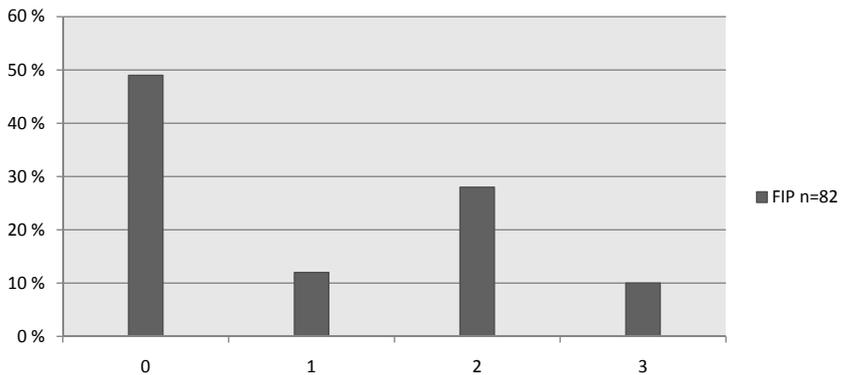


Abb. 4.17: Ausprägung der Perihepatitiden in der FIP-Gruppe; 0-3: Grade der Ausprägung

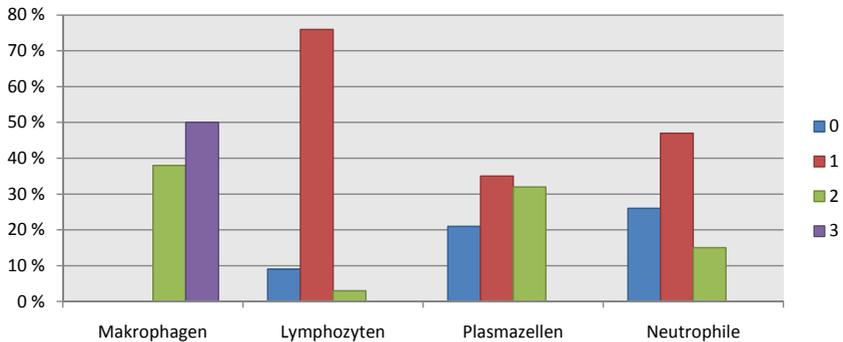


Abb. 4.18: Zusammensetzung der Entzündungszellen in Perihepatitiden (n = 32) in der FIP-Gruppe ; 0-3: Bewertung des Anteils eines Zelltyps an der Gesamtzellzahl

4.4.4.6 *Aktivierung der Serosa*

Eine Aktivierung der Serosa konnte sowohl in der FIP-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe beobachtet werden. Mittels des WMW-U-Testes konnte gezeigt werden, dass eine Aktivierung der Serosa in der FIP-Gruppe signifikant häufiger zu finden war ($p < 0,0001$; Abb. 4.19). Desweiteren wurde der Zusammenhang zwischen der Aktivierung der Serosa und dem Vorliegen einer Perihepatitis in der FIP-Gruppe untersucht. Es konnte mittels des WMW-U-Testes eine signifikant häufigere Aktivierung der Serosa beim Vorliegen einer Perihepatitis festgestellt werden ($p = 0,0017$; Abb. 4.20)

4 Ergebnisse

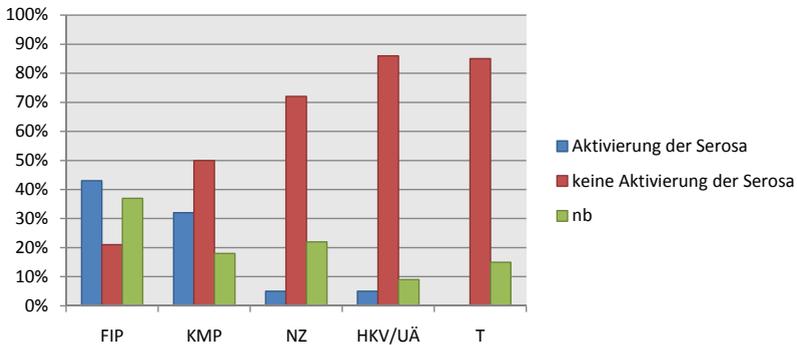


Abb. 4.19: Serosaaktivierung in der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe; nb: nicht beurteilbar, weil die Serosa, z.T. durch das Vorliegen einer Perihepatitis fehlt (s. Anhang, Tab. 9.1.4)

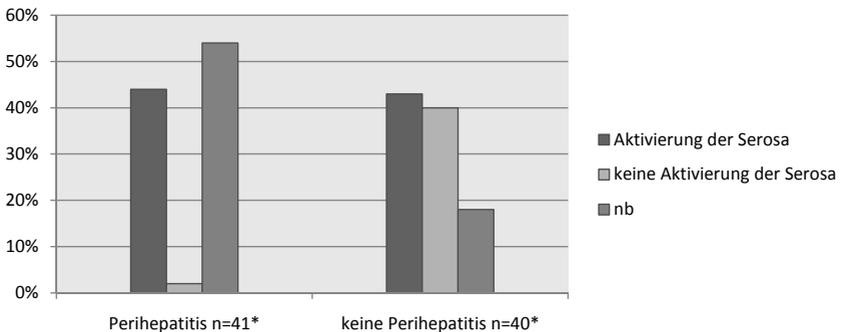


Abb. 4.20: Aktivierung der Serosa in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Perihepatitis; nb: nicht beurteilbar weil die Serosa z.T. durch das Vorliegen einer Perihepatitis fehlt (s. Anhang, Tab. 9.1.4); *eine Probe wurde nicht mit ausgewertet, da Organränder im Schnitt fehlten

4.4.4.7 Aktivierung des Endothels

Eine Aktivierung des Gefäßendothels von Portalvenen, Portalarterien und Zentralvenen konnte sowohl in der FIP-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe festgestellt werden. Beim Vergleich der Häufigkeit der Aktivierung des Endothels der Portalvenen zwischen der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe wurde mittels des WMW-U-Testes eine signifikant häufigere Aktivierung in der FIP-Gruppe gefunden ($p < 0,0001$). Da eine Aktivierung des Gefäßendothels der Portalarterien insgesamt nur einmal in der FIP-Gruppe und eine Aktivierung des Gefäßendothels der Zentralvenen nur sechsmal in der FIP-Gruppe (s. Anhang Tab. 9.1.4) auftrat, wurde ein Vergleich mittels Signifikanztest nicht durchgeführt (Abb. 4.21).

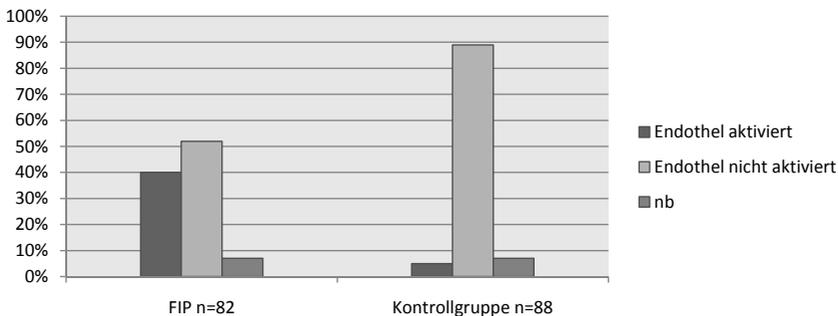


Abb. 4.21: Aktivierung des Endothels der Portalvenen in der FIP-Gruppe und Kontrollgruppe; nb: Gefäßendothel war nicht vorhanden (s. Anhang, Tab. 9.1.4)

4.4.4.8 Vorliegen von Ergüssen in Körperhöhlen

Abb. 4.22 zeigt eine Aufstellung über das Vorliegen von Ergüssen in Körperhöhlen, wobei hier alle in den makroskopischen Befunden beschriebenen Flüssigkeitsansammlungen aufgeführt sind. Desweiteren wurde der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von abdominalen Ergüssen und der Ausprägung FIP-typischer Veränderungen sowie der Aktivierung der Serosa untersucht. Abb. 4.23 zeigt das Vorkommen von Granulomen, Vaskulitiden und Exozytose in den FIP-Proben in Abhängigkeit zum Vorliegen eines abdominalen Ergusses. Proben von Tieren mit Thorax- und Abdomenerguss wurden bei „Abdominalerguss“ mit aufgeführt. Tiere, die ausschließlich einen Thoraxerguss aufwiesen, wurden nicht miteinbezogen (n = 4). Dabei wurden bei Tieren mit bestehendem Abdominalerguss im WMW-U-Test signifikant häufiger Granulome in der Leber gefunden als bei Tieren ohne Ergüsse ($p = 0,006$). Die Unterschiede zwischen dem Vorliegen von Vaskulitiden und Exozytose bei Tieren mit und ohne Erguss waren nicht signifikant ($p = 1,0$ und $p = 0,6487$).

Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen dem Bestehen von abdominalen Ergüssen und der Ausbildung von Perihepatitiden sowie einer Serosaaktivierung untersucht. Es wurde eine signifikant häufigere Ausbildung von Perihepatitiden ($p = 0,0017$) sowie eine signifikant häufigere Aktivierung der Serosa beim Bestehen eines abdominalen Ergusses in der FIP-Gruppe festgestellt (Abb. 4.24 u. Abb. 25). In der Kontrollgruppe wurde kein signifikanter Unterschied der Serosaaktivierung bei Tieren mit oder ohne abdominalen Ergüssen festgestellt ($p = 0,5874$; Abb. 4.25). Einbezogen wurden hier alle Arten von Ergüssen (serös, Hämaskos).

	FIP	KMP	NZ	HKV/UÄ	T	KG ges.
Thorax	4	2	0	1	1	4
%	5	7	0	5	5	5
Thorax/ Perikard	0	2	0	0	0	2
%	0	7	0	0	0	2
Thorax/ Abdomen	35	2	0	0	0	2
%	43	7	0	0	0	2
Abdomen	7	1	0	0	0	1
%	9	4	0	0	0	1
Hämaskos	0	0	0	0	2	2
%	0	0	0	0	10	2
Hämothorax	0	0	0	0	1	1
%	0	0	0	0	5	1
Hämaskos/ Hämothorax	0	0	0	0	3	3
%	0	0	0	0	15	3
Kein Erguß	36	21	18	21	13	73
%	44	75	100	95	65	83
Summe	82	28	18	22	20	88

Abb. 4.22: Ergüsse in Körperhöhlen, KG ges.: Kontrollgruppe gesamt

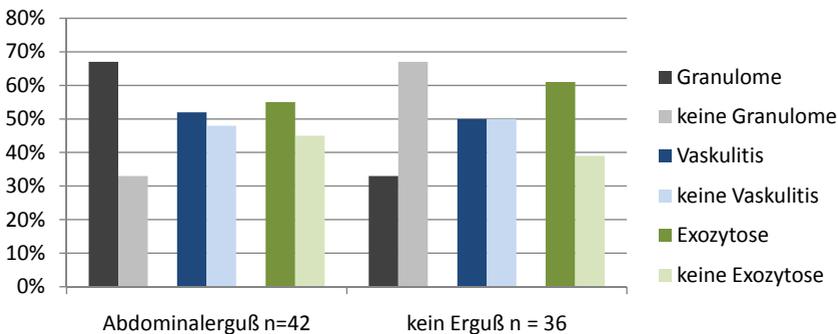


Abb. 4.23: Zusammenhang zwischen dem Bestehen eines abdominalen Ergusses und der Ausprägung von Granulomen, Vaskulitiden und Exozytose bei FIP-Katzen; Tiere, die ausschließlich einen Thoraxerguß aufwiesen, wurden nicht miteinbezogen (n = 4).

4 Ergebnisse

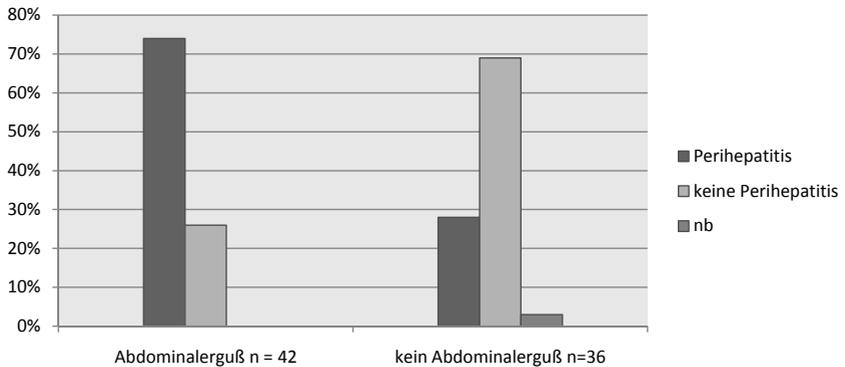


Abb. 4.24: Zusammenhang zwischen dem Bestehen eines abdominalen Ergusses und der Ausbildung einer Perihepatitis in der FIP-Gruppe; Tiere, die ausschließlich einen Thoraxerguss aufwiesen, wurden nicht miteinbezogen (n = 4); nb: nicht beurteilbar, weil Organränder fehlten

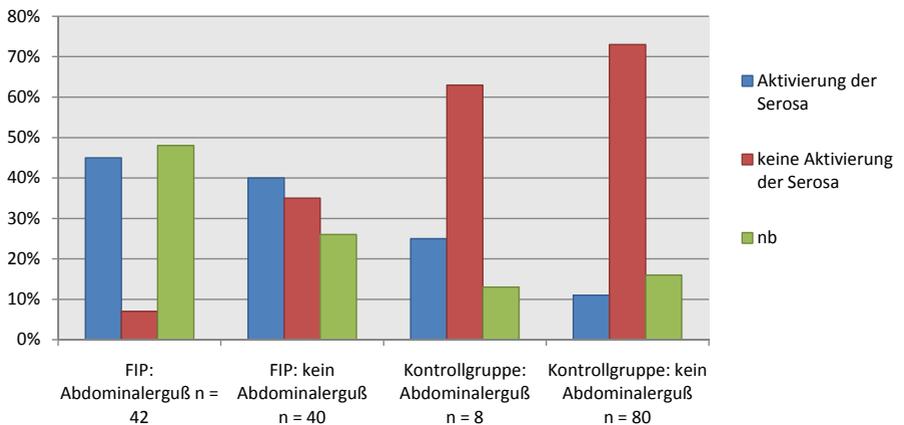


Abb. 4.25: Zusammenhang zwischen dem Bestehen eines abdominalen Ergusses und der Aktivierung der Serosa in der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe; nb: nicht beurteilbar, weil die Serosa z.T. durch das Vorliegen einer Perihepatitis fehlt (s. Anhang, Tab. 9.1.4)

4.5 Auswertung des immunhistologischen Nachweises von TNF

4.5.1 Färbung ortsständiger Leberzellen

4.5.1.1 *Kupferzellen*

In Kupferzellen wurde in keiner Probe eine positive immunhistologische Reaktion gefunden.

4.5.1.2 *Hepatozyten*

Die immunhistologische Reaktion war diffus bis feingranulär zytoplasmatisch lokalisiert, wie schon von anderen Arbeitsgruppen beschrieben (Gonzalez-Amaro et al., 1994; Kennedy et al., 2002; Kipar, 2002) (Abb. 4.26).

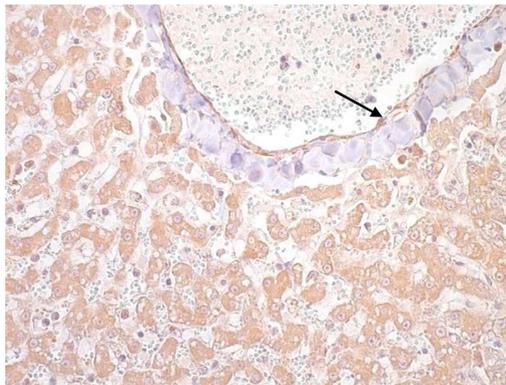


Abb 4.26: positive immunhistologische Reaktion in Hepatozyten, diffus bis feingranulär, sowie im Gefäßendothel (Pfeil); Probe 52; Obj. x 40; Kaninchen anti-TNF, PAP, Gegenfärbung: Papanicolaous Hämatoxylin

4 Ergebnisse

Beim Vergleich der aufgetretenen Färbeintensitäten konnte im WMW-U-Test zwischen der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, wobei in der FIP-Gruppe signifikant häufiger höhere Färbeintensitäten festgestellt wurden ($p = 0,0008$). Ein Vergleich der Untergruppen der Kontrollgruppe mit der FIP-Gruppe mittels des FW-Testes ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich der Narkosezwischenfälle und der Traumafälle ($p = 0,0005$ und $p = 0,0449$). Zu der Gruppe der Kardiomyopathien wurde ein nahezu signifikanter p-Wert gefunden ($p = 0,0511$). Zwischen der Gruppe HKV/UÄ und der FIP-Gruppe bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,1543$; Abb. 4.27).

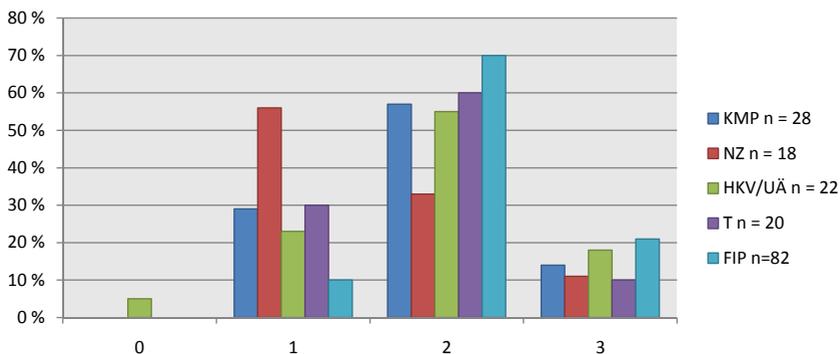


Abb. 4.27: Färbeintensitäten von Hepatozyten der FIP-Gruppe und der Untergruppen der Kontrollgruppe; 0-3: Grade der Färbeintensitäten

4.5.1.3 Gallengangsepithel

Die Gallengangsepithelzellen zeigten eine diffuse bis feingranuläre zytoplasmatische Färbung (Abb. 4.28). Beim Vergleich der aufgetretenen Färbeintensitäten zwischen den Gallengängen in Proben der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe konnten im WMW-U-Test keine signifikanten Unterschiede gefunden werden ($p = 0,4682$; Abb. 4.29).

4.5.1.4 Glatte Gefäßwandmuskulatur

Die glatte Gefäßwandmuskulatur zeigte beim immunhistologischen Nachweis von TNF eine diffuse bis feingranuläre zytoplasmatische Färbung (Abb. 4.28).

Beim Vergleich der aufgetretenen Färbeintensitäten der glatten Gefäßwandmuskulatur zwischen der FIP-Gruppe mit denen der Kontrollgruppe konnte im WMW-U-Test kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($p = 0,0557$; Abb. 4.30).

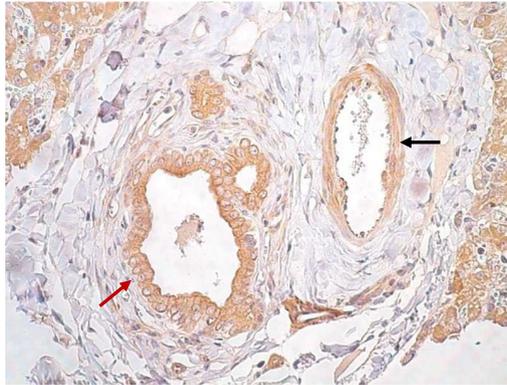


Abb. 4.28: diffuse bis feingranuläre immunhistologische Reaktion in Gallengangsepithel (roter Pfeil) und glatter Gefäßwandmuskulatur (schwarzer Pfeil); Probe 52; Obj. x 40; Kaninchen anti-TNF, PAP, Gegenfärbung: Papanicolaous Hämatoxylin

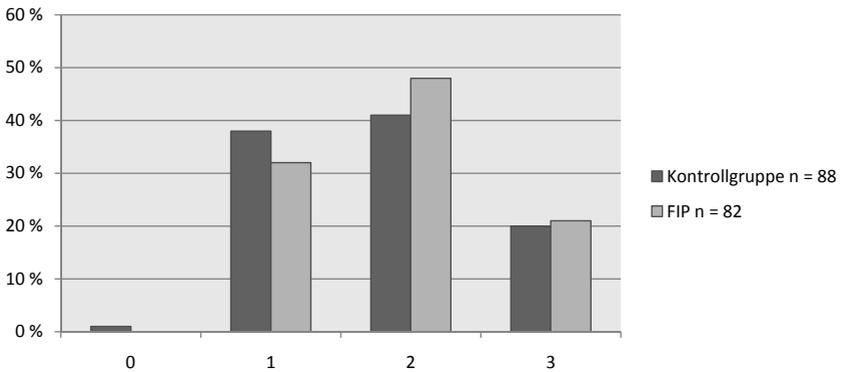


Abb. 4.29: Färbeintensitäten in Gallengangsepithel in der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe; 0-3: Grade der Färbeintensitäten

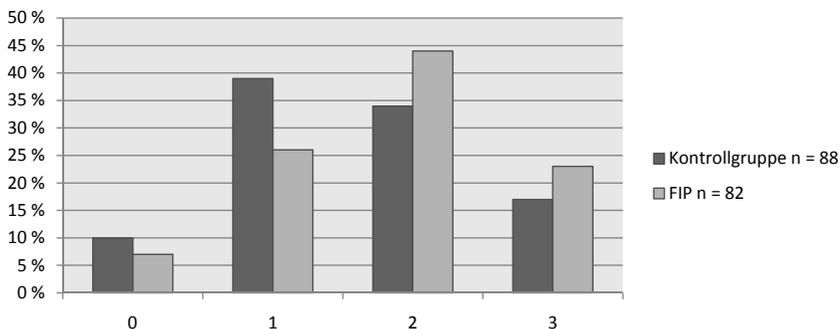


Abb. 4.30: Färbeintensitäten in der glatten Gefäßwandmuskulatur in der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe;

0-3: Grade der Färbeintensitäten

4.5.1.5 *Endothel der Portalvenen*

Die Endothelzellen zeigten beim immunhistologischen Nachweis von TNF eine diffuse bis feingranuläre zytoplasmatische Färbung (Abb. 4.26). Beim Vergleich der aufgetretenen Färbeintensitäten in Endothelien der Portalvenen zwischen der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe konnte im WMW-U-Test kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,3391$; Abb. 4.31). Desweiteren wurde die Färbung des Endothels in Abhängigkeit zur Aktivierung des Endothels untersucht, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen Proben mit morphologisch aktiviertem und Proben mit morphologisch nicht aktiviertem Endothel der Portalvenen gefunden werden konnte ($p = 0,1128$; Abb. 4.32).

4 Ergebnisse

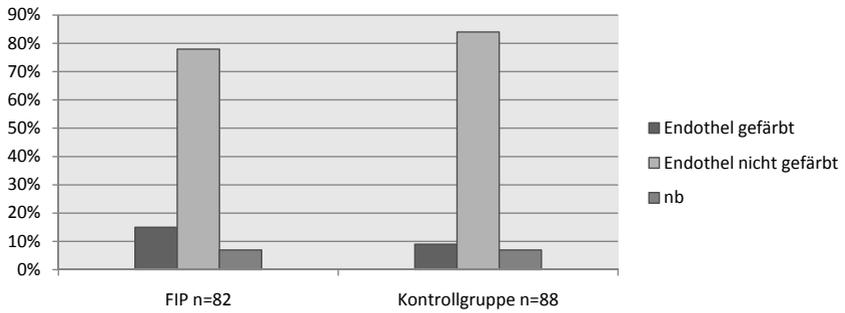


Abb. 4.31: Färbung des Endothels der Portalvenen der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe nb: nicht beurteilbar, Endothel nicht vorhanden

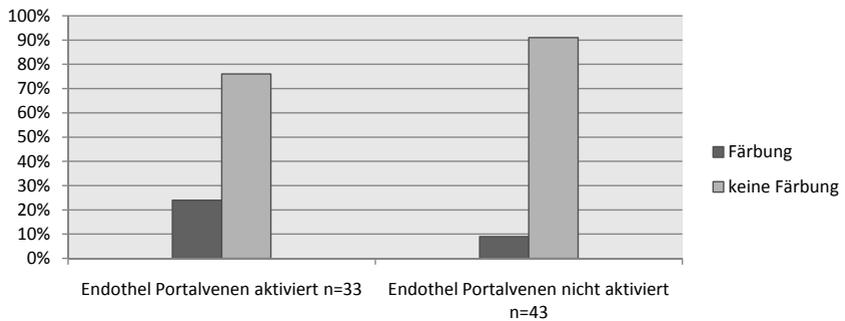


Abb. 4.32: Färbung des Endothels der Portalvenen in der FIP-Gruppe und morphologische Aktivierung des Endothels

4.5.1.6 Portalarterien

Beim Vergleich der aufgetretenen Färbeintensitäten in Endothelien der Portalarterien zwischen der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe konnte im WMW-U-Test kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,2118$; Abb. 4.33).

4.5.1.7 Endothel der Zentralvenen

Eine Färbung des Endothels der Zentralvenen kam nur in der FIP-Gruppe vor. Der Vergleich der Färbung bei aktiviertem und nicht aktiviertem Endothel im WMW-U-Test ergab keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,3262$; Abb 4.34).

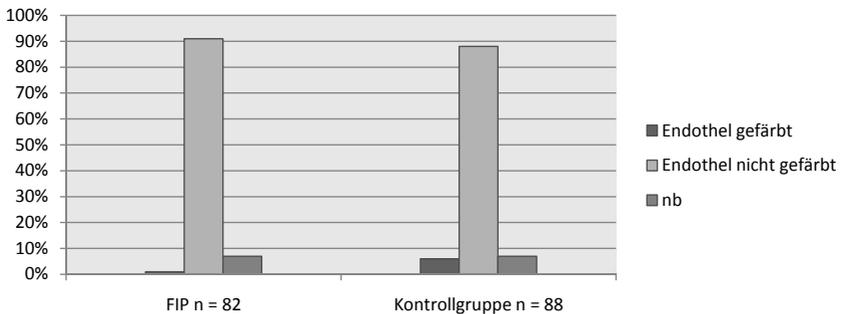


Abb. 4.33: Färbung des Endothels der Portalarterien der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe; nb: nicht beurteilbar, kein Endothel vorhanden

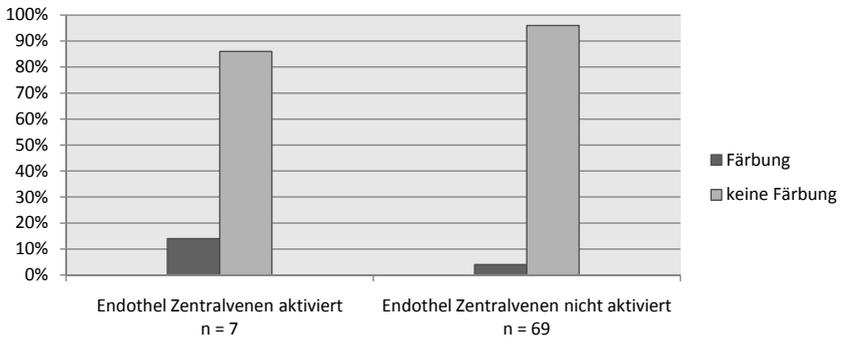


Abb 4.34: Färbung des Endothels der Zentralvenen in der FIP-Gruppe und morphologische Aktivierung des Endothels

4.5.1.8 Serosa

Die Mesothelzellen der Serosa zeigten beim immunhistologischen Nachweis von TNF eine diffuse bis feingranuläre zytoplasmatische Färbung (Abb. 4.35).

Es wurde die Korrelation zwischen der Aktivierung und der immunhistologischen Färbung der Serosa in der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe mittels des WMW-U-Testes untersucht, wobei in beiden Gruppen bei einer Aktivierung der Serosa häufiger eine positive immunhistologische Reaktion auftrat (FIP: $p < 0.0001$, Kontrollgruppe: $p < 0.0001$; Abb. 4.36).

TNF scheint zudem extrazellulär abgegeben zu werden, da beim Bestehen von Perihepatitiden das Fibrin um immunhistologisch positive, aktivierte Serosazellen häufig eine starke Färbintensität aufweist. Somit bleibt vermutlich TNF im Fibrinnetzwerk hängen (Abb. 4.37).



Abb. 4.35: positive immunhistologische Reaktion in Mesothelzellen der Leberserosa, diffus bis feingranulär;
 Probe 30; Obj. x 40; Kaninchen anti-TNF, PAP, Gegenfärbung: Papanicolaous Hämatoxylin

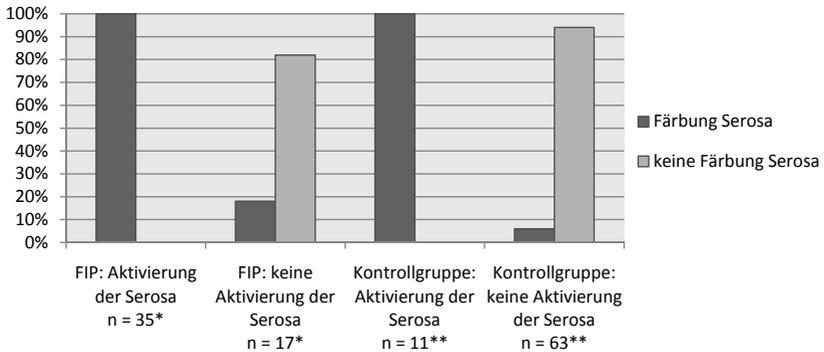


Abb. 4.36: Färbung der Serosa in der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe in Abhängigkeit von der Aktivierung der Serosa; *18 Proben wurden wegen des Bestehens einer Perihepatitis und 12 Proben wegen der Ablösung der Mesothelzellen nicht ausgewertet; **14 Proben wurden wegen der Ablösung der Mesothelzellen nicht ausgewertet

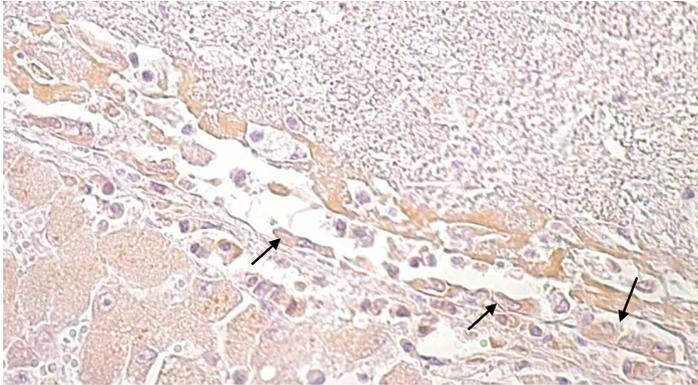


Abb. 4.37: positive immunhistologische Reaktion im Fibrin überhalb von aktivierten, TNF produzierenden Mesothelzellen (Pfeile); Probe 52; Obj. x 40; Kaninchen anti-TNF, PAP, Gegenfärbung: Papanicolaous Hämatoxylin

4.5.1.9 Bewertung des Zusammenhangs von akuter venöser Stauung, hepatozellulärer Verfettung, Itozellverfettung und TNF-Gehalt ortsständiger Leberzellen

Um abschätzen zu können, ob Stauung, hepatozelluläre Verfettung oder Itozellverfettung einen Einfluss auf die immunhistologischen Färbeintensitäten beim Nachweis von TNF in ortsständigen Leberzellen haben, wurden die Färbeintensitäten von Hepatozyten, Gallengängen und glatter Muskulatur der Kontrollgruppe bei verschiedenen Graden der Ausprägung dieser Veränderungen miteinander verglichen. Beispielhaft wird hier der Einfluss der hepatozellulären Verfettung auf die immunhistologischen Färbeintensitäten beim Nachweis von TNF in Hepatozyten, Gallengangsepithelien und glatter Muskulatur abgebildet (Abb. 4.38-4.40). Beim Vergleich der Proben, die keine hepatozelluläre Verfettung aufwiesen, mit den Proben mit hepatozellulärer Verfettung, wurde mittels des FW-Testes kein sig-

4 Ergebnisse

nifikanter Unterschied gefunden. Dies gilt für Hepatozyten, Gallengangsepithelien und glatte Muskulatur.

Ein signifikanter Unterschied trat bei der Färbung der glatten Muskulatur beim Vergleich der Gruppe ohne akute venöse Stauung mit der Gruppe mit akuter venöser Stauung Grad 3 im FW-Test auf ($p = 0.0497$). Dies war der einzige auftretende signifikante Unterschied bei der Untersuchung des Einflusses von akuter venöser Stauung auf die Färbung ortsständiger Leberzellen. Bei der Auswertung des Einflusses der Itozellverfettung auf die immunhistologischen Ergebnisse wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden. Alle P-Werte sind in Tabelle 9.1.10 im Anhang aufgeführt.

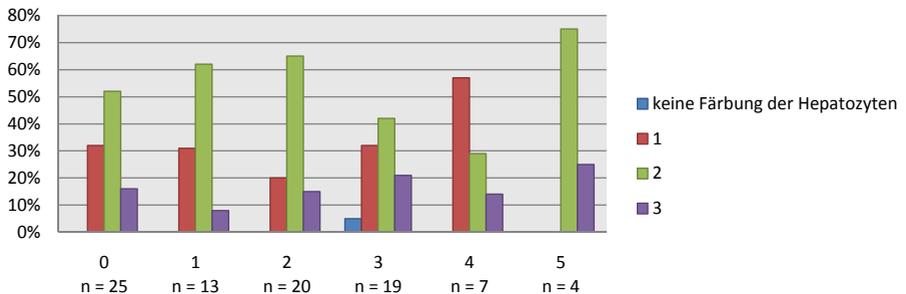


Abb. 4.38: Einfluss hepatozellulärer Verfettung auf die Färbeintensitäten von Hepatozyten; 0 = keine hepatozelluläre Verfettung; 1-5 = Grade der hepatozellulären Verfettung

4 Ergebnisse

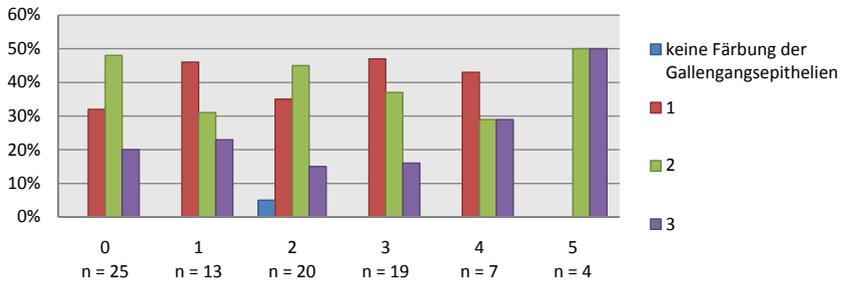


Abb. 4.39: Einfluss hepatozellulärer Verfettung auf die Färbeintensitäten von Gallengangsepithelien; 0 = keine hepatozelluläre Verfettung; 1-5 = Grade der hepatozellulären Verfettung

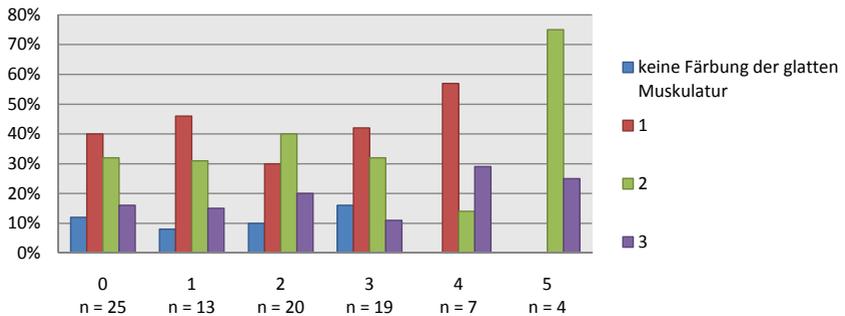


Abb. 4.40: Einfluss hepatozellulärer Verfettung auf die Färbeintensitäten von glatter Muskulatur; 0 = keine hepatozelluläre Verfettung; 1-5 = Grade der hepatozellulären Verfettung

4.5.2 Färbung eingewanderter Entzündungszellen

Die immunhistologisch angefärbten Zellen zeigten die Morphologie von Makrophagen oder Plasmazellen, sodass sich die Auswertung auf diese Zelltypen beschränkte. Vereinzelt angefärbte Lymphozyten und neutrophile Granulozyten wurden in die Auswertung nicht mit einbezogen.

4.5.2.1 *Granulome*

Die in Makrophagen und Plasmazellen in Granulomen der FIP-Gruppe aufgetretenen Färbintensitäten sind in Abb. 4.42 dargestellt. Auffällig war, dass beim Vorliegen von Nekrosen im Zentrum der Granulome die Färbintensitäten der Zellen zum Zentrum hin abnahmen und zwar auch in morphologisch noch intakten Zellen. Abb. 4.41 zeigt eine positive Reaktion in Makrophagen und Plasmazellen in einem Granulom.

4.5.2.2 *Vaskulitis*

Abb. 4.43 und 4.44 zeigen eine immunhistologische Reaktion in Makrophagen und Plasmazellen einer Vaskulitis bei FIP. Die in Vaskulitiden der FIP-Gruppe aufgetretenen Färbintensitäten sind in Abb. 4.45 dargestellt. Beim Vergleich der Färbintensitäten von Makrophagen und Plasmazellen zwischen Granulomen und Vaskulitiden wurde für beide Zelltypen mittels des WMW-U-Tests ein signifikanter Unterschied festgestellt ($p = 0.0014$ und $p = 0.0009$). Dabei zeigten die Zellen in Vaskulitiden eine deutliche Tendenz zu stärkeren Färbintensitäten.

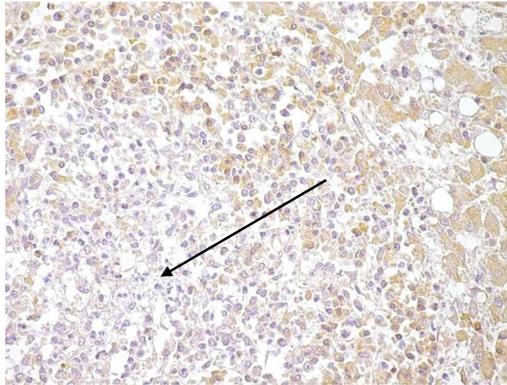


Abb. 4.41: positive immunhistologische Reaktion in Entzündungszellen in einem Granulom, Färbeintensität in Entzündungszellen nimmt rechts nach links (Nekrose, Pfeil) ab; Probe 47; Obj. x 40; Kaninchen anti-TNF, PAP, Gegenfärbung: Papanicolaous Hämatoxylin

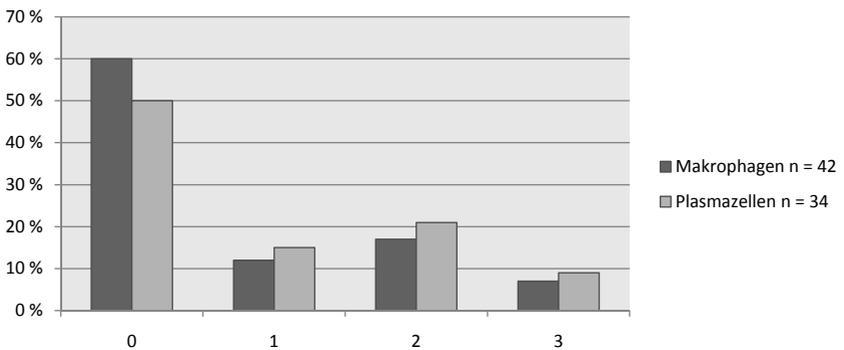


Abb. 4.42: Verteilung der Färbeintensität (0-3) von Makrophagen und Plasmazellen in Granulomen

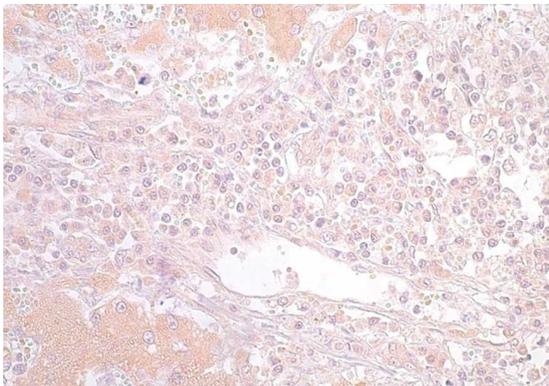


Abb. 4.43: immunhistologische Reaktion in Entzündungszellen einer Vaskulitis; Probe 114; Obj. x 40; Kaninchen anti-TNF, PAP, Gegenfärbung: Papanicolaous Hämatoxylin

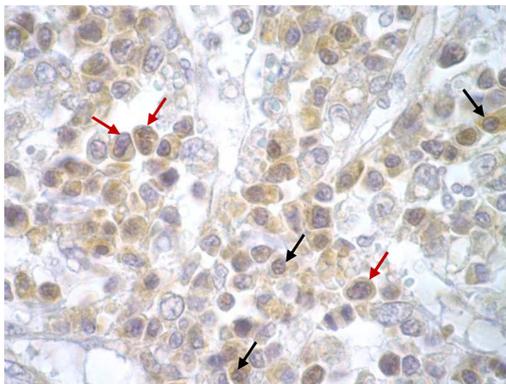


Abb. 4.44: immunhistologische Reaktion in Entzündungszellen einer Vaskulitis, diffus bis feingranulär, angefärbte Zellen haben entweder die Morphologie von Makrophagen (roter Pfeil) oder Plasmazellen (schwarzer Pfeil) Probe 52 ; Obj. x 100; Kaninchen anti-TNF, PAP, Gegenfärbung: Papanicolaous Hämatoxylin

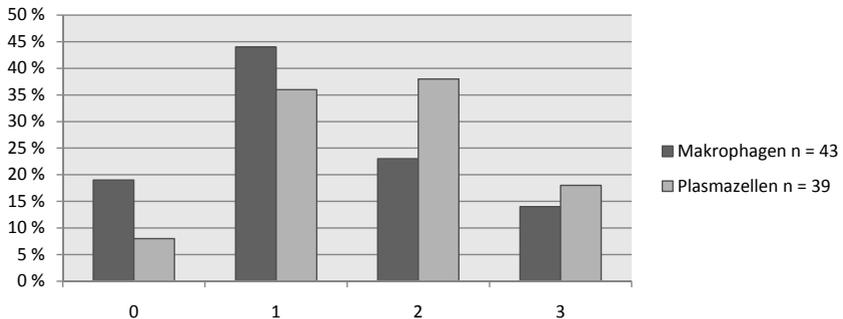


Abb. 4.45: Färbeintensitäten (0-3) von Makrophagen und Plasmazellen in Vaskulitiden

4.5.2.3 Exozytose

Die in exozytotischen Veränderungen der FIP-Gruppe aufgetretenen Färbeintensitäten sind in Abb. 4.46 dargestellt. Beim Vergleich der Färbeintensitäten von Makrophagen und Plasmazellen zwischen Granulomen und exozytotischen Veränderungen wurde für beide Zelltypen mittels des WMW-U-Tests ein signifikanter Unterschied festgestellt ($p < 0.0001$ und $p = 0.0001$). Dabei zeigten die Zellen in exozytotischen Veränderungen eine deutliche Tendenz zu stärkeren Färbeintensitäten (Abb. 4.47). Beim Vergleich der Färbeintensitäten von Entzündungszellen zwischen Vaskulitiden und exozytotischen Veränderungen konnte für Makrophagen und Plasmazellen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0.1628$ und $p = 0.3356$).

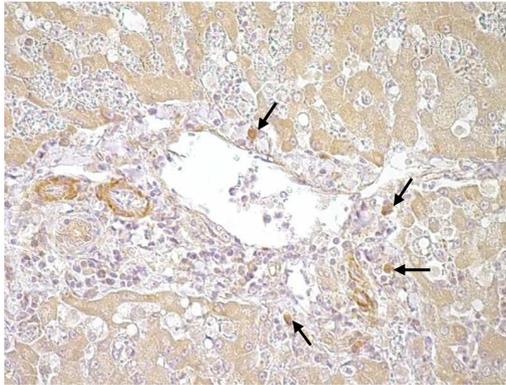


Abb. 4.46: immunhistologische Reaktion in Entzündungszellen bei Exozytose (Pfeile); Probe 41 (Tgb.nr.: S 204/05); Obj. x 40; Kaninchen anti-TNF, PAP, Papanicolaous Hämatoxylin Gegenfärbung

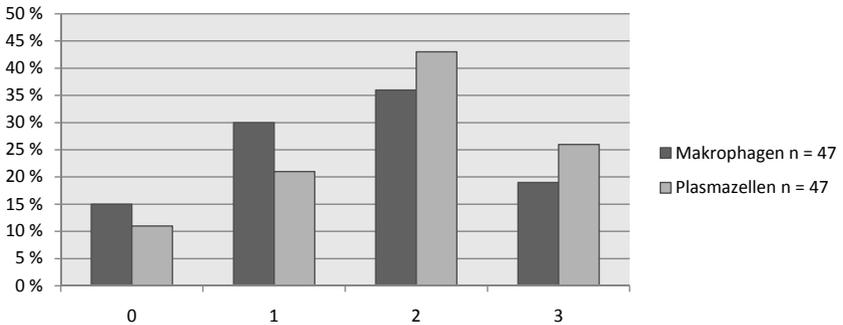


Abb. 4.47: Färbeintensität (0-3) von Makrophagen und Plasmazellen in exozytotischen Veränderungen

4.5.2.4 *Periportale Infiltrate*

Die in periportalen Infiltraten in der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe aufgetretenen Färbeintensitäten (Abb. 4.48) sind in Abb. 4.49 und Abb. 4.50 dargestellt. Beim Vergleich der Färbeintensitäten von Entzündungszellen zwischen periportalen Infiltraten der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe konnte für Makrophagen und Plasmazellen kein signifikanter Unterschied im WMW-U-Test festgestellt werden ($p = 0.1359$ und $p = 0.2571$).

Weiterhin wurden die aufgetretenen Färbeintensitäten von Makrophagen und Plasmazellen aus periportalen Infiltraten der FIP-Gruppe mit denen aus Granulomen, Vaskulitiden und exozytotischen Veränderungen bei FIP-Katzen mittels des WMW-U-Tests verglichen. Dabei bestand für Makrophagen und Plasmazellen kein signifikanter Unterschied zwischen periportalen Infiltraten und Granulomen ($p = 0.4127$ und $p = 0.0850$). Es bestand aber eine Tendenz zum Auftreten stärkerer Färbeintensitäten bei Plasmazellen in periportalen Infiltraten. Beim Vergleich von periportalen Infiltraten und Vaskulitiden bestand ein signifikanter Unterschied für Makrophagen und kein signifikanter Unterschied für Plasmazellen ($p = 0.0492$ und $p = 0.2089$), wobei in Vaskulitiden häufiger Makrophagen mit stärkeren Färbeintensitäten gefunden wurden. Beim Vergleich von periportalen Infiltraten und exozytotischen Veränderungen bestand sowohl für Makrophagen als auch für Plasmazellen ein signifikanter Unterschied ($p = 0.0039$ und $p = 0.0455$), wobei in exozytotischen Veränderungen die stärkeren Färbeintensitäten auftraten.

Die aufgetretenen Färbeintensitäten von Makrophagen und Plasmazellen in Granulomen, Vaskulitiden, exozytotischen Veränderungen und periportalen Infiltraten bei FIP sind in den Abb. 4.51 und 4.52 nochmals dargestellt.

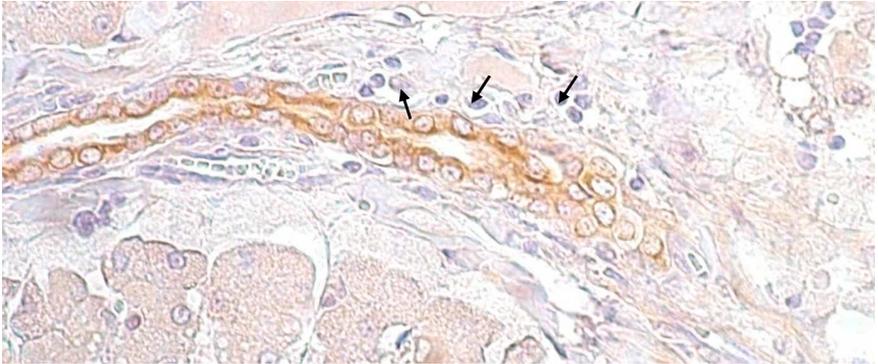


Abb. 4.48: negative immunhistologische Reaktion in Entzündungszellen in einem periportalen Infiltrat (Pfeile);
Probe 164 ; Obj. x 40; Kaninchen anti-TNF, PAP, Gegenfärbung: Papanicolaous Hämatoxylin

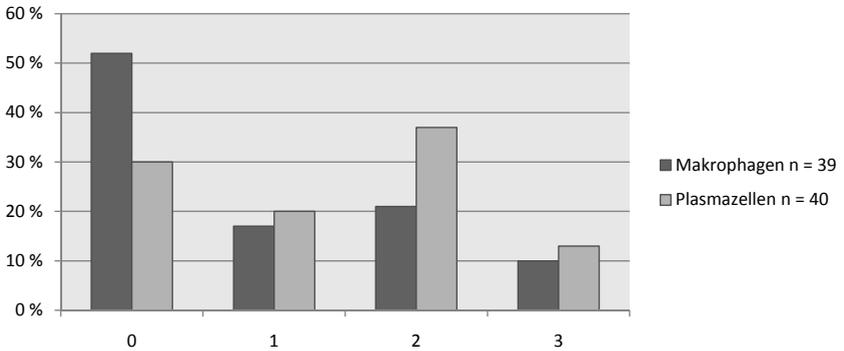


Abb. 4.49: Färbeintensität (0-3) von Makrophagen und Plasmazellen in periportalen Infiltraten bei FIP

4 Ergebnisse

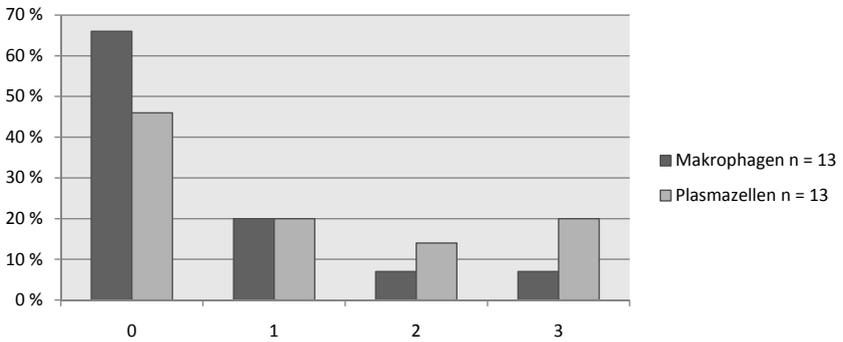


Abb. 4.50: Färbeintensität (0-3) von Makrophagen und Plasmazellen in periportalen Infiltraten der Kontrollgruppe

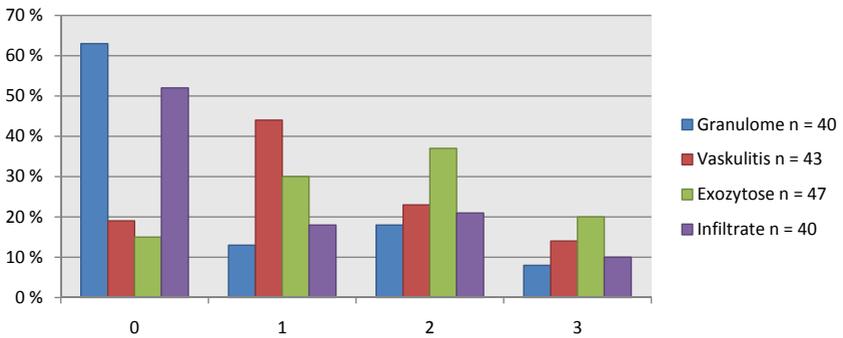


Abb. 4.51: Färbeintensität (0-3) von Makrophagen in entzündlichen Veränderungen bei FIP

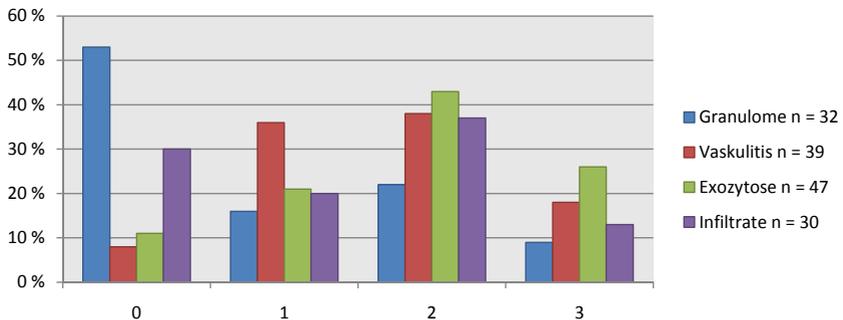


Abb. 4.52: Färbeintensität (0-3) von Plasmazellen in entzündlichen Veränderungen bei FIP

Perihepatitis

Die in Perihepatitiden in der FIP-Gruppe aufgetretenen Färbeintensitäten sind in Abb. 4.53 und 4.54 dargestellt).

4.6 Auswertung des immunhistologischen Nachweises von FCoV-Antigen

In allen FIP-Proben konnte in den granulomatösen Läsionen FCoV-Antigen in Makrophagen immunhistologisch nachgewiesen werden. In der Kontrollgruppe wurde immunhistologisch kein FCoV-Antigen nachgewiesen. Die Ergebnisse können im Einzelnen Tabelle 9.1.1 im Anhang entnommen werden.

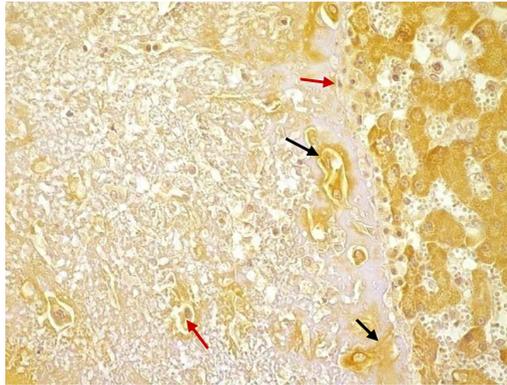


Abb. 4.53: immunhistologischer TNF-Nachweis in Entzündungszellen bei Perihepatitis, Entzündungszellen schwach angefärbt (rote Pfeile), Fibrin um Entzündungszellen teilweise intensiv positive Reaktion (schwarze Pfeile); Probe 151 ; Obj. x 40; Kaninchen anti-TNF, PAP, Gegenfärbung: Papanicolaous Hämatoxylin

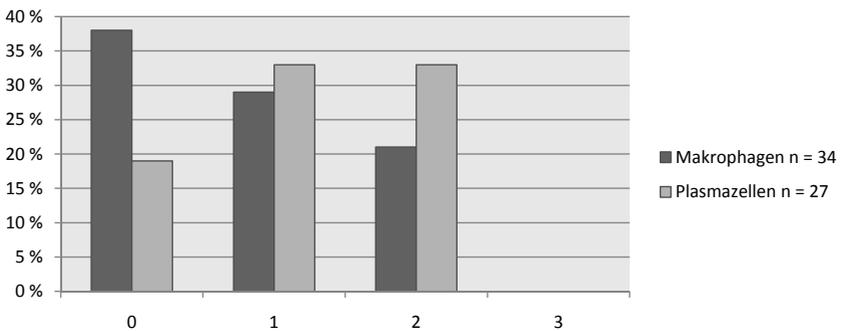


Abb. 4.54: Färbeintensität (0-3) von Makrophagen und Plasmazellen in Perihepatitiden bei

FIP

5 Diskussion

5.1 Alter, Rasse, Geschlecht

Die Ergebnisse, die bezüglich Alter, Rasse und Geschlecht in dieser retrospektiven Studie erhalten wurden, entsprechen den Erwartungen und den Literaturangaben. In der FIP-Gruppe ist eine Häufung im Alter zwischen 2 und 12 Monaten zu beobachten. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Angaben von Rohrbach et al. (2001), die eine erhöhte Prävalenz zwischen 6 und 12 Monaten feststellten.

In der Gruppe der KMP ist die Altersverteilung erwartungsgemäß deutlich nach oben verschoben. Eine Studie an 106 Katzen mit Kardiomyopathie ergab ein durchschnittliches Alter der Tiere von 6,8 Jahren (Ferasin et al., 2002). In dieser Studie handelte es sich ausschließlich um Tiere, die wegen einer diagnostizierten KMP in Behandlung waren. Dies erklärt die Diskrepanz zu dem in dieser Studie gefundenen niedrigeren Durchschnittsalter, da es sich hier meistens um Tiere handelte, die plötzlich verstarben und bei denen erst postmortal eine KMP diagnostiziert wurde.

In der Narkosezwischenfallgruppe liegt eine Häufung im Alter zwischen 0,5-1 J. vor, was damit zu erklären ist, dass ein großer Anteil der Tiere in der Narkose zur Kastration verstarb. In den Gruppen HKV/UÄ und Trauma trat erwartungsgemäß eine breite Altersstreuung auf.

Bezüglich der Geschlechterverteilung wurden erwartungsgemäß weder in der FIP-Gruppe noch in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede festgestellt. Lediglich in der KMP-Gruppe tritt eine Tendenz zu einem erhöhten Anteil an männlich-kastrierten Katzen auf, was

durch den Anteil an Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie erklärt werden kann, da bei dieser Erkrankung eine Prädisposition für männlich-kastrierte Tiere vorliegt (Ferasin et al., 2002).

Bezüglich der Rasseverteilung konnte im Einklang mit anderen Studien ein erhöhter Anteil von Rassekatzen in der FIP-Gruppe festgestellt werden, was auf das erhöhte Risiko für FIP in Katzenzuchten zurückzuführen sein dürfte (Foley et al., 1997b; Robison et al., 1971; Rohrbach et al., 2001).

5.2 Stauung, hepatozelluläre Verfettung, Itozellverfettung

Alle Untergruppen der Kontrollgruppe zeigten häufiger höhere Grade einer akuten venösen Stauung als die FIP-Gruppe. Dies ist möglicherweise damit zu erklären, dass in diesen Gruppen häufiger ein primäres Herz-Kreislaufversagen aufgrund einer mangelnden Pumpleistung des Herzens (KMP, Narkose) bzw. eines allgemeinen Schockzustandes (Trauma) vorlag als in der FIP-Gruppe (Mosier, 2007).

Bezüglich der hepatozellulären Verfettung und der Itozellverfettung konnte zwischen den Gruppen KMP, NZ und FIP ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, wobei in den erstgenannten Gruppen häufiger höhere Grade der Verfettung auftraten. Dies kann mit einem durch mangelnde Pumpleistung des Herzens bzw. durch Volumenmangel verursachten Sauerstoffmangel im Zusammenhang stehen (Cullen, 2007).

Bezüglich der Itozellverfettung wurden signifikant mehr und höhere Grade der Verfettung in den Untergruppen KMP, HKV/ÜÄ und Trauma im Vergleich zur FIP-Gruppe gefunden. Die Bedeutung dieses Ergebnisses ist unklar. Itozellen scheinen zumindest nicht direkt mit dem

Energiehaushalt in Zusammenhang zu stehen, sondern sind wohl spezialisiert auf Speicherung und Homöostase lipidlöslicher Substanzen, wie z.B. Vitamin A, auf systemischer Ebene (Guaragna et al., 1991).

5.3 Entzündliche Veränderungen

5.3.1 Granulome, Vaskulitis, Exozytose, periportale Infiltrate

Die Ergebnisse bezüglich der zellulären Zusammensetzung der entzündlichen Veränderungen mit Einwanderung von Entzündungszellen bei FIP zeigen, dass zwischen allen beobachteten Formen (Granulome, Vaskulitis, Exozytose, periportale Infiltrate) signifikante Unterschiede in der zellulären Zusammensetzung auftraten und eine Entwicklung von makrophagen- und plasmazellreichen Veränderungen hin zu einem höheren Anteil an neutrophilen Granulozyten zu beobachten war.

In periportalen Infiltraten von FIP-Proben waren kaum neutrophile Granulozyten vorhanden. Ein signifikanter Unterschied zu periportalen Infiltraten in der Kontrollgruppe bestand hinsichtlich der Plasmazellen, die in der FIP-Gruppe vermehrt vorlagen, und der Lymphozyten, die in der FIP-Gruppe weniger häufig gefunden wurden. Insgesamt traten periportale Infiltrate in der Kontrollgruppe signifikant häufiger auf. Periportale Infiltrate sind keine FIP-typischen Veränderungen. Ihre Morphologie und zelluläre Zusammensetzung ähnelt der, die in periportalen Infiltraten in der Kontrollgruppe gefunden wurde. Die Gründe für die oben beschriebenen signifikanten Unterschiede in der zellulären Zusammensetzung sind unklar. Der Grund für das häufigere Auftreten periportaler Infiltrate in der Kontrollgruppe ist ver-

mutlich die Überlagerung mit FIP-typischen entzündlichen Veränderungen (Exozytose, Vaskulitis), die sich ebenfalls periportal finden. In schwer betroffenen Lebern bei FIP zeigen häufig fast alle oder alle Portalfeldern solche entzündlichen Veränderungen.

Die zelluläre Zusammensetzung von exozytotischen Veränderungen, Vaskulitiden und Granulomen zeigt signifikante Unterschiede, wobei ausgehend von exozytotischen Veränderungen über Vaskulitis bis zu Granulomen eine Verschiebung dieser Zusammensetzung beobachtet wurde. Es nahm dabei die Anzahl von Plasmazellen zugunsten einer steigenden Zahl von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten in Vaskulitiden und Granulomen im Vergleich zu exozytotischen Veränderungen ab. Der Anteil der Lymphozyten in Exocytose, Vaskulitis und Granulomen war relativ konstant. Die Veränderung der zellulären Zusammensetzung der entzündlichen Veränderungen könnte damit erklärt werden, dass FIPV-infizierte Makrophagen zu einer erhöhten Produktion von TNF angeregt werden (Regan et al., 2008; Takano et al., 2007a; Takano et al., 2007b). TNF wiederum wirkt chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten, die somit vermehrt in die bereits bestehenden Veränderungen einwandern (Ming et al. 1987; Wang et al., 1990). Weiterhin wurde gezeigt, dass die Überlebenszeit feliner neutrophiler Granulozyten *in vitro* durch die Gegenwart von Plasma oder Ascites von FIP-Katzen signifikant ansteigt, was auf die erhöhte Expression der Cytokine TNF, GM-CSF und G-CSF, die für neutrophile Granulozyten Survival-Faktoren darstellen, in FIPV-infizierten felinen Monozyten zurückgeführt wurde (Oguma et al., 2006; Oguma et al., 2005; Takano et al., 2009b). Diese Auswirkungen der gesteigerten TNF-Produktion in FIPV-infizierten Makrophagen könnten den erhöhten Anteil neutrophiler Granulozyten in Vaskulitiden und Granulomen erklären.

Auffällig in dieser Untersuchung ist der auch schon in früheren Arbeiten beschriebene hohe Anteil von Plasmazellen in den entzündlichen Veränderungen (Berg et al., 2005; Kipar et al., 1998; Kipar et al., 2005). Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die vermutete klonale Aktivierung der Plasmazellen bei FIP und damit deren gehäuftes Auftreten auf einer erhöhten Expression von B-Zell-Differenzierungs- und Survivalfaktoren (IL-6, CD40 ligand (CD40L) und B-Cell-activating Factor belonging to the Tumor Necrosis Factor Family (BAFF) in FIPV-infizierten Makrophagen beruht (Takano et al., 2009a).

Interessant ist, dass sich exozytische Veränderungen und Vaskulitiden auf die Portalvenen, also das nutritive venöse System der Leber, beschränken. Die in direkter Nachbarschaft liegenden Portalarterien waren in der vorliegenden Untersuchung nie singular, sondern ausschließlich im Zuge der Zerstörung der Portalfelder infolge schwerer entzündlicher Veränderungen betroffen. Dass nur kleine Venen von vaskulitischen Veränderungen betroffen sind, wurde auch schon von anderen Arbeitsgruppen beobachtet (Berg et al., 2005; Kipar, 2002; Kipar et al., 1998). Davon abgesehen, dass diese Beobachtung gegen die früher postulierte Typ-III-Hypersensitivitätspathogenese der Vaskulitis bei FIP spricht, ist die Bedeutung dieser Beobachtung bis heute unklar. Veränderungen an den Zentralvenen wurden in dieser Studie nicht gefunden.

Die Ergebnisse des immunhistologischen Nachweises von TNF in eingewanderten Entzündungszellen zeigen, dass Makrophagen und Plasmazellen in periportalen Infiltraten von FIP-Katzen wie in periportalen Infiltraten der Kontrolltiere eine geringe Färbeintensität aufwiesen. Dies unterstützt die oben erläuterte Vermutung, dass periportale Infiltrate keine FIP-

typischen Veränderungen darstellen, sondern den auch bei Kontrollkatzen auftretenden periportalen Infiltraten entsprechen. In den FIP-typischen Veränderungen Exozytose und Vasculitis wurden signifikant höhere Färbintensitäten gefunden als in den periportalen Infiltraten. Dies ist wahrscheinlich durch die Aktivierung der TNF-Bildung in FIPV-infizierten Makrophagen begründet (Regan et al., 2008; Takano et al., 2007a; Takano et al., 2007b). In Granulomen waren die auftretenden Färbintensitäten in Makrophagen und Plasmazellen beim immunhistologischen TNF-Nachweis signifikant schwächer als bei exozytotischen Veränderungen und Vasculitis. Der Grund für die nachlassende Produktion von TNF in Granulomen liegt wahrscheinlich in einer Erschöpfung der Zellen, wie sie auch schon von Gunn-Moore et al. (1998a) postuliert wurde. Diese These wird von der Beobachtung unterstützt, dass sich Makrophagen und Plasmazellen in Granulomen vornehmlich im Randbereich anfärben, während die Färbintensität Richtung Zentrum, wo gehäuft Zellen in verschiedenen Stadien der Apoptose und Nekrose zu finden sind, abnimmt.

Die hohe Konzentration verschiedener Entzündungsmediatoren -vor allem von TNF und IL-1 β - im Umfeld der entzündlichen Veränderungen dürfte der Grund für die starke Färbintensität und somit hohe Produktion von TNF in den Plasmazellen sein. Eine direkte Stimulation der TNF-Produktion durch das FIPV ist unwahrscheinlich, da FIPV in Plasmazellen nicht nachgewiesen wurde.

Insgesamt weisen die histologischen sowie immunhistologischen Befunde auf einen progressiven Charakter der entzündlichen Veränderungen bei FIP hin. Frisch ausgewanderte FIPV-infizierte Makrophagen in exozytotischen Veränderungen zeigen eine hohe TNF-Produktion (Regan et al., 2008; Takano et al., 2007a; Takano et al. 2007b). Durch das ver-

mehrt im Gewebe ausgeschüttete TNF werden chemotaktisch Leukozyten, vor allem Makrophagen und neutrophile Granulozyten (Ming et al., 1987; Wang et al., 1990), angelockt, die zudem auch noch unter anderem durch TNF eine verlängerte Überlebenszeit aufweisen (Takanoto et al., 2009b). Durch das verstärkte Einwandern chemotaktisch angelegter Leukozyten kommt es zur Zerstörung der Gefäßwand der Portalvenen und somit zur Vaskulitis. Da immer weiter TNF ausgeschüttet wird und die Entzündung sich somit selbst unterhält, kommt es zur Zerstörung des gesamten Portalfeldes, so dass sich ein Granulom entwickelt. Durch die Erschöpfung der Zellen (Gunn-Moore et al., 1998a) und deren Zugrundegehen durch die Virusinfektion kommt es schließlich zu den häufig beobachteten zentralen Nekrosen. Es wurde schon früher vermutet, dass Granulome chronische Veränderungen bei der FIP darstellen und aus Vaskulitiden hervorgehen (Kipar 2002). Unterstützt wird diese Vermutung durch das histologische Bild der FIP-Veränderungen. Wie aus Abb. 4.7 hervorgeht, wurden in keiner der untersuchten Proben ausschließlich Granulome und in sieben Proben Granulome und Perihepatitis ohne andere FIP-typische entzündliche Veränderungen gefunden. In allen anderen Proben waren entweder keine Granulome vorhanden oder sie traten zusammen mit Exozytose und Vaskulitis auf (insgesamt 36 Proben). Weiterhin fiel auf, dass Vaskulitiden sehr häufig direkt in Granulome übergingen, wie Abb. 5.1 zeigt.

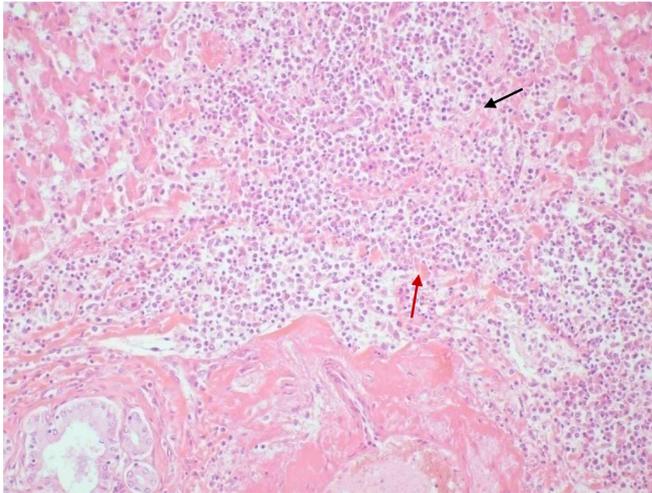


Bild 5.1: Übergang von einer Vaskulitis (roter Pfeil, Zerstörung der Gefäßwand einer Portalvene) in ein Granulom (schwarzer Pfeil, mit kleineren Nekrosen); Probe 41 ; Obj. x 40; HE

5.3.2 Endothel

Eine morphologische Aktivierung des Endothels der Portalvenen konnte in 40% der FIP-Fälle gefunden werden und damit signifikant und deutlich häufiger als in der Kontrollgruppe (5%). In den Proben, in denen eine morphologische Endothelaktivierung zu finden war, konnte diese sowohl in von entzündlichen Veränderungen betroffenen Gefäßen als auch in im ausgewerteten Anschnitt nicht betroffenen gesehen werden.

Bezüglich der Anfärbung in der Immunhistologie konnte weder zwischen FIP-Gruppe und Kontrollgruppe noch zwischen morphologisch aktivierten und morphologisch nicht aktivierten Endothelien in der FIP-Gruppe ein signifikanter Unterschied gefunden werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Endothel der Portalvenen eine Rolle in der Entstehung

der entzündlichen Veränderungen spielt, jedoch ist die Produktion von TNF durch das Endothel als nebensächlich zu bewerten. Vielmehr scheint hier eine Reaktion des Endothels auf das umgebende Milieu und zwar möglicherweise auf die erhöhte Ausschüttung von TNF durch infizierte Makrophagen vorzuliegen (Regan et al., 2008; Takano et al., 2007a; Takano et al., 2007b).

Die Endothelien der Portalarterien und Zentralvenen zeigen keine nennenswerte morphologische Aktivierung, was im Einklang damit steht, dass sie an den entzündlichen Veränderungen nicht beteiligt zu sein scheinen.

5.3.3 Perihepatitis, Serosaaktivierung, abdominale Ergüsse

Eine häufige Veränderung, die im Zuge dieser Untersuchung gefunden, und die so in der Literatur noch nicht beschrieben wurde, ist die Aktivierung der Leberserosa. Zwar wurde eine Aktivierung der Serosa der Bauchhöhlenorgane bei FIP bereits in einer früheren Studie gefunden, jedoch wurden Ergebnisse für die Leber nicht explizit dargestellt und die Untersuchungen erfolgten an einer kleinen Anzahl (9) von Tieren (Kipar, 2002).

Bemerkenswert ist nicht nur, dass eine morphologische Serosaaktivierung signifikant und deutlich häufiger in der FIP-Gruppe auftrat, sondern auch, dass sie mit dem Auftreten einer Perihepatitis und dem Vorliegen eines Bauchhöhlenergusses assoziiert zu sein scheint, da eine morphologische Serosaaktivierung signifikant häufiger bei gleichzeitigem Bestehen einer Perihepatitis und einer exsudativen Peritonitis in der FIP-Gruppe auftrat. Des Weiteren zeigten sowohl in der FIP-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe alle Proben mit morphologisch aktivierter Serosa eine positive Reaktion beim immunhistologischen Nachweis von TNF.

Eine morphologische Aktivierung der Serosa scheint also mit einer gesteigerten Produktion von TNF einherzugehen.

Dass TNF extrazellulär abgegeben wird kann aus der starken positiven Farbreaktion in der Serosa anliegenden Fibrinlagen beim Bestehen einer Perihepatitis geschlossen werden, wo TNF vermutlich im Fibrinnetzwerk hängenbleibt (Abb. 4.40).

Da noch nie eine Infektion von Mesothelzellen durch das FIPV nachgewiesen wurde, daher eine direkte intrinsische Stimulation der TNF-Produktion der Mesothelzellen unwahrscheinlich ist und ferner die Mesothelzellen nicht direkt den Zytokinen des strömenden Blutes ausgesetzt sind, scheint eine Stimulation durch die in der Peritonealflüssigkeit enthaltenen Faktoren für die Aktivierung verantwortlich zu sein. Dies wird durch den Nachweis eines erhöhten IL-1-Gehaltes in der Peritonealflüssigkeit von FIP-Katzen, das als Stimulans für eine erhöhte TNF-Produktion dienen könnte (Goitsuka et al., 1987), sowie durch den signifikanten Zusammenhang der Aktivierung und TNF-Produktion der Mesothelzellen mit dem Vorhandensein eines peritonealen Ergusses untermauert.

Ein Zusammenhang zwischen der erhöhten TNF-Produktion der Serosazellen und der Entstehung der Perihepatitiden erscheint aufgrund der gefundenen Assoziation und der entzündungsfördernden sowie chemotaktischen Wirkung von TNF wahrscheinlich und wurde bereits früher postuliert (Kipar, 2002).

5.4 Färbung ortsständiger Leberzellen

5.4.1 Kupfferzellen

In den Kupfferzellen konnte keine TNF-Bildung nachgewiesen werden. Dies ist konform mit den Ergebnissen von Frede et al. (1996), nach denen Kupfferzellen nicht maßgeblich an der TNF-Produktion in der Leber beteiligt sind und auch immunhistologisch TNF in Kupfferzellen nicht nachweisbar war. Auch von Kipar (2002) wurde keine Expression von TNF in Kupfferzellen beschrieben. Möglicherweise liegt die Produktion von TNF in den Kupfferzellen unterhalb der Nachweisgrenze der Immunhistologie.

5.4.2 Hepatozyten

Beim Vergleich der FIP-Gruppe mit der Kontrollgruppe wurde eine signifikant höhere Produktion von TNF in den Hepatozyten der FIP-Gruppe gefunden. Allerdings traten auch in der Kontrollgruppe relativ häufig Proben mit hohen Färbeintensitäten auf und insgesamt konnte nur in einer Probe keine TNF-Bildung von Hepatozyten in der Immunhistologie nachgewiesen werden. Weiterhin zeigte sich beim Vergleich der FIP-Gruppe mit den Untergruppen der Kontrollgruppe nur im Vergleich mit den Traumafällen und den Narkosezwischenfällen ein signifikanter Unterschied. Dies ist diskrepant zu den Ergebnissen von Kipar (2002), wonach bei Kontrollkatzen in acht von neun Fällen zwar eine immunhistologische Reaktion in den Hepatozyten auftrat, diese aber nur schwach ausgeprägt war. Allerdings handelte es sich dabei um SPF-Katzen, die zu Untersuchungszwecken eingeschläfert wurden. In der vorliegenden Arbeit wurden Proben von Tieren als Kontrollen verwendet, die aufgrund einer Erkrankung oder eines Traumas verstarben oder eingeschläfert wurden, und die im Gegensatz

zu SPF-Katzen einer natürlichen Immunstimulation durch Umweltreize ausgesetzt waren. Die Zytokinproduktion kann innerhalb kürzester Zeit starken Schwankungen unterworfen sein. So konnte nach oraler und nasaler experimenteller Deoxynivalenon-Exposition in Mäuselebern bereits nach 60 Minuten eine erhebliche Steigerung der TNF-Expression nachgewiesen werden (Amuzie et al., 2008). Es ist daher denkbar, dass bei Nicht-SPF-Katzen generell eine TNF-Bildung in Hepatozyten die Regel darstellt. In den Gruppen, in denen am ehesten von einem plötzlichen Tod ohne wesentliche Vorerkrankungen ausgegangen werden kann, nämlich bei den Traumafällen und Narkosezwischenfällen, wurde eine signifikant niedrigere TNF-Bildung als in der FIP-Gruppe gefunden. Bei Kardiomyopathien ist bekannt, dass sie die TNF-Bildung beeinflussen können (Anker et al., 1997; Levine et al., 1990; Torre-Amione et al., 1996) und zwar insbesondere über eine systemische Erhöhung von IL-1 β (Wanderer, 2008), das wiederum dazu in der Lage ist Hepatozyten zur erhöhten TNF-Produktion zu stimulieren (Frede et al., 1996). Allerdings ist auch in dieser Gruppe eine Tendenz zu einer geringeren TNF-Produktion als in der FIP-Gruppe zu bemerken, da beim statistischen Vergleich mit $p = 0,0511$ fast Signifikanzniveau erreicht wurde.

Die Ergebnisse der Gruppe „plötzlich verstorben mit unklarer Ursache“ sind schwierig zu interpretieren. Morphologisch wurden in dieser Gruppe sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch keine schwerwiegenden organischen Veränderungen gefunden. Da sich einige krankhafte Zustände, die eine erhöhte TNF-Bildung bewirken können, wie Sepsis und Entero-toxämie oftmals sehr unspezifisch mit nur wenigen und häufig nicht gravierenden makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen darstellen, können solche Fälle in die Gruppe eingeordnet worden sein.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Hepatozyten beim Vorliegen einer FIP tendenziell zur erhöhten TNF-Produktion angeregt werden, aber auch, dass dies kein FIP-spezifisches Phänomen ist. Es ist denkbar, dass die Hepatozyten auf die systemischen Zytokinlevel reagieren, vor allem auf das bei FIP aufregulierte IL-1 β (Foley et al., 2003; Goitsuka et al., 1987; Kippar et al., 2006b), so dass auch bei vielen anderen Erkrankungen oder Konditionen eine Anregung der TNF-Produktion stattfinden könnte. Eine Rolle könnte hier auch der bereits kurz nach dem Tod zu erwartende Kontakt der Hepatozyten mit aus dem Darm stammendem Endotoxin spielen.

5.4.3 Gallengangsepithel

Zwischen den aufgetretenen TNF-Gehalten der FIP-Gruppe und der Kontrollgruppe wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Insgesamt konnte in beiden Gruppen eine relativ hohe TNF-Produktion festgestellt werden. TNF wird von Cholangiozyten bei verschiedenen hepatobiliären Erkrankungen der Leber produziert (Yasoshima et al., 1998). In diesem Fall ist die starke TNF-Produktion möglicherweise mit dem relativ schnell nach dem Tod auftretenden Kontakt der Cholangiozyten mit Endotoxin zurückzuführen, das von im Darm zugrundegehenden, Gram-negativen Bakterien stammt. Eine solche Stimulation der Cholangiozyten zur TNF-Bildung über Toll-like-Rezeptoren wurde bereits von Harada et al. (2003) beschrieben. Die TNF-Produktion in den Gallengängen scheint nicht mit dem Bestehen einer FIP in Verbindung zu stehen.

5.4.4 Glatte Gefäßwandmuskulatur

Beim Vergleich der aufgetretenen TNF-Gehalte in der glatten Muskulatur der Gefäßwände in der FIP-Gruppe und in der Kontrollgruppe wurde im statistischen Test mit $p = 0,0557$ fast Signifikanzniveau erreicht. In beiden Gruppen wurde häufig eine relativ hohe Färbeintensität gefunden, es besteht aber die Tendenz zu höheren Färbeintensitäten in der FIP-Gruppe, so dass eine Stimulation der TNF-Bildung in der glatten Muskulatur durch erhöhte systemische IL-1 β -Level möglich erscheint. Eine konstitutionelle Expression von TNF in glatter Gefäßwandmuskulatur ist beschrieben (Sanchez de Miguel et al., 1999). Die in dieser Studie beobachteten häufig auftretenden hohen Färbeintensitäten auch in der Kontrollgruppe sind möglicherweise, wie in 5.4.2 für die Hepatozyten beschrieben, mit der Auswahl der Kontrolltiere zu erklären.

5.5 Bewertung des Zusammenhangs von akuter venöser Stauung, hepatozellulärer Verfettung Itozellverfettung und TNF-Gehalt ortsständiger Leberzellen

Um einschätzen zu können, ob akute venöse Stauung, hepatozelluläre Verfettung oder Itozellverfettung einen Einfluss auf die auftretenden TNF-Gehalte in den ortsständigen Leberzellen haben, wurden die Färbeintensitäten in Hepatozyten, glatter Gefäßwandmuskulatur und Gallengangsepithel beim Vorliegen von akuter venöser Stauung, hepatozellulärer Verfettung und Itozellverfettung aufgegliedert nach der Stärke dieser Veränderungen miteinander verglichen. Es wurde mit Ausnahme der glatten Gefäßwandmuskulatur bei akuter venöser Stauung Grad 3 (s. Abschnitt 4.5.1.9) kein signifikanter Unterschied festgestellt, jedoch

erreichten auch Proben mit Stauung Grad 4 ($p = 0,0848$) und Grad 5 ($p = 0,0816$) fast Signifikanzniveau. Der Grund für diese Assoziation von akuter venöser Stauung und erhöhter TNF-Produktion ist unklar. Das Vorliegen einer hepatozellulären Verfettung oder einer Itozellverfettung scheint in keinem Zusammenhang mit der TNF-Bildung in ortsständigen Leberzellen zu stehen.

5.6 Bewertung des Einflusses postmortalen Veränderungen auf die Ergebnisse des immunhistologischen TNF-Nachweises

Die Ergebnisse in Tabelle 9.1.8 zeigen, dass auch nach 36 h Stehenlassen der unfixierten Proben bei Raumtemperatur keine wesentliche Beeinträchtigung der immunhistologischen Färbung ortsständiger Leberzellen und eingewanderter Entzündungszellen im Vergleich zum Zeitpunkt null direkt nach der Sektion gefunden wurde. Selbst 36 h nach der Probennahme waren die Färbeintensitäten um maximal einen Grad verringert. 48 h nach der Sektion waren die postmortalen Veränderungen in allen Zellen bis auf die Hepatozyten, die weiterhin als solche anzusprechen waren, soweit fortgeschritten, dass die Morphologie nicht mehr zu beurteilen war. Die Färbeintensität in den Hepatozyten war unverändert. Da Proben mit derart hochgradigen postmortalen Veränderungen von vorne herein aus der Studie ausgeschlossen wurden, ist nicht davon auszugehen, dass postmortale Veränderungen die Ergebnisse der Immunhistologie wesentlich beeinflussten. Zwar wurden in dieser Studie auch Tiere untersucht, die bereits länger als 48 h tot waren, das Auftreten postmortalen Veränderungen hängt jedoch stark von der Außentemperatur, dem Haarkleid und der Menge des Unterhaut-

fettgewebes ab, sodass die Zeitspanne zwischen Tod und Sektion des Tieres nicht unbedingt maßgebend für die vorliegenden postmortalen Veränderungen ist.

5.7 Bewertung der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Anschnitte einer Leber

Die Ergebnisse aus Abschnitt 4.2 und Tabelle 9.9 zeigen, dass die Auswertung verschiedener Proben aus unterschiedlichen Bereichen derselben Leber kaum voneinander unterschiedliche Ergebnisse erbracht hat. Das bedeutet, dass in der Leber eines Tieres die Ergebnisse nicht vom Ort der Probennahme abhängen. Lediglich die Ausprägung von Granulomen kann innerhalb eines Organes differieren. Da jedoch routinemäßig, wenn makroskopisch Granulome zu sehen waren, diese immer auch für die Histologie beprobt wurden, ist davon auszugehen, dass hinsichtlich des Vorhandenseins von Granulomen keine falsch negativen Aussagen getroffen wurden. Die Ausprägung von Vaskulitis, Exozytose und periportalen Infiltraten scheint hingegen innerhalb eines Organes relativ gleichmäßig verteilt zu sein. Auch die zelluläre Zusammensetzung der entzündlichen Veränderungen und die in der Immunhistologie gefundenen TNF-Gehalte in den verschiedenen Zelltypen ergeben insgesamt ein nahezu einheitliches Bild mit Abweichungen um maximal einen Grad nach oben oder unten.

Insgesamt unterstützen die vorliegenden pathomorphologischen und immunhistologischen Ergebnisse die Annahme, dass dem TNF eine wichtige Rolle in der Pathogenese der FIP zukommt. Ein möglicher Weg der Pathogenese der entzündlichen Veränderungen in der Leber bei FIP (Exozytose, Vaskulitis, Granulome), der von den vorliegenden Ergebnissen gestützt

wird, beginnt mit der Steigerung der TNF-Bildung in den Makrophagen durch die Infektion mit dem FIP-Virus (Regan et al., 2008; Takano et al., 2007a; Takano et al., 2007b). TNF kann dann zu einer Aktivierung des Endothels von Portalvenen führen (s. Kapitel 2.1.4), was ein effizienteres Auswandern von Entzündungszellen durch die erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen (Fan et al., 1993; Pober, 1987; Takahashi et al., 1996) und iNOS (Hack und Zeerleder, 2001; Zhou et al., 2008) durch die Endothelzellen und MMP-9 durch die Makrophagen (Leblond und Inoue, 1989; Nerlich und Schleicher, 1991; Welgus et al., 1990) bewirkt. Die ins Gewebe wandernden infizierten Makrophagen produzieren weiterhin TNF, das chemotaktisch auf weitere Leukozyten, vor allem neutrophile Granulozyten und Makrophagen, wirkt (Ming et al., 1987; Wang et al. 1990). Darin und in der Erhöhung der Überlebenszeit durch die Ausschüttung von Survivalfaktoren (TNF, GM-CSF, G-CSF) durch virusinfizierte Makrophagen (Takano et al., 2009b) könnte die Progression der Entzündungszellzusammensetzung hin zu einem höheren Anteil an neutrophilen Granulozyten begründet liegen. Die Entzündung würde so durch das massive Auswandern von Leukozyten und das Anlocken weiterer Leukozyten aufrechterhalten. Es käme zur Zerstörung des Gefäßes und im Weiteren des gesamten Portalfeldes, so dass ein Granulom bestehen bliebe. Des Weiteren kommt es durch die Ausschüttung von B-Zell-Differenzierungs-/Survival-Faktoren (IL-6, CD40L, BAFF) FIPV-infizierter Makrophagen zu einer klonalen Aktivierung von B-Zellen, was die hohe Anzahl von Plasmazellen in den entzündlichen Veränderungen erklärt (Takano et al., 2009a). Das Endothel der Portalvenen ist selbst wenig an der TNF-Bildung beteiligt, eine Aufregulation beim Vorliegen einer FIP wurde nicht festgestellt. Offen bleibt die Frage, warum ausschließlich kleine venöse Gefäße, im Falle der Leber die Portalvenen, entzündlich verändert

sind. Eine zusammenfassende Darstellung der möglichen Pathogenese entzündlicher Veränderungen der Portalvenen bei FIP findet sich in Abb. 5.2.

Eine weitere wichtige Rolle kommt TNF wahrscheinlich bei der Pathogenese der Serositiden zu. Es konnte hier eindeutig festgestellt werden, dass eine Aktivierung und Aufregulation der TNF-Expression mit dem Vorliegen von Perihepatitiden und dem Bestehen eines Bauchhöhlenergusses assoziiert sind.

Die TNF-Produktion der Hepatozyten scheint zumindest lokal nicht maßgeblich an der Pathogenese der FIP beteiligt zu sein. Eine Beteiligung am systemischen Anstieg von TNF durch Ausschüttung in die Blutbahn ist vorstellbar. Ein FIP-typisches Phänomen ist die Aufregulation der TNF-Bildung durch Hepatozyten aber sicher nicht. Vielmehr kann sie als Reaktion auf äußere Stimuli, z.B. die erhöhten systemischen IL-1 β -Level, verstanden werden.

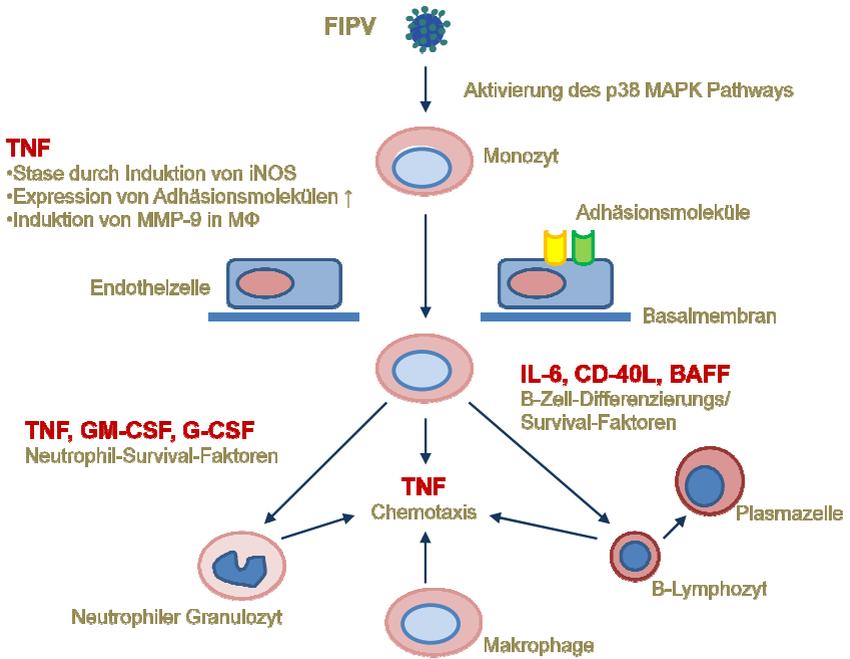


Abb. 5.1: mögliche Pathogenese entzündlicher Veränderungen in der Leber bei FIP

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit waren die Evaluierung und Interpretation der TNF-Gehalte verschiedener ortsständiger und eingewanderter Zelltypen der Leber von 82 natürlich infizierten und erkrankten FIP-Katzen im Vergleich zu einer Gruppe von 88 Kontrolltieren, um an kleineren Tiergruppen beobachtete Ergebnisse bezüglich einer TNF-Aufregulierung in Lebergewebe bei FIP bewerten zu können. Auch sollte eine Aussage darüber getroffen werden, ob es sich bei der gesteigerten TNF-Produktion in Hepatozyten um ein FIP-typisches Phänomen handelt.

Des Weiteren sollten die bei der FIP auftretenden histopathologischen Veränderungen in der Leber beschrieben, statistisch ausgewertet und vor dem Hintergrund der immunhistologischen Ergebnisse interpretiert werden, um mögliche Rückschlüsse auf die Rolle von TNF bei der Pathogenese der FIP ziehen zu können.

Im Literaturteil werden die Rolle und Wirkweise von TNF als einer der wichtigsten Entzündungsmediatoren dargestellt und die Expression von TNF in den verschiedenen ortsständigen und einwandernden Zelltypen der Leber erörtert.

Weiterhin wird kurz auf die Epidemiologie und Ätiologie der FIP eingegangen, sowie der Stand der Forschung bezüglich der Pathogenese mit Schwerpunkt auf der Rolle der Zytokine, insbesondere des TNF, dargestellt.

Die Untersuchungen erfolgten an formalinfixierten und in Paraffin eingebetteten Proben aus den Lebern von insgesamt 170 Katzen aus dem Sektionsgut des Institutes für Veterinär-

Pathologie der Justus-Liebig-Universität Giessen, wobei bei 82 Tieren histopathologisch und immunhistologisch FIP diagnostiziert wurde. Die weiteren 88 Tiere dienten als Kontrollgruppe.

Die immunhistologischen Untersuchungen an den ortsständigen Leberzellen ergaben für Gallengangsepithelzellen und glatte Gefäßwandmuskulatur keine statistisch signifikante Aufregulation der TNF-Bildung beim Bestehen einer FIP. Die Ergebnisse für die glatte Gefäßwandmuskulatur lassen aber auf eine tendenziell höhere TNF-Produktion bei FIP schließen.

Bei den Hepatozyten wurden signifikant höhere TNF-Gehalte in der FIP-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden. Jedoch scheint die erhöhte TNF-Produktion der Hepatozyten kein spezifisches FIP-Phänomen zu sein. Möglicherweise könnten die Hepatozyten zu einer systemischen Erhöhung von TNF bei FIP beitragen.

Die Gefäßendothelien zeigten nur selten überhaupt eine positive immunhistologische Reaktion beim Nachweis von TNF. Das Endothel von Portalvenen war aber beim Vorliegen einer FIP signifikant häufiger morphologisch aktiviert. Es könnte daher als Angriffspunkte des von aktivierten Monozyten/Makrophagen gebildeten TNF dienen, das Endothelzellen zur erhöhten Bildung von Adhäsionsmolekülen und iNOS anregen kann.

Die Mesothelzellen der Leberserosa zeigten eine signifikant erhöhte morphologische Aktivierung und einen signifikant erhöhten TNF-Gehalt bei FIP, wenn eine Perihepatitis und/oder ein abdominaler Erguß vorlag, sodass ein pathogenetischer Zusammenhang wahrscheinlich ist.

Bei den eingewanderten Entzündungszellen wurde die TNF-Bildung in Makrophagen und Plasmazellen untersucht. Die TNF-Gehalte nahmen, besonders in den Makrophagen, von

Exozytose über Vaskulitis zu Granulomen hin ab, was in einer Erschöpfung der Zellen aufgrund des andauernden Aktivierungszustandes begründet sein könnte. In „frischen“ Veränderungen wurden somit höhere TNF-Gehalte festgestellt.

Aufgrund der veränderten zellulären Zusammensetzung hin zu einem erhöhten Anteil an neutrophilen Granulozyten und Makrophagen, die wahrscheinlich durch erhöhte TNF-Ausschüttung infizierter Makrophagen vermehrt angelockt werden, in Granulomen und Vaskulitiden im Vergleich zu exozytotischen Veränderungen bei FIP vor dem Hintergrund der immunhistologischen Ergebnisse weist die Pathomorphologie der FIP-Veränderungen auf eine Progression von Exozytose über Vaskulitis zu Granulomen hin.

Insgesamt scheint TNF eine maßgebliche Rolle bei der Entstehung der Läsionen an Portalvenen zuzukommen, da durch die vorliegende Studie ein Zusammenhang zwischen Aktivierung und damit erhöhter TNF-Produktion der Monozyten/Makrophagen mit folgender Endothelaktivierung und der daraus resultierenden gesteigerten Auswanderung von Leukozyten bis hin zur selbsterhaltenden Vaskulitis nahegelegt wird.

7 Summary

The aim of this study was the evaluation and interpretation of the TNF production of different proprietary and immigrated liver cells in 82 naturally infected cats with FIP and 88 control animals. Findings of others, observed in a smaller group of animals, of an upregulation of TNF in the liver in association with FIP should be verified in a larger group of spontaneous FIP cases. A conclusion should be drawn, whether an increased TNF production of hepatocytes is a finding typical for FIP.

Furthermore, histopathologic findings in the liver associated with FIP were to be described, statistically evaluated, and interpreted in context with the immunohistochemical results, to possibly draw conclusions on the pathogenesis of FIP.

The role and mode of action of TNF as one of the major proinflammatory cytokines as well as the expression of TNF in the various proprietary and immigrated liver cells is described. Furthermore, a brief outline of FIP epidemiology, etiology and pathogenesis with a focus on cytokines, particularly TNF, is given.

The study was conducted on 170 paraffin-embedded specimens taken from cats submitted to the Department of Veterinary Pathology, Justus-Liebig-University Giessen. In 82 of the cats FIP had been diagnosed histopathologically and immunohistochemically. The remaining 88 cats were controls.

The immunohistochemical studies in the proprietary liver cells did not reveal a statistically significant up-regulation of TNF production in bile duct epithelial cells and smooth muscle of vessel walls. Nevertheless the findings in the smooth muscle of vessel walls are suggestive of an increased TNF production in FIP by trend.

TNF generation in hepatocytes was significantly increased in FIP specimen, although upregulation of TNF does not seem to be a phenomenon specific for FIP.

Possibly, hepatocytes might account for the systemic increase of TNF in FIP.

Blood vessel endothelial cells only seldomly displayed immunohistochemically detectable generation of TNF at all. However, a significant morphologic activation of endothelium in portal venes was observed in FIP specimens. Therefore the endothelial cells of portal venes could be esteemed targets for TNF, generated by activated monocytes/macrophages, stimulating endothelial cells to increased expression of adhesion molecules and iNOS.

The mesothelial cells of the liver capsule displayed a significant morphologic activation as well as increased TNF contents in FIP specimen, when perihepatitis and/or abdominal effusion was present. Therefore a pathogenetic connection seems likely.

Concerning immigrated inflammatory cells, the TNF production of macrophages and plasma cells was examined. The TNF contents were highest in exocytosis and decreased in vasculitis and granulomas, where the lowest TNF generation was observed, especially in macrophages. This could be based on exhaustion of the cells caused by a long-lasting state of activation. Therefore, the highest TNF contents could be observed in the “freshest” alterations.

The modified cellular composition of exocytosis, vasculitis and granuloma towards an increased proportion of neutrophils possibly attracted by TNF from macrophages activated by FIPV-infection, combined with the immunohistochemical findings, hints on a progression of FIP alterations starting with exocytosis developing into vasculitis and resulting in granulomas.

Altogether, TNF seems to play a decisive role in the development of lesions in portal venes typical for FIP, since the present study strongly suggests a coherence between morphological activation of portal vein endothelium by TNF liberated by virus-infected macrophages and the subsequent increased exocytosis of leukocytes resulting in self-preserving inflammation and formation of vasculitis and granuloma.

8 Literaturverzeichnis

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S., 2005a. Cytokines, In: Cellular and molecular immunology. 5th Ed. Saunders, Philadelphia, S. 236-269.

Abbas, A.K., Lichtman, A.H.; Pober, J.S., 2005b. Immunity in defense and disease - Diseases caused by immune responses: hypersensitivity and autoimmunity, In: Cellular and Molecular Immunology. 5th Ed. Saunders, Philadelphia, S. 404-423.

Addie, D.D., Toth, S., Murray, G.D., Jarrett, O., 1995. Risk of feline infectious peritonitis in cats naturally infected with feline coronavirus. Am J Vet Res 56, 429-434.

Addie, D.D., Jarrett, O., 2001. Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. Vet Rec 148, 649-653.

Aggarwal, B.B., 1992. Tumor necrosis factor, In: Human cytokines: handbook for basic and clinical researchers. Blackwell, New York, S. 270-285.

Al-Lamki, R.S., Wang, J., Skepper, J.N., Thiru, S., Pober, J.S., Bradley, J.R., 2001. Expression of tumor necrosis factor receptors in normal kidney and rejecting renal transplants. Lab Invest 81, 1503-1515.

Amuzie, C.D., Harkema, J.R., Pestka, J.J., 2008. Tissue distribution and proinflammatory cytokine induction by the trichothecene deoxynivalenol in the mouse: comparison of nasal vs. oral exposure. *Toxicology* 248, 39-44

Anker, S.D., Clark, A.L., Kemp, M., Salsbury, C., Teixeira, M.M., Hellewell, P.G., Coats, A.J., 1997. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol* 30, 997-1001.

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.

Berg, A.L., Ekman, K., Belak, S., Berg, M., 2005. Cellular composition and interferon-gamma expression of the local inflammatory response in feline infectious peritonitis (FIP). *Vet Microbiol* 111, 15-23.

Beutler, B., Cerami, A., 1986. Cachectin and tumour necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 320, 584-588.

Beutler, B., Cerami, A., 1988. Tumor necrosis, cachexia, shock, and inflammation: a common mediator. *Ann Rev Biochem* 57, 505-518.

Beutler, B., Greenwald, D., Hulmes, J.D., Chang, M., Pan, Y.C., Mathison, J., Ulevitch, R., Cerami, A., 1985a. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 316, 552-554.

Beutler, B., Mahoney, J., Le Trang, N., Pekala, P., Cerami, A., 1985b. Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced RAW 264.7 cells. *J Exp Med* 161, 984-995.

Bradley, J.R., 2008. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 214, 149-160.

Brian, D.A., Spaan, W. J. M., 1998. Recombination and coronavirus defective interfering RNAs. *Sem Virol* 8, 101-111.

Bulavin, D.V., Saito, S., Hollander, M.C., Sakaguchi, K., Anderson, C.W., Appella, E., Fornace, A.J., Jr., 1999. Phosphorylation of human p53 by p38 kinase coordinates N-terminal phosphorylation and apoptosis in response to UV radiation. *EMBO J* 18, 6845-6854.

Cai, B., Chang, S.H., Becker, E.B., Bonni, A., Xia, Z., 2006. p38 MAP kinase mediates apoptosis through phosphorylation of BimEL at Ser-65. *J Biol Chem* 281, 25215-25222.

Carswell, E.A., Old, L.J., Kassel, R.L., Green, S.; Fiore, N., Williamson, B., 1975. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Nat Acad Sci USA* 72, 3666-3670.

Cavanagh, D., 1997. Nidovirales: a new order comprising coronaviridae and arteriviridae. *Arch Virol* 142, 629-633.

Cavanagh, D., Brian, D.A., Brinton, M.A., Enjuanes, L., Holmes, K.V., Horzinek, M.C., Lai, M.M., Laude, H., Plogemann, P.G., Siddell, S.G., 1993. The coronaviridae now comprises two genera, coronavirus and torovirus: report of the coronaviridae study group. *Adv Exp Med Biol* 342, 255-257.

Cavanagh, D., Horzinek, M.C., 1993. Genus Torovirus assigned to the Coronaviridae. *Arch Virol* 128, 395-396.

Chandrasekharan, U.M., Siemionow, M., Unsal, M., Yang, L., Poptic, E., Bohn, J., Ozer, K., Zhou, Z., Howe, P.H., Penn, M., DiCorleto, P.E., 2007. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) receptor-II is required for TNF-alpha-induced leukocyte-endothelial interaction in vivo. *Blood* 109, 1938-1944.

Chen, Z.J., 2005. Ubiquitin signalling in the NF-kB pathway. *Nature Cell Biology* 7, 758-762.

Corapi, W.V., Olsen, C.W., Scott, F.W., 1992. Monoclonal antibody analysis of neutralization and antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus. *J Virol* 66, 6695-6705.

Cornelissen, E., Dewerchin, H.L., Van Hamme, E., Nauwynck, H.J., 2007. Absence of surface expression of feline infectious peritonitis virus (FIPV) antigens on infected cells isolated from cats with FIP. *Vet Microbiol* 121, 131-137.

Cullen, J.M., 2007. Diseases of the liver and the biliary system. In: McGavin, M.D., Zachary, J.F., *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. Mosby Elsevier, St. Louis, S. 423-425

de Vries, A.A.F., Horzinek, M. C.; Rottier, P. J. M., de Groot, R., 1997. The genome organization of the nidovirales: similarities and differences between arteri-, toro- and coronaviruses. *Sem Virol* 8, 33-47.

Dean, G.A., Olivry, T., Stanton, C., Pedersen, N.C., 2003. In vivo cytokine response to experimental feline infectious peritonitis virus infection. *Vet Microbiol* 97, 1-12.

Devin, A., Lin, Y., Yamaoka, S., Li, Z., Karin, M., Liu, Z., 2001. The alpha and beta subunits of I κ B kinase (IKK) mediate TRAF2-dependent IKK recruitment to tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 in response to TNF. *Mol Cell Biol* 21, 3986-3994.

Dewerchin, H.L., Cornelissen, E., Nauwynck, H.J., 2005. Replication of feline coronaviruses in peripheral blood monocytes. *Arch Virol* 150, 2483-2500.

Dewerchin, H.L., Cornelissen, E., Nauwynck, H.J., 2006. Feline infectious peritonitis virus-infected monocytes internalize viral membrane-bound proteins upon antibody addition. *J Gen Virol* 87, 1685-1690.

Duarte, A., Veiga, I., Tavares, L., 2009. Genetic diversity and phylogenetic analysis of feline coronavirus sequences from Portugal. *Vet Microbiol* 138, 163-168

Evermann, J.F., McKeirnan, A.J., Ott, R.L., 1991. Perspectives on the epizootiology of feline enteric coronavirus and the pathogenesis of feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 28, 243-255.

Fan, J., Shimokama, T., Haraoka, S., Tokunaga, O., Watanabe, T., 1993. Monocyte-endothelial cell interactions in vitro, with reference to the influence of interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Biol Cell* 79, 17-26.

Ferasin, L., Sturgess, C.P., Cannon, M.J., Caney, S.M.A., Gruffydd-Jones, T.J., Wotton, P.R., 2003. Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994-2001). *J Fel Med Surg* 5, 151-159

Foley, J.E., Poland, A., Carlson, J., Pedersen, N.C., 1997a. Patterns of feline coronavirus infection and fecal shedding from cats in multiple-cat environments. *J Am Vet Med Assoc* 210, 1307-1312.

Foley, J.E., Poland, A., Carlson, J., Pedersen, N.C., 1997b. Risk factors for feline infectious peritonitis among cats in multiple-cat environments with endemic feline enteric coronavirus. *J Am Vet Med Assoc* 210, 1313-1318.

Foley, J.E., Rand, C., Leutenegger, C., 2003. Inflammation and changes in cytokine levels in neurological feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg* 5, 313-322.

Frede, S., Fandrey, J., Jelkmann, W., 1996. Interleukin 1 beta and phorbol ester induce tumour necrosis factor alpha production in a hepatic cell line (HepG2). *Pflügers Arch - Eur J Physiol* 431, 923-927.

Gadea, G., Roger, L., Anguille, C., de Toledo, M., Gire, V., Roux, P., 2004. TNFalpha induces sequential activation of Cdc42- and p38/p53-dependent pathways that antagonistically regulate filopodia formation. *J Cell Sci* 117, 6355-6364.

Garner, M.M., Ramsell, K., Morera, N., Juan-Sallés, C., Jiménez, J., Ardiaca, M., Montesinos, A., Teifke, J.P., Löhr, C.V., Evermann, J.F., Baszler, T.V., Nordhausen, R.W., Wise, A.G., Maes, R.K., Kiupel, M., 2008. Clinicopathologic features of a systemic coronavirus-associated disease resembling feline infectious peritonitis in the domestic ferret (*Mustela putorius*). *Vet Pathol* 45, 236-246.

Gelain, M.E., Meli, M., Paltrinieri, S., 2006. Whole blood cytokine profiles in cats infected by feline coronavirus and healthy non-FCoV infected specific pathogen-free cats. *J Feline Med Surg* 8, 389-399.

Giordano, A., Paltrinieri, S., 2009. Interferon-gamma in the serum and effusions of cats with feline coronavirus infection. *Vet J* 180, 396-398.

Gochee, P.A., Jonsson, J.R., Clouston, A.D., Pandeya, N., Purdie, D.M., Powell, E.E., 2003. Steatosis in chronic hepatitis C: association with increased messenger RNA expression of collagen I, tumor necrosis factor-alpha and cytochrome P450 2E1. *J Gastroenterol Hepatol* 18, 386-392.

Goitsuka, R., Hirota, Y., Hasegawa, A., Tomoda, I., 1987. Release of interleukin 1 from peritoneal exudate cells of cats with feline infectious peritonitis. *Jpn J Vet Sci* 49, 811-818.

Goitsuka, R., Ohashi, T., Ono, K., Yasukawa, K., Koishibara, Y., Fukui, H., Ohsugi, Y., Hasegawa, A., 1990. IL-6 activity in feline infectious peritonitis. *J Immunol* 144, 2599-2603.

Gonzalez-Amaro, R., Garcia-Monzon, C., Garcia-Buey, L., Moreno-Otero, R., Alonso, J.L., Yague, E., Pivel, J.P., Lopez-Cabrera, M., Fernandez-Ruiz, E., Sanchez-Madrid, F., 1994. Induction of tumor necrosis factor alpha production by human hepatocytes in chronic viral hepatitis. *J Exp Med* 179, 841-848.

Guaragna, R.M., Trugo, L., Borojevic, R., 1990. Neutral lipid synthesis and accumulation during in vitro induction of the lipocyte phenotype in hepatic connective tissue. *Bioch Biophys Acta* 1085, 29-34

Gunn-Moore, D.A., Caney, S.M.A., Gruffydd-Jones, T.J., Helps, C.R., Harbour, D.A., 1998a. Antibody and cytokine responses in kittens during the development of feline infectious peritonitis (FIP). *Vet Immunol Immunopathol* 65, 221-242.

Gunn-Moore, D.A., Gruffydd-Jones, T.J., Harbour, D.A., 1998b. Detection of feline coronaviruses by culture and reverse transcriptase-polymerase chain reaction of blood samples from healthy cats and cats with clinical feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 62, 193-205.

Gunn-Moore, D.A., Gunn-Moore, F.J., Gruffydd-Jones, T.J., Harbour, D.A., 1999. Detection of FCoV quasispecies using denaturing gradient gel electrophoresis. *Vet Microbiol* 69, 127-130.

Haagmans, B.L., Egberink, H.F., Horzinek, M.C., 1996. Apoptosis and T-cell depletion during feline infectious peritonitis. *J Virol* 70, 8977-8983.

Hack, C.E., Zeerleder, S., 2001. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 29, S21-27.

Harada, K., Ohira, S.; Isse, K.; Ozaki, S., Zen, Y., Nakanuma, Y., 2003. Lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappaB through toll-like receptors and related molecules in cultured epithelial cells. *Lab Invest* 83, 1657-1667.

Hardy, W.D., Jr., Hurvitz, A.I., 1971. Feline infectious peritonitis: experimental studies. *J Am Vet Med Assoc* 158, Suppl 2: 994-1002.

Harpold, L.M., Legendre, A.M., Kennedy, M.A., Plummer, P.J., Millsaps, K., Rohrbach, B., 1999. Fecal shedding of feline coronavirus in adult cats and kittens in an abyssinian cattery. *J Am Vet Med Assoc* 215, 948-951.

Hasegawa, T., Hasegawa, A., 1991. Interleukin 1 alpha mRNA-expressing cells on the local inflammatory response in feline infectious peritonitis. *J Vet Med Sci* 53, 995-999.

Herrewegh, A.A., de Groot, R.J., Cepica, A., Egberink, H.F., Horzinek, M.C., Rottier, P.J., 1995a. Detection of feline coronavirus RNA in feces, tissues, and body fluids of naturally infected cats by reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 33, 684-689.

Herrewegh, A.A., Vennema, H., Horzinek, M.C., Rottier, P.J., de Groot, R.J., 1995b. The molecular genetics of feline coronaviruses: comparative sequence analysis of the ORF7a/7b transcription unit of different biotypes. *Virology* 212, 622-631.

Herrewegh, A.A., Mahler, M., Hedrich, H.J., Haagmans, B.L., Egberink, H.F., Horzinek, M.C., Rottier, P.J., de Groot, R.J., 1997. Persistence and evolution of feline coronavirus in a closed cat-breeding colony. *Virology* 234, 349-363.

Herrewegh, A.A., Smeenk, I., Horzinek, M.C., Rottier, P.J., de Groot, R.J., 1998. Feline coronavirus type II strains 79-1683 and 79-1146 originate from a double recombination between feline coronavirus type I and canine coronavirus. *J Virol* 72, 4508-4514.

Hirschberger, J., 1987. Herstellung und Charakterisierung monoklonaler Antikörper gegen T-Lymphozyten des Huhnes. *Vet Med Diss*, Giessen.

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

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

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

Hohdatsu, T., Izumiya, Y., Yokoyama, Y., Kida, K., Koyama, H., 1998a. Differences in virus receptor for type I and type II feline infectious peritonitis virus. *Arch Virol* 143, 839-850.

Hohdatsu, T., Yamada, M., Tominaga, R., Makino, K., Kida, K., Koyama, H., 1998b. Antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection in feline alveolar macrophages and human monocyte cell line U937 by serum of cats experimentally or naturally infected with feline coronavirus. *J Vet Med Sci* 60, 49-55.

Holmes, K.V., 2001. Coronaviruses, In: *Fields Virology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, S 1185-1187.

Hoshino, Y., Scott, F.W., 1980. Immunofluorescent and electron microscopic studies of feline small intestinal organ cultures infected with feline infectious peritonitis virus.

Am J Vet Res 41, 672-681.

Hsu, H., Huang, J., Shu, H.B., Baichwal, V., Goeddel, D.V., 1996. TNF-dependent recruitment of the protein kinase RIP to the TNF receptor-1 signaling complex. *Immunity* 4,

387-396.

Imaizumi, T., Itaya, H., Fujita, K., Kudoh, D., Kudoh, S., Mori, K., Fujimoto, K., Matsumiya, T., Yoshida, H., Satoh, K., 2000. Expression of tumor necrosis factor- α in cultured human endothelial cells stimulated with lipopolysaccharide or interleukin-1 α .

Arterioscler Thromb Vasc Biol 20, 410-415.

Jacobse-Geels, H.E., Daha, M.R., Horzinek, M.C., 1980. Isolation and characterization of feline C3 and evidence for the immune complex pathogenesis of feline infectious

peritonitis. *J Immunol* 125, 1606-1610.

Jiang, Y., Woronicz, J.D., Liu, W., Goeddel, D.V., 1999. Prevention of constitutive TNF receptor 1 signaling by silencer of death domains. *Science* 283, 543-546.

Jones, S.J., Ledgerwood, E.C., Prins, J.B., Galbraith, J., Johnson, D.R., Pober, J.S., Bradley, J.R., 1999. TNF recruits TRADD to the plasma membrane but not the trans-Golgi network, the principal subcellular location of TNF-R1. *J Immunol* 162, 1042-1048.

Kalthoff, H., Roeder, C., Brockhaus, M., Thiele, H.G., Schmiegel, W., 1993. Tumor necrosis factor (TNF) up-regulates the expression of p75 but not p55 TNF receptors, and both receptors mediate, independently of each other, up-regulation of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor mRNA. *J Biol Chem* 268, 2762-2766.

Kawakami, M., Cerami, A., 1981. Studies of endotoxin-induced decrease in lipoprotein lipase activity. *J Exp Med* 154, 631-639.

Kennedy, M., Citino, S., McNabb, A.H., Moffatt, A.S., Gertz, K., Kania, S., 2002. Detection of feline coronavirus in captive felidae in the USA. *J Vet Diagn Invest* 14, 520-522.

Kennedy, M., Kania, S., Stylianides, E., Bertschinger, H., Keet, D., van Vuuren, M., 2003. Detection of feline coronavirus infection in southern African nondomestic felids. *J Wildl Dis* 39, 529-535.

Kipar, A., 2002. Zur Pathogenese der felines infektiösen Peritonitis.
Habil Vet Med, Giessen.

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

Kipar, A., Bellmann, S., Gunn-Moore, D.A., 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. *Vet Microbiol* 69, 131-137.

Kipar, A., May, H., Menger, S., Weber, M., Leukert, W., Reinacher, M., 2005. Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Vet Pathol* 42, 321-330.

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

Kipar, A., Meli, M.L., Failing, K., Euler, T., Gomes-Keller, M.A., Schwartz, D., Lutz, H., Reinacher, M., 2006b. Natural feline coronavirus infection: differences in cytokine patterns in association with the outcome of infection. *Vet Immunol Immunopathol* 112, 141-155.

Kiss, I., Kecskemeti, S., Tanyi, J., Klingeborn, B., Belak, S., 2000. Preliminary studies on feline coronavirus distribution in naturally and experimentally infected cats. *Res Vet Sci* 68, 237-242.

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. *J Feline Med Surg* 6, 89-97.

Kummrow, M., Meli, M.L., Haessig, M., Goenczi, E., Poland, A., Pedersen, N.C., Hofmann-Lehmann, R., Lutz, H., 2005. Feline coronavirus serotypes 1 and 2: seroprevalence and association with disease in Switzerland. *Clin Diagn Lab Immunol* 12, 1209-1215.

Kyuwa, S., Tagawa, Y., Machii, K., Shibata, S., Doi, K., Fujiwara, K., Iwakura, Y., 1998a. MHV-induced fatal peritonitis in mice lacking IFN-gamma. *Adv Exp Med Biol* 440, 445-450.

Kyuwa, S., Tagawa, Y., Shibata, S., Doi, K., Machii, K., Iwakura, Y., 1998b. Murine coronavirus-induced subacute fatal peritonitis in C57BL/6 mice deficient in gamma interferon. *J Virol* 72, 9286-9290.

Lai, M.M., Holmes, K. V., 2001. Coronaviridae: The viruses and their replication, In: *Fields Virology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp. 1163-1185.

Leblond, C.P., Inoue, S., 1989. Structure, composition, and assembly of basement membrane. *Am J Anat* 185, 367-390.

Ledgerwood, E.C., Pober, J.S., Bradley, J.R., 1999. Recent advances in the molecular basis of TNF signal transduction. *Lab Invest* 79, 1041-1050.

Leeming, G.H., 2006. Tracheal organ cultures for the in vitro study of feline herpesvirus induced functional and morphological changes in respiratory epithelium. Thesis M Phil, University of Liverpool.

Leukert, W., 2002. Untersuchung der Wirksamkeit eines Impfstoffes gegen die Feline Infektiöse Peritonitis unter Tierheimbedingungen. Diss Vet Med, Giessen

Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., Fillit, H.M., Packer, M., 1990. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 323, 236-241.

Martinez, J., Ramis, A.J., Reinacher, M., Perpignan, D., 2006. Detection of feline infectious peritonitis virus-like antigen in ferrets. *Vet Rec* 158, 523.

Martinez, J., Reinacher, M., Perpignan, D., Ramis, A., 2008. Identification of group 1 coronavirus antigen in multisystemic granulomatous lesions in ferrets (*Mustela putorius furo*). *J Comp Pathol* 138, 54-58.

Ming, W.J., Bersani, L., Mantovani, A., 1987. Tumor necrosis factor is chemotactic for monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol* 138, 1469-1474.

Morzycki, W., Sadowska, J., Issekutz, A.C., 1990. Interleukin-1 and tumour necrosis factor alpha induced polymorphonuclear leukocyte-endothelial cell adhesion and transendothelial migration in vitro: the effect of apical versus basal monolayer stimulation. *Immunol Lett* 25, 331-340.

Mosier, D.A., 2007. Vascular disorders and thrombosis - alterations in blood flow and perfusion. In: McGavin, M.D., Zachary, J.F., *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. Mosby Elsevier, St. Louis. S. 92-93.

Motokawa, K., Hohdatsu, T., Hashimoto, H., Koyama, H., 1996. Comparison of the amino acid sequence and phylogenetic analysis of the peplomer, integral membrane and nucleocapsid proteins of feline, canine and porcine coronaviruses. *Microbiol Immunol* 40, 425-433.

Muto, Y., Nouri-Aria, K.T., Meager, A., Alexander, G.J., Eddleston, A.L., Williams, R., 1988. Enhanced tumour necrosis factor and interleukin-1 in fulminant hepatic failure. *Lancet* 2, 72-74.

Myers, R.K., McGavin, M. D., 2007. Cellular and tissue Responses to injury-Irreversible cell injury and cell death, In: McGavin, M.D., Zachary, J.F., Pathologic Basis of Veterinary Disease. Mosby, St. Louis, S. 16-32.

Nerlich, A.G., Schleicher, E., 1991. Identification of lymph and blood capillaries by immunohistochemical staining for various basement membrane components. *Histochem* 96, 449-453.

Neuhaus, T., Totzke, G., Gruenewald, E., Juesten, H.P., Sachinidis, A., Vetter, H., Ko, Y., 2000. Tumour necrosis factor-alpha gene expression and production in human umbilical arterial endothelial cells. *Clin Sci* 98, 461-470.

Oguma, K., Sano, J., Kano, R., Watari, T., Moritomo, T., Hasegawa, A., 2005. In vitro effect of recombinant human granulocyte-stimulating factor on canine neutrophil apoptosis. *Vet Immunol Immunopathol* 108, 307-314.

Oguma, K., Sano, J., Kano, R., Watari, T., Hasegawa, A., 2006. In vitro effect of recombinant human tumor necrosis factor- α on canine neutrophil apoptosis. *Res Vet Sci* 80, 162-166.

Olsen, C.W., Corapi, W.V., Ngichabe, C.K., Baines, J.D., Scott, F.W., 1992. Monoclonal antibodies to the spike protein of feline infectious peritonitis virus mediate antibody-dependent enhancement of infection of feline macrophages. *J Virol* 66, 956-965.

Paltrinieri, S., 2007. The feline acute phase reaction. *Vet J* 177, 26-35.

Paltrinieri, S., Cammarata Parodi, M., Cammarata, G., Mambretti, M., 1998. Type IV hypersensitivity in the pathogenesis of FIPV-induced lesions. *Zentralbl Veterinärmed B* 45, 151-159.

Paltrinieri, S., Giordano, A., Tranquillo, V., Guazzetti, S., 2007a. Critical assessment of the diagnostic value of feline alpha1-acid glycoprotein for feline infectious peritonitis using the likelihood ratios approach. *J Vet Diagn Invest* 19, 266-272.

Paltrinieri, S., Metzger, C., Battilani, M., Pocacqua, V., Gelain, M.E., Giordano, A., 2007b. Serum alpha1-acid glycoprotein (AGP) concentration in non-symptomatic cats with feline coronavirus (FCoV) infection. *J Feline Med Surg* 9, 271-277.

Paul-Murphy, J., Work, T., Hunter, D., McFie, E., Fjelline, D., 1994. Serologic survey and serum biochemical reference ranges of the free-ranging mountain lion (*Felis concolor*) in California. *J Wildl Dis* 30, 205-215.

Pedersen, N.C., 1976a. Morphologic and physical characteristics of feline infectious peritonitis virus and its growth in autochthonous peritoneal cell cultures. *Am J Vet Res* 37, 567-572.

Pedersen, N.C., 1976b. Serologic studies of naturally occurring feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 37, 1449-1453.

Pedersen, N.C., Boyle, J.F., 1980. Immunologic phenomena in the effusive form of feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 41, 868-876.

Pedersen, N.C., Black, J.W., 1983. Attempted immunization of cats against feline infectious peritonitis, using avirulent live virus or sublethal amounts of virulent virus. *Am J Vet Res* 44, 229-234.

Pedersen, N.C., Boyle, J.F., Floyd, K., 1981a. Infection studies in kittens, using feline infectious peritonitis virus propagated in cell culture. *Am J Vet Res* 42, 363-367.

Pedersen, N.C., Boyle, J.F., Floyd, K., Fudge, A., Barker, J., 1981b. An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 42, 368-377.

Pedersen, N.C., Allen, C.E., Lyons, L.A., 2008. Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection. *J Feline Med Surg* 10, 529-541.

Pober, J.S., 1987. Effects of tumour necrosis factor and related cytokines on vascular endothelial cells. *Ciba Found Symp* 131, 170-184.

Poland, A.M., Vennema, H., Foley, J.E., Pedersen, N.C., 1996. Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats infected with a feline enteric coronavirus. *J Clin Microbiol* 34, 3180-3184.

Porter, D.D., Larsen, A.E., Porter, H.G., 1973. The pathogenesis of Aleutian disease of mink 3. Immune complex arteritis. *Am J Pathol* 71, 331-344.

Ranta, V., Orpana, A., Carpen, O., Turpeinen, U., Ylikorkala, O., Viinikka, L., 1999. Human vascular endothelial cells produce tumor necrosis factor- α in response to proinflammatory cytokine stimulation. *Crit Care Med* 27, 2184-2187.

Regan, A.D., Cohen, R.D., Whittaker, G.R., 2009. Activation of p38 MAPK by feline infectious peritonitis virus regulates pro-inflammatory cytokine production in primary blood-derived feline mononuclear cells. *Virology* 384, 135-143.

Reinacher, M., Wittmer, G., Koberstein, H., Failing, K., 1995. Untersuchungen zur Bedeutung der FeLV-Infektion für Erkrankungen bei Sektionskatzen. *Berl Münch Tierärztlich Wochenschr* 108, 58-60

Reinacher, M., Theilen, G., 1987. Frequency and significance of feline leukemia virus infection in necropsied cats. *Am J Vet Res* 48, 939-945.

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.

Roelke, M.E., Forrester, D.J., Jacobson, E.R., Kollias, G.V., Scott, F.W., Barr, M.C., Evermann, J.F., Pirtle, E.C., 1993. Seroprevalence of infectious disease agents in free-ranging Florida panthers (*Felis concolor coryi*). *J Wildl Dis* 29, 36-49.

Rohrbach, B.W., Legendre, A.M., Baldwin, C.A., Lein, D.H., Reed, 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.

Rottier, P.J., Nakamura, K., Schellen, P., Volders, H., Haijema, B.J., 2005. Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein. *J Virol* 79, 14122-14130.

Rouzer, C., Cerami, A., 1980. Hypertriglyceridemia associated with *Trypanosoma brucei* infection in rabbits: role of defective triglyceride removal. *Mol Biochem Parasitol* 2, 31-38.

Saklatvala, J., Dean, J., Clark, A., 2003. Control of the expression of inflammatory response genes. *Biochem Soc Symp* 70, 95-106.

Sanchez de Miguel, L., de Frutos, T., Gonzales-Fernandez, F., del Pozo, V., Lahoz, C., Jimenez, A., Rico, L., Garcia, R., Millas, I., Gomez, J., Farre, J., Casado, S., Lopez-Farre, A., 1999. Aspirin inhibits inducible nitric oxide synthase expression and tumour necrosis factor- α release by cultured smooth muscle cells. *Europ J Clin Invest* 29, 93-99.

Sarin, A., Conan-Cibotti, M., Henkart, P.A., 1995. Cytotoxic effect of TNF and lymphotoxin on T lymphoblasts. *J Immunol* 155, 3716-3718.

Simmons, D.L., Botting, R.M., Hla, T., 2004. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prosta-glandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 56, 387-437.

Slowik, M.R., De Luca, L.G., Fiers, W., Pober, J.S., 1993. Tumor necrosis factor activates human endothelial cells through the p55 tumor necrosis factor receptor but the p75 receptor contributes to activation at low tumor necrosis factor concentration. *Am J Pathol* 143, 1724-1730.

Spaan, W., Cavanagh, D., Horzinek, M.C., 1988. Coronaviruses: structure and genome expression. *J Gen Virol* 69, 2939-2952.

Speiser, D.E., Sebзда, E., Ohteki, T., Bachmann, M.F., Pfeffer, K., Mak, T.W., Ohashi, P.S., 1996. Tumor necrosis factor receptor p55 mediates deletion of peripheral cytotoxic T lymphocytes in vivo. *Eur J Immunol* 26, 3055-3060.

Sternberger, L.A., Hardy, P.H., Jr., Cuculis, J.J., Meyer, H.G., 1970. The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry: preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J Histochem Cytochem* 18, 315-333.

Stoddart, C.A., Scott, F.W., 1989. Intrinsic resistance of feline peritoneal macrophages to coronavirus infection correlates with in vivo virulence. *J Virol* 63, 436-440.

Sugano, M., Tsuchida, K., Makino, N., 2000. High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 272, 872-876.

Takahashi, M., Ikeda, U., Masuyama, J., Kitagawa, S., Kasahara, T., Shimpo, M., Kano, S., Shimada, K., 1996. Monocyte-endothelial cell interaction induces expression of adhesion molecules on human umbilical cord endothelial cells. *Cardiovasc Res* 32, 422-429.

Takano, T., Hohdatsu, T., Hashida, Y., Kaneko, Y., Tanabe, M., Koyama, H., 2007a. A "possible" involvement of TNF-alpha in apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 119, 121-131.

Takano, T., Hohdatsu, T., Toda, A., Tanabe, M., Koyama, H., 2007b. TNF-alpha, produced by feline infectious peritonitis virus (FIPV)-infected macrophages, upregulates expression of type II FIPV receptor feline aminopeptidase N in feline macrophages. *Virology* 364, 64-72.

Takano, T., Kawakami, C., Yamada, S., Satoh, R., Hohdatsu, T., 2008. Antibody-dependent enhancement occurs upon re-infection with the identical serotype virus in feline infectious peritonitis virus infection. *J Vet Med Sci* 70, 1315-1321.

Takano, T., Azuma, N., Hashida, Y., Satoh, R., Hohdatsu, T., 2009a. B-cell activation in cats with feline infectious peritonitis (FIP) by FIP-virus-induced B-cell differentiation/survival factors. *Arch Virol* 154, 27-35.

Takano, T., Azuma, N., Satoh, M., Toda, A., Hashida, Y., Satoh, R., Hohdatsu, T., 2009. Neutrophil survival factors (TNF-alpha, GM-CSF, G-CSF) produced by macrophages in cats infected with feline infectious peritonitis virus contribute to the pathogenesis of granulomatous lesions. *Arch Virol* 154, 775-781.

Takeuchi, M., Rothe, M., Goeddel, D.V., 1996. Anatomy of TRAF2. Distinct domains for nuclear factor-kappaB activation and association with tumor necrosis factor signaling proteins. *J Biol Chem* 271, 19935-19942.

Tartaglia, L.A., Pennica, D., Goeddel, D.V., 1993. Ligand passing: the 75-kDa tumor necrosis factor (TNF) receptor recruits TNF for signaling by the 55-kDa TNF receptor. *J Biol Chem* 268, 18542-18548.

Tizard, I.R., 2004. Immune complexes and type III hypersensitivity, In: *Veterinary immunology - an introduction*. Saunders, Philadelphia, S. 332-342.

Torre-Amione, G., Kapadia, S., Lee, J., Durand, J.B., Bies, R.D., Young, J.B., Mann, D.L., 1996. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 93, 704-711.

Tresnan, D.B., Holmes, K.V., 1998. Feline aminopeptidase N is a receptor for all group I coronaviruses. *Adv Exp Med Biol* 440, 69-75.

Tresnan, D.B., Levis, R., Holmes, K.V., 1996. Feline aminopeptidase N serves as a receptor for feline, canine, porcine, and human coronaviruses in serogroup I. *J Virol* 70, 8669-8674.

Tsouknos, A., Nash, G.B., Rainger, G.E., 2003. Monocytes initiate a cycle of leukocyte recruitment when cocultured with endothelial cells. *Atherosclerosis* 170, 49-58.

Van Fleet, F.J., Ferrans, V.J., 2007. Cardiovascular System, In: McGavin, M.D., Zachary, J.F., *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. Mosby Elsevier, St. Louis, S. 606-607.

Vassalli, P., 1992. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 10, 411-452.

Vennema, H., 1999. Genetic drift and genetic shift during feline coronavirus evolution. *Vet Microbiol* 69, 139-141.

Vennema, H., Poland, A., Foley, J., Pedersen, N.C., 1998. Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses. *Virology* 243, 150-157.

Wanderer, A.A., 2008. Ischemic-reperfusion syndromes: biochemical and immunologic rationale for IL-1 targeted therapy. *Clin Immunol* 128, 127-132.

Wang, J.M., Walter, S., Mantovani, A., 1990. Re-evaluation of the chemotactic activity of tumour necrosis factor for monocytes. *Immunology* 71, 364-367.

Wankowicz, Z.M., P.; Issekutz, A., 1988. Synergy between tumour necrosis factor- α and interleukin-1 in the induction of polymorphonuclear leukocyte migration during inflammation. *J Leuk Biol* 43, 349-356.

Ward, J.M., Munn, R.J., Gribble, D.H., Dungworth, D.L., 1968. An observation of feline infectious peritonitis. *Vet Rec* 83, 416-417.

Warner, S.J., Libby, P., 1989. Human vascular smooth muscle cells. Target for and source of tumor necrosis factor. *J Immunol* 142, 100-109.

Watt, N.J., MacIntyre, N.J., McOrist, S., 1993. An extended outbreak of infectious peritonitis in a closed colony of European wildcats (*Felis silvestris*). *J Comp Pathol* 108, 73-79.

Weber, B., 2009. Untersuchungen zum immunhistologischen Nachweis verschiedener Strukturproteine des Felinen Infektiösen Peritonitis (FIP)-Virus. *Diss Vet Med, Giessen*.

Weiss, R.C., Cox, N.R., 1989. Evaluation of immunity to feline infectious peritonitis in cats with cutaneous viral-induced delayed hypersensitivity. *Vet Immunol Immunopathol* 21, 293-309.

Weiss, R.C., Scott, F.W., 1981. Antibody-mediated enhancement of disease in feline infectious peritonitis: comparisons with dengue hemorrhagic fever. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 4, 175-189.

Welgus, H.G., Campbell, E.J., Cury, J.D., Eisen, A.Z., Senior, R.M., Wilhelm, S.M., Goldberg, G.I., 1990. Neutral metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes. Enzyme profile, regulation, and expression during cellular development. *J Clin Invest* 86, 1496-1502.

Winzen, R., Wallach, D., Engelmann, H., Nophar, Y., Brakebusch, C., Kemper, O., Resch, K., Holtmann, H., 1992. Selective decrease in cell surface expression and mRNA level of the 55-kDa tumor necrosis factor receptor during differentiation of HL-60 cells into macrophage-like but not granulocyte-like cells. *J Immunol* 148, 3454-3460.

Winzen, R., Wallach, D., Kemper, O., Resch, K., Holtmann, H., 1993. Selective up-regulation of the 75-kDa tumor necrosis factor (TNF) receptor and its mRNA by TNF and IL-1. *J Immunol* 150, 4346-4353.

Wise, A.G., Kiupel, M., Maes, R.K., 2006. Molecular characterization of a novel coronavirus associated with epizootic catarrhal enteritis (ECE) in ferrets. *Virology* 349, 164-174.

Wolfe, L.G., Griesemer, R.A., 1966. Feline infectious peritonitis. *Pathol Vet* 3, 255-270.

Yang, J., Lin, Y., Guo, Z., Cheng, J., Huang, J., Deng, L., Liao, W., Chen, Z., Liu, Z., Su, B., 2001a. The essential role of MEKK3 in TNF-induced NF-kappaB activation. *Nature Immunol* 2, 620-624.

Yang, Y.C., Hsu, T.Y., Chen, J.Y., Yang, C.S., Lin, R.H., 2001b. Tumour necrosis factor-alpha-induced apoptosis in cord blood T lymphocytes: involvement of both tumour necrosis factor receptor types 1 and 2. *Br J Haematol* 115, 435-441.

Yasoshima, M., Kono, N., Sugawara, H., Katayanagi, K., Harada, K., Nakanuma, Y., 1998. Increased expression of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in pathologic biliary epithelial cells: in situ and culture study. *Lab Invest* 78, 89-100.

Zhang, M., Tracey, K.J., 1998. Tumor Necrosis Factor, In: Thomson, A.W., *The Cytokine Handbook*. Academic Press, San Diego, S. 518-548.

Zhang, R., Xu, Y., Ekman, N., Wu, Z., Wu, J., Alitalo, K., Min, W., 2003. Etk/Bmx transactivates vascular endothelial growth factor 2 and recruits phosphatidylinositol 3-kinase to mediate the tumor necrosis factor-induced angiogenic pathway. *J Biol Chem* 278, 51267-51276.

Zheng, L., Fisher, G., Miller, R.E., Peschon, J., Lynch, D.H., Lenardo, M.J., 1995. Induction of apoptosis in mature T cells by tumour necrosis factor. *Nature* 377, 348-351.

Zhou, Z., Gengaro, P., Wang, W., Wang, X.Q., Li, C., Faubel, S., Rivard, C., Schrier, R.W., 2008. Role of NF-kappaB and PI 3-kinase/Akt in TNF-alpha-induced cytotoxicity in microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 295, 932-941.

Zylberberg, H., Rimaniol, A.C., Pol, S., Masson, A., De Groote, D., Berthelot, P., Bach, J.F., Brechot, C., Zavala, F., 1999. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity. *J Hepatol* 30, 185-191.

9 Anhang

9.1 Tabellen

Tabelle 9.1.1: Anamnese, Signalement: Tgb.nr., Diagnose, Sektionsdatum, Frische, Tage nach dem Tod, Rasse, Alter, Geschlecht, Körpermasse; alle Abkürzungen s. Kapitel 11,

* FCoV-Antigen immunhistologisch in Läsionen nachgewiesen

Nr.	Tgb.-Nr.	Diagnose	Sektionsdatum	Frische	Tage tot	Rasse	Alter/Monate	G	Gewicht in kg
1	526/03	FIP FCoV+*	19.03.2003	?	?	Siam	9	w	1,7
2	543/03	FIP FCoV+	21.03.2003	nicht mehr frisch	3	Perser	6	w	1,2
3	1400/03	T	29.07.2003	faul	?	EKH	0,25	m	0,05
4	1496/03	FIP FCoV+	15.08.2003	nicht mehr frisch	?	K	12	w	1,7
5	1505/03	T	18.08.2003	nicht mehr frisch	?	EKH	84	wk	3,2
6	1582/03	FIP FCoV+	03.09.2003	frisch	0	BKH	4	m	1,3
7	1625/03	T	11.09.2003	?	?	EKH	?	w	0,7
8	1738/03	FIP FCoV+	04.10.2003	nicht mehr frisch	?	BKH	5	w	1
9	1892/03	NZ	31.10.2003	gefroren	21	EKH	3	m	?
10	2021/03	FIP FCoV+	21.11.2003	?	1	BKH	12	wk	1,2
11	2060/03	FIP FCoV+	28.11.2003	relativ frisch	?	EKH	24	m	4
12	2093/03	FIP FCoV+	05.12.2003	faul	?	EKH	7	m	1
13	2141/03	FIP FCoV+	15.12.2003	relativ frisch	?	BKH	9	wk	3
14	2150/03	FIP FCoV+	17.12.2003	faul	?	EKH	6	mk	2,2
15	2176/03	FIP FCoV+	22.12.2003	nicht mehr frisch	?	BKH	24	mk	3
16	32/04	T	08.01.2004	gefroren	21	EKH	?	wk	3
17	82/04	FIP FCoV+	19.01.2004	?	?	EKH	7	m	1,9
18	121/04	FIP FCoV+	26.01.2004	?	?	HB	6	m	1,2
19	358/04	FIP FCoV+	15.03.2004	nicht mehr frisch	?	EKH	?	?	3,2
20	380/04	NZ	18.03.2004	relativ frisch	1	EKH	120	mk	4

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.1

Nr.	Tgb.-Nr.	Diagnose	Sektionsdatum	Frische	Tage tot	Rasse	Alter/Monate	G	Gewicht in kg
21	452/04	NZ	31.03.2004	frisch	?	EKH	?	mk	5,5
22	542/04	FIP FCoV+	19.04.2004	faul	5	HB	12	m	2,7
23	583/04	FIP FCoV+	22.04.2004	?	?	EKH	24	wk	?
24	755/04	FIP FCoV+	25.05.2004	?	?	ESH	9	m	3
25	803/04	T	02.06.2004	faul	1	EKH	9	w	3,1
26	1040/04	FIP FCoV+	22.07.2004	?	1	BKH	4	m	2,1
27	1444/04	HKV/JA	26.10.2004	?	?	EKH	2	w	0,6
28	1499/04	FIP FCoV+	05.11.2004	frisch	1	EKH	108	wk	4,6
29	1668/04	FIP FCoV+	08.12.2004	?	4	MC	7	m	2,3
30	1732/04	FIP FCoV+	20.12.2004	?	?	HB	72	mk	4
31	1764/04	T	28.12.2004	?	?	EKH	24	wk	4
32	14/05	FIP FCoV+	04.01.2005	nicht mehr frisch	?	EKH	?	m	2,5
33	38/05	FIP FCoV+	10.01.2005	relativ frisch	4	NWK	6	m	1,8
34	59/05	FIP FCoV+	12.01.2005	frisch	1	BKH	8	m	?
35	68/05	NZ	14.01.2005	?	2	EKH	8	w	3,3
36	87/05	FIP FCoV+	18.01.2005	relativ frisch	1	EKH	?	mk	4
37	112/05	FIP FCoV+	21.01.2005	relativ frisch	2	EKH	6	w	2
38	133/05	FIP FCoV+	27.01.2005	nicht mehr frisch	?	EKH	24	wk	2,5
39	156/05	FIP FCoV+	31.01.2005	relativ frisch	3	EKH	5	m	1,5
40	154/05	FIP FCoV+	31.01.2005	relativ frisch	2	HB	9	m	3
41	204/05	FIP FCoV+	09.02.2005	nicht mehr frisch	?	EKH	24	mk	3
42	214/05	NZ	11.02.2005	relativ frisch	2	EKH	8	m	3,5
43	297/05	T	25.02.2005	?	3	EKH	96	m	7,3
44	323/05	T	04.03.2005	frisch	1	EKH	10	w	4
45	332/05	FIP FCoV+	08.03.2005	?	3	Perser	24	mk	3
46	345/05	FIP FCoV+	09.03.2005	gefroren	38	EKH	9	w	1,2

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.1

Nr.	Tgb.- Nr.	Diagnose	Sektions- datum	Frische	Tage tot	Rasse	Alter/ Monate	G	Gewicht in kg
47	353/05	FIP FCoV+	11.03.2005	?	2	EKH	36	wk	2,5
48	381/05	NZ	15.03.2005	relativ frisch	?	EKH	8	w	2,5
49	428/05	HKV/UÄ	23.03.2005	gefroren	?	EKH	144	w	4,5
50	455/05	FIP FCoV+	30.03.2005	relativ frisch	1	EKH	6	m	2
51	479/05	NZ	04.04.2005	relativ frisch	?	EKH	12	mk	?
52	480/05	FIP FCoV+	04.04.2005	nicht mehr frisch	4	EKH	?	wk	2,5
53	568/05	T	28.04.2005	gefroren	?	MC Mix	7	w	3,5
54	717/05	KMP/HCM	30.05.2005	frisch	1	Perser	17	m	3,3
55	745/05	T	07.06.2005	?	3	EKH	36	w	3
56	775/05	HKV/UÄ	10.06.2005	nicht mehr frisch	1	EKH	36	m	5
57	818/05	T	22.06.2005	nicht mehr frisch	2	EKH	84	mk	4,3
58	910/05	KMP/RCM	12.07.2005	frisch	?	EKH	36	mk	4
59	962/05	KMP/DCM	27.07.2005	nicht mehr frisch	2	EKH	15	mk	3,4
60	969/05	KMP/HCM	28.07.2005	relativ frisch	6	EKH	13	w	3,1
61	1007/05	KMP/HCM	05.08.2005	nicht mehr frisch	?	EKH	?	w	3,5
62	1098/05	T	25.08.2005	faul	1	EKH	36	m	4,9
63	1121/05	FIP FCoV+	31.08.2005	?	?	EKH	?	?	1,9
64	1160/05	FIP FCoV+	13.09.2005	gefroren	?	EKH	?	m	1
65	1164/05	FIP FCoV+	14.09.2005	gefroren	?	EKH	?	m	1
66	1161/05	FIP FCoV+	14.09.2005	relativ frisch	?	EKH	?	wk	2,2
67	1163/05	FIP FCoV+	14.09.2005	gefroren	?	EKH	?	mk	3
68	1176/05	KMP/HCM	16.09.2005	nicht mehr frisch	?	EKH	?	mk	7
69	1218/05	NZ	01.10.2005	relativ frisch	4	EKH	5	m	2,6
70	1248/05	FIP FCoV+	11.10.2005	nicht mehr frisch	7	EKH	4	w	0,95
71	1337/05	T	27.10.2005	nicht mehr frisch	2	EKH	12	m	4,1

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.1

Nr.	Tgb.- Nr.	Diagnose	Sektions- datum	Frische	Tage tot	Rasse	Alter/ Monate	G	Gewicht in kg
72	1426/05	FIP FCoV+	18.11.2005	frisch	1	ESH	3	m	1
73	1456/05	FIP FCoV+	25.11.2005	relativ frisch	1	K	18	mk	4,2
74	1498/05	FIP FCoV+	02.12.2005	relativ frisch	2	EKH	7	m	2
75	1534/05	FIP FCoV+	12.12.2005	frisch	?	EKH	3	w	1,4
76	1596/05	KMP/RCM	28.12.2005	relativ frisch	1	EKH	132	wk	3,5
77	151/06	HKV/UÄ	31.01.2006	?	1	NWK	18	mk	6,3
78	190/06	HKV/UÄ	09.02.2006	relativ frisch	1	EKH	18	m	5,6
79	241/06	FIP FCoV+	20.02.2006	?	3	Sphinx	9	w	?
80	250/06	FIP FCoV+	22.02.2006	?	2	BKH	4	m	1,2
81	251/06	NZ	23.02.2006	nicht mehr frisch	6	EKH	12	w	?
82	269/06	FIP FCoV+	24.02.2006	?	2	EKH	?	m	0,87
83	295/06	KMP/HCM	02.03.2006	relativ frisch	4	Perser	33	mk	5,2
84	300/06	NZ	03.03.2006	gefroren	?	EKH	7	m	3,6
85	322/06	HKV/UÄ	07.03.2006	nicht mehr frisch	3	EKH	?	mk	1,1
86	421/06	KMP/HCM	28.03.2006	relativ frisch	3	EKH	180	mk	6
87	614/06	KMP/HCM	09.05.2006	nicht mehr frisch	2	EKH	12	mk	4
88	683/06	NZ	23.05.2006	frisch	?	MC	24	mk	4,4
89	696/06	FIP FCoV+	24.05.2006	frisch	?	NWK	?	m	?
90	958/06	HKV/UÄ	20.07.2006	gefroren	3	BKH	60	w	5,2
91	1018/06	T	08.08.2006	frisch	1	EKH	48	wk	3,8
92	1086/06	KMP/RCM	23.08.2006	gefroren	2	EKH	72	mk	7
93	1093/06	FIP FCoV+	24.08.2006	nicht mehr frisch	1	EKH	2	w	1
94	1113/06	KMP/HCM	31.08.2006	nicht mehr frisch	3	EKH	126	mk	?
95	1122/06	KMP/HCM	01.09.2006	frisch	0	EKH	30	mk	5
96	1132/06	FIP FCoV+	05.09.2006	frisch	1	EKH	4	w	1
97	1160/06	FIP FCoV+	13.09.2006	nicht mehr frisch	1	BKH	5	w	1,4

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.1

Nr.	Tgb.-Nr.	Diagnose	Sektionsdatum	Frische	Tage tot	Rasse	Alter/Monate	G	Gewicht in kg
98	1182/06	KMP/HCM	19.09.2006	?	1	EKH	108	mk	7
99	1204/06	KMP/HCM	25.09.2006	nicht mehr frisch	1	EKH	78	wk	3,7
100	1210/06	FIP FCoV+	27.09.2006	gefroren	5	K	10	w	3
101	1240/06	NZ	05.10.2006	frisch	1	EKH	5	wk	2,4
102	1287/06	FIP FCoV+	19.10.2006	relativ frisch	1	BKH	8	m	3,9
103	1313/06	FIP FCoV+	24.10.2006	frisch	4	EKH	2	m	2,2
104	1343/06	FIP FCoV+	31.10.2006	nicht mehr frisch	5	BKH	6	m	1,7
105	1339/06	KMP/DCM	31.10.2006	relativ frisch	2	EKH	36	m	2,7
106	1371/06	FIP FCoV+	07.11.2006	faul	3	EKH	6	w	1,6
107	1383/06	FIP FCoV+	08.11.2006	relativ frisch	2	EKH	4	m	3,2
108	1410/06	HKV/UA	16.11.2006	gefroren	?	EKH	?	mk	6,7
109	1467/06	KMP/RCM	01.12.2006	frisch	1	EKH	108	mk	4,7
110	1483/06	KMP/RCM	06.12.2006	frisch	?	EKH	48	wk	4,5
111	1491/06	FIP FCoV+	07.12.2006	faul	7	EKH	24	w	2
112	1496/06	KMP/RCM	11.12.2006	frisch	1	EKH	36	mk	5,3
113	1511/06	HKV/UA	14.12.2006	?	?	EKH	24	mk	4,5
114	1525/06	FIP FCoV+	18.12.2006	frisch	0	EKH	12	wk	2,4
115	1542/06	HKV/UA	20.12.2006	gefroren	5	EKH	48	wk	3,5
116	1569/06	KMP/DCM	29.12.2006	nicht mehr frisch	7	EKH	156	wk	4,4
117	12/07	KMP/HCM	04.01.2007	frisch	?	EKH	?	mk	6,8
118	14/07	HKV/UA	05.01.2007	nicht mehr frisch	1	EKH	48	mk	3,5
119	27/07	HKV/UA	09.01.2007	nicht mehr frisch	1	MC	96	mk	8
120	33/07	NZ	11.01.2007	nicht mehr frisch	1	EKH	12	m	5,5
121	45/07	KMP/RCM	15.01.2007	nicht mehr frisch	4	EKH	24	wk	3
122	63/07	FIP FCoV+	19.01.2007	frisch	?	HB	4	w	1,2
123	65/07	NZ	19.01.2007	frisch	1	MC	12	w	3,9
124	88/07	FIP FCoV+	25.01.2007	frisch	2	DR	5	w	3,9
125	116/07	FIP FCoV+	31.01.2007	frisch	1	MC	6	m	3,2

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.1

Nr.	Tgb.-Nr.	Diagnose	Sektionsdatum	Frische	Tage tot	Rasse	Alter/Monate	G	Gewicht in kg
126	136/07	T	02.02.2007	relativ frisch	?	EKH	21	w	3,5
127	133/07	T	02.02.2007	gefroren	7	EKH	6	w	2,5
128	162/07	KMP/HCM	09.02.2007	nicht mehr frisch	1	EKH	108	mk	4,5
129	196/07	NZ	21.02.2007	gefroren	6	EKH	18	wk	3,4
130	236/07	HKV/UÄ	27.02.2007	frisch	1	HB	8	mk	3
131	246/07	FIP FCoV+	02.03.2007	relativ frisch	?	NWK	66	w	2,8
132	313/07	FIP FCoV+	19.03.2007	nicht mehr frisch	3	EKH	6	m	1
133	328/07	HKV/UÄ	22.03.2007	nicht mehr frisch	3	EKH	24	wk	2,7
134	333/07	HKV/UÄ	26.03.2007	nicht mehr frisch	4	EKH	?	m	3,9
135	345/07	KMP/DCM	27.03.2007	nicht mehr frisch	3	EKH	108	wk	4
136	363/07	KMP/HCM	30.03.2007	relativ frisch	1	BKH	14	m	4,7
137	379/07	FIP FCoV+	05.04.2007	relativ frisch	?	EKH	?	?	?
138	397/07	T	10.04.2007	faul	1	EKH	72	mk	5,4
139	408/07	T	12.04.2007	faul	1	EKH	?	m	5
140	454/07	KMP/HCM	23.04.2007	?	1	EKH	84	mk	6,8
141	518/07	HKV/UÄ	07.05.2007	nicht mehr frisch	3	MC	168	m	6
142	582/07	FIP FCoV+	15.05.2007	relativ frisch	1	NWK	4	m	1,2
143	598/07	NZ	16.05.2007	gefroren	7	EKH	9	m	3
144	593/07	NZ	16.05.2007	nicht mehr frisch	2	NWK	6	m	2,5
145	642/07	KMP/HCM	22.05.2007	relativ frisch	5	EKH	12	mk	7,5
146	686/07	HKV/UÄ	24.05.2007	frisch	?	EKH	?	mk	4,9
147	695/07	FIP FCoV+	25.05.2007	relativ frisch	?	RB	7	w	1,2
148	815/07	HKV/UÄ	11.06.2007	nicht mehr frisch	?	MC	12	w	3,5
149	839/07	NZ	15.06.2007	nicht mehr frisch	?	BKH	36	mk	5,3
150	944/07	HKV/UÄ	03.07.2007	faul	4	EKH	?	wk	5
151	1207/07	FIP FCoV+	06.07.2007	frisch	0	EKH	4	w	1,4
152	1039/07	FIP FCoV+	26.07.2007	frisch	1	NWK	4	m	1

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.1

Nr.	Tgb.- Nr.	Diagnose	Sektions- datum	Frische	Tage tot	Rasse	Alter/ Monate	G	Gewicht in kg
153	1045/07	HKV/UÄ	27.07.2007	relativ frisch	2	NWK	60	wk	4,4
154	1065/07	T	01.08.2007	relativ frisch	1	EKH	108	wk	3,3
155	1172/07	FIP FCoV+	28.08.2007	frisch	1	Siam	6	m	1,8
156	1173/07	FIP FCoV+	28.08.2007	frisch	1	BKH	36	wk	5,5
157	1216/07	FIP FCoV+	10.09.2007	relativ frisch	2	EKH	6	m	1,5
158	1225/07	T	11.09.2007	relativ frisch	2	EKH	48	m	5,1
159	1377/07	FIP FCoV+	16.10.2007	frisch	1	EKH	4	w	1,3
160	1355/07	HKV/UÄ	24.10.2007	faul	7	HB	24	mk	2
161	1413/07	FIP FCoV+	31.10.2007	frisch	1	BKH	6	m	2,2
162	1453/07	FIP FCoV+	09.11.2007	frisch	0	BKH	53	wk	4
163	1469/07	FIP FCoV+	15.11.2007	relativ frisch	1	EKH	6	m	1,8
164	1637/07	KMP/DCM	28.12.2007	relativ frisch	1	MC	172	mk	5,2
165	57/08	HKV/UÄ	14.01.2008	relativ frisch	4	BKH	6	m	2,2
166	138/08	FIP FCoV+	05.02.2008	relativ frisch	?	EKH	6	w	1,4
167	203/08	FIP FCoV+	15.02.2008	nicht mehr frisch	4	OKH	6	m	0,9
168	248/08	FIP FCoV+	27.02.2008	frisch	0	EKH	42	mk	4
169	267/08	FIP FCoV+	03.03.2008	gefroren	?	EKH	?	mk	4
170	555/08	FIP FCoV+	14.05.2008	relativ frisch	1	EKH	12	w	2

Tabelle 9.1.2: getötet/gestorben; Sektionsbefunde; Ergüsse in Körperhöhlen;

alle Abkürzungen s. Kapitel 11

Nr.	Diagnose	gestorben/getötet	Sektionsbefunde	Erguss
1	FIP FCoV+	?	Anämie, Ikterus, fibrinös-exsudative Pleuritis; Netz, Leber: Granulome	Thorax
2	FIP FCoV+	getötet	Ikterus; Niere, Leber: Granulome	nein
3	T	gestorben	ausgedehnt Blutungen	nein
4	FIP FCoV+	?	fibrinös-exsudative Peritonitis; Niere, Darm Netz Mesenterium, Leber: Granulome	Abdomen
5	T	gestorben	Hämothorax, Hämaskos	Hämothorax, Hämaskos
6	FIP FCoV+	getötet	Ikterus, fibrinös-exsudative Peritonitis; Leber, Milz, Netz, Pankreas: Granulome	Abdomen
7	T	gestorben	submeningeale Blutungen, Lungenödem	nein
8	FIP FCoV+	getötet	fibrinös-exsudative Pleuritis; Leber, Milz, Niere: Granulome	Thorax
9	NZ	gestorben	Lungenödem, gestaute Organe	nein
10	FIP FCoV+	getötet	Gehirn: Granulome, Hydrocephalus internus	nein
11	FIP FCoV+	?	Gehirn: Granulome	nein
12	FIP FCoV+	getötet	Ikterus, fibrinös-exsudative Peritonitis; Niere, Netz, Leber: Granulome	Abdomen
13	FIP FCoV+	?	fibrinös-exsudative Peritonitis u. Pleuritis; Niere, Netz: Granulome	Abdomen/Thorax
14	FIP FCoV+	getötet	Ikterus; Netz, Niere: Granulome	nein
15	FIP FCoV+	?	fibrinös-exsudative Peritonitis; Mes.Inn., Milz, Leber, Darm: Granulome	Abdomen
16	T	gestorben	Genickbruch, Schädelrückenfraktur	nein
17	FIP FCoV+	?	Niere, Gehirn: Granulome	nein
18	FIP FCoV+	?	Niere: Granulome	nein
19	FIP FCoV+	gestorben	fadenziehender Bauchhöhlenerguß, granulomatöse Peritonitis, Netz, Pankreas, Caecallnn.: Granulome	Abdomen
20	NZ	gestorben	Tonsillitis, Laryngitis, Gastroenteritis	nein
21	NZ	gestorben	Lungenödem, gestaute Organe	nein
22	FIP FCoV+	getötet	Leber, Lunge, Milz: gestaut	nein

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.2

Nr.	Diagnose	gestorben/getötet	Sektionsbefunde	Erguss
23	FIP FCoV+	?	Niere, Darm, Mes.Inn.: Granulome	nein
24	FIP FCoV+	getötet	fibrinös-exsudative Peritonitis; Netz: Granulome	Abdomen
25	T	gestorben	Zwerchfellsruptur, Vorfall des rechten Leberlappens, Hämothorax, Hämoperitoneum, multiple Leberrupturen, Sprengung der Unterkiefersymphyse, Lungenblutungen, aufgefaserte Krallen; Niere: herdförmige frische subkapsuläre Blutungen	Hämothorax, Hämaskos
26	FIP FCoV+	getötet	fibrinös-exsudative Peritonitis, PKD	Abdomen
27	HKV/UÄ	gestorben	Thymusinvolution, dunkelroter Herd auf Milz	nein
28	FIP FCoV+	getötet	fibrinös-exsudative Peritonitis	Abdomen
29	FIP FCoV+	gestorben	Ikterus, Anämie; Leber, Milz, Niere, Lunge: Granulome	nein
30	FIP FCoV+	?	fibrinös-exsudative Peritonitis; Nieren: Granulome	Abdomen
31	T	getötet	Beckenfraktur, Phlegmone am Hals	nein
32	FIP FCoV+	?	fibrinös-exsudative Peritonitis	Abdomen
33	FIP FCoV+	getötet	Niere: Granulome	nein
34	FIP FCoV+	getötet	Niere: Granulome	nein
35	NZ	gestorben	Lungenödem, gestaute Organe	nein
36	FIP FCoV+	getötet	Ikterus, fibrinös-exsudative Peritonitis; Darm, Netz: Granulome	Abdomen
37	FIP FCoV+	gestorben	fibrinös-exsudative Peritonitis	Abdomen
38	FIP FCoV+	gestorben	Herz, Leber: Granulome	nein
39	FIP FCoV+	gestorben	Ikterus, Anämie, Zwerchfell, Leber, Milz, Niere, Lunge: Granulome	nein
40	FIP FCoV+	gestorben	Niere, Lunge, Leber: Granulome	nein
41	FIP FCoV+	?	Leber, Niere, Mes.Inn.: Granulome, folliculäre Milzhypertrophie	nein
42	NZ	gestorben	Magen: futterleer, Organe: o.b.B.	nein
43	T	gestorben	Truncus pulmonalis abgerissen, linker Hauptbronchus durchtrennt	nein
44	T	gestorben	Beckenfraktur, Thoraxerguß, Lungenödem	Thorax
45	FIP FCoV+	gestorben	fibrinös-exsudative Pleuritis	Thorax
46	FIP FCoV+	getötet	Niere, Netz: Granulome, exsudative Peritonitis	Abdomen

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.2

Nr.	Diagnose	gestorben/getötet	Sektionsbefunde	Erguss
47	FIP FCoV+	getötet	fibrinös-exsudative Peritonitis und Pleuritis; Leber, Milz, Lunge: Granulome	Abdomen/Thorax
48	NZ	gestorben	follikuläre Milzhypertrophie	nein
49	HKV/UÄ	gestorben	Nase: gerötete Schleimhaut, Lunge: akutes diffuses alveoläres Ödem und Emphysem	nein
50	FIP FCoV+	getötet	Ikterus, fibrinös-exsudative Peritonitis, Nie- re: Granulome	Abdomen
51	NZ	gestorben	?	nein
52	FIP FCoV+	gestorben	Milz: follikuläre Hypertrophie; Nieren, Gehirn: Granulome	nein
53	T	gestorben	Zwerchfellruptur, Beckenfraktur	nein
54	KMP/HCM	gestorben	Linksherzhypertrophie, Subaortenstenose	nein
55	T	gestorben	Zwerchfellruptur, Hämaskos	Hämaskos
56	HKV/UÄ	gestorben	subepicardiale petechiale Blutungen	nein
57	T	gestorben	aufgefaserter Krallen, Hyphaema	nein
58	KMP/RCM	?	moderator bands	nein
59	KMP/DCM	gestorben	Ascites, Thoraxerguß, Perikarderguß, Lun- genödem, Rechtsherzdilatation, Aor- tenthrombose	Abdomen
60	KMP/HCM	getötet	HCM, Aortenthrombose, Lungenödem	nein
61	KMP/HCM	gestorben	Linksherzhypertrophie, Hydrothorax	Thorax
62	T	gestorben	Zwerchfellruptur, Thorax perforiert	nein
63	FIP FCoV+	?	?	nein
64	FIP FCoV+	?	fibrinös-exsudative Peritonitis, Netz: Granu- lome	Abdomen
65	FIP FCoV+	?	fibrinöse Peritonitis	Abdomen
66	FIP FCoV+	?	fibrinös-exsudative Peritonitis; Niere, Me- senterium, Lunge, Netz: Granulome	Abdomen
67	FIP FCoV+	?	fibrinös-exsudative Peritonitis; Mesente- rium, Mes.lnn.: Granulome	Abdomen
68	KMP/HCM	getötet	Hydrothorax, Perikarderguß, Linksherzhyp- ertrophie	Thorax/ Perikard
69	NZ	gestorben	Bandwürmer, follikuläre Hypertrophie der Abwehrorgane	nein
70	FIP FCoV+	getötet	Ikterus; Niere, Gehirn: Granulome	nein
71	T	gestorben	Lungenödem, perirenale u. retroperitoneale Blutungen	nein
72	FIP FCoV+	?	?	?

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.2

Nr.	Diagnose	gestorben/getötet	Sektionsbefunde	Erguss
73	FIP FCoV+	getötet	Niere: Granulome	nein
74	FIP FCoV+	getötet	Herz, Niere, Gehirn: Granulome	nein
75	FIP FCoV+	?	Anämie, Blutaustritt in Darm, Lunge: herdförmig gerötet, KM: gerötet, hgr. fibrinöse Perihepatitis und Perisplenitis	Abdomen
76	KMP/RCM	getötet	Aortenthrombose, linksventrikulärer Hinterwandinfarkt	nein
77	HKV/UÄ	gestorben	Organe gestaut	nein
78	HKV/UÄ	gestorben	Lungenödem, gestaute Organe	nein
79	FIP FCoV+	getötet	Niere, Gehirn: Granulome	nein
80	FIP FCoV+	getötet	fibrinös-exsudative Peritonitis und Pleuritis, Leber, Niere: Granulome	Abdomen/ Thorax
81	NZ	gestorben	Lungenödem, gestaute Organe	nein
82	FIP FCoV+	gestorben	fibrinös-exsudative Peritonitis	Abdomen
83	KMP/HCM	gestorben	akute Stauung u. postmortale Veränderungen	nein
84	NZ	gestorben	Lungenödem, Organe gestaut	nein
85	HKV/UÄ	gestorben	Askaridenbefall	nein
86	KMP/HCM	getötet	Linksherzhypertrophie, Aortenthrombose	nein
87	KMP/HCM	gestorben	Linksherzhypertrophie, gestaute Organe	nein
88	NZ	gestorben	Tonsillen: follikuläre Hyperplasie	nein
89	FIP FCoV+	gestorben	Ascites, fibrinöse Peritonitis	Abdomen
90	HKV/UÄ	gestorben	trächtig, Lungenödem	nein
91	T	getötet	multifokale Rhexisblutungen, Blutung im Zentralkanal des RM	nein
92	KMP/RCM	gestorben	moderator bands	nein
93	FIP FCoV+	getötet	exsudative Peritonitis und Pleuritis; Leber, Mes.Inn., Netz: Granulome	Abdomen/ Thorax
94	KMP/HCM	getötet	Aortenthrombose, Linksherzhypertrophie	nein
95	KMP/HCM	getötet	li Vorhof dilatiert, li Ventrikel hypertroph,	nein
96	FIP FCoV+	getötet	Bronchopneumonie	nein
97	FIP FCoV+	getötet	Niere, Leber, Gehirn, Auge: Granulome	nein
98	KMP/HCM	getötet	re Vorhof dilatiert, re Ventrikel hypertroph, Lungenödem, Aortenthrombose	nein
99	KMP/HCM	getötet	li Vorhof dilatiert, li Ventrikel hypertroph, Thoraxerguß, Perikarderguß	Thorax/ Perikard
100	FIP FCoV+	getötet	fibrinöse Peritonitis	Abdomen

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.2

Nr.	Diagnose	gestorben/getötet	Sektionsbefunde	Erguss
101	NZ	gestorben	vergrößerte Mes.Inn.	nein
102	FIP FCoV+	gestorben	Niere, Leber, Mes.Lnn., Lunge, Herz: Granulome	nein
103	FIP FCoV+	getötet	exsudative Peritonitis,	Abdomen
104	FIP FCoV+	getötet	exsudative Peritonitis, Niere: Granulome	Abdomen
105	KMP/DCM	gestorben	Linksherzdilatation, kleiner Aortenthrombus	nein
106	FIP FCoV+	gestorben	exsudative Peritonitis und Pleuritis; Leber, Niere; Lunge: Granulome	Abdomen
107	FIP FCoV+	getötet	Lunge, Leber, Niere, Gehirn: Granulome	nein
108	HKV/UA	gestorben	Lungenödem	nein
109	KMP/RCM	gestorben	Endokard verdickt, Linksherzhypertrophie	nein
110	KMP/RCM	?	Subaortenstenose, chron. Stauungslunge	nein
111	FIP FCoV+	gestorben	granulomatöse Peritonitis, Milz, Leber, Mes.Inn.: Granulome	nein
112	KMP/RCM	gestorben	moderator bands, Lungenödem	nein
113	HKV/UA	gestorben	Entzündung re vorderer Ballen	nein
114	FIP FCoV+	gestorben	Leber, Niere: Granulome, Ascites	Abdomen
115	HKV/UA	gestorben	Lungenödem, Leber gestaut	nein
116	KMP/DCM	getötet	Herzdilatation, Lungenödem	nein
117	KMP/HCM	gestorben	Linksherzhypertrophie, Lungenödem	nein
118	HKV/UA	gestorben	Lungenödem, Koprostase	nein
119	HKV/UA	gestorben	Lungenödem u.-stauung	nein
120	NZ	gestorben	Lungenödem	nein
121	KMP/RCM	getötet	moderator bands, Hydrothorax, Ascites, Lungenödem	Abdomen/ Thorax
122	FIP FCoV+	getötet	Niere: Granulome	nein
123	NZ	gestorben	Lungenödem u. Stauung	nein
124	FIP FCoV+	getötet	granulomatöse Peritonitis, Niere: Granulome, Thoraxerguß, Ascites	Abdomen/ Thorax
125	FIP FCoV+	getötet	Thoraxerguß, Leber, Niere: Granulome	Thorax
126	T	gestorben	Bauchbruch, Hämothorax, Beckenfraktur	Hämothorax, Hämaskos
127	T	getötet	multiple Frakturen, Schwanzabriß	nein
128	KMP/HCM	gestorben	Linksherzhypertrophie, Lungenödem	nein
129	NZ	gestorben	Lungenödem, Abszeß-OP-Naht	nein
130	HKV/UA	gestorben	Lungenödem, gestaute Organe	nein

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.2

Nr.	Diagnose	gestorben/getötet	Sektionsbefunde	Erguss
131	FIP FCoV+	?	Leber hell, brüchig; exsudative Peritonitis, Granulome in Niere	Abdomen
132	FIP FCoV+	getötet	Niere: Granulome	nein
133	HKV/UÄ	gestorben	Magen: wenig Inhalt, OP-Stelle o.b.B.	nein
134	HKV/UÄ	gestorben	Koprostase	nein
135	KMP/DCM	getötet	Thoraxerguß, Ascites	Abdomen/Thorax
136	KMP/HCM	gestorben	Lungenödem	nein
137	FIP FCoV+	?	fibrinöse Peritonitis; Niere: Granulome	Abdomen
138	T	gestorben	Hämothorax, Leber hell u. brüchig	Hämothorax
139	T	gestorben	Rippenserienfrakturen, Leber: Kapselrupturen, Lungenparenchymblutungen	nein
140	KMP/HCM	gestorben	Linksherzhypertrophie	nein
141	HKV/UÄ	gestorben	Leber ggr. vergrößert, Koprostase, Zahnstein	nein
142	FIP FCoV+	gestorben	fibrinös-exsudative Peritonitis; Leber, Mes.Inn.: Granulome	Abdomen
143	NZ	gestorben	Lungenödem, Organe gestaut	nein
144	NZ	gestorben	Lungenödem, Lymphadenitis simplex der Mes.Inn.	nein
145	KMP/HCM	gestorben	Linksherzhypertrophie, Lungenödem	nein
146	HKV/UÄ	gestorben	gestaute Organe, Lungenödem	nein
147	FIP FCoV+	getötet	Mes.Inn.: Granulome	nein
148	HKV/UÄ	gestorben	Lunge: Randlemysem, Lymphadenitis simplex d. Mes.Inn., Perikarderguss	nein
149	NZ	gestorben	Urolithiasis	nein
150	HKV/UÄ	gestorben	Hydrothorax, Kompressionsatelektase	Thorax
151	FIP FCoV+	gestorben	fibrinös-exsudative Peritonitis, Nieren: Granulome	Abdomen
152	FIP FCoV+	getötet	fibrinös-exsudative Peritonitis; Netz, Niere, Leber: Granulome	Abdomen
153	HKV/UÄ	gestorben	?	nein
154	T	gestorben	Hämaskos, Leberruptur	Hämaskos
155	FIP FCoV+	getötet	Ikterus, granulomatöse Peritonitis, Nieren: Granulome	nein
156	FIP FCoV+	getötet	Ikterus, fibrinös-exsudative und granulomatöse Peritonitis	Abdomen
157	FIP FCoV+	getötet	Niere, Leber, Gehirn: Granulome	nein
158	T	gestorben	Bauchdecke rupturiert, subkutane Blutungen, Leber: Kapselrupturen	nein

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.2

Nr.	Diagnose	gestorben/getötet	Sektionsbefunde	Erguss
159	FIP FCoV+	gestorben	präkardiales Mittelfell, Mesenterium, Caecum: Granulome	nein
160	HKV/UÄ	getötet	hgr. vergrößerte Mandibular- und Mes.Inn., hgr. akutes diffuses alveoläres Lungenödem, Milz ggr. geschwollen	nein
161	FIP FCoV+	getötet	Lunge: hgr. akutes alveoläres Ödem, Milz: ge- staut, Leber, Niere, Mes.Inn.: Granulome	nein
162	FIP FCoV+	getötet	ggr. Anämie, hgr. fibrinöse Peritonitis und Pleu- ritis, Petechien in der Blase	Abdomen/ Thorax
163	FIP FCoV+	getötet	Ikterus, Peritoneum: hgr. fibrinös-exsudative Peritonitis, Koprostase, Lunge: akutes alveolä- res Ödem	Abdomen
164	KMP/DCM	getötet	dilatative Kardiomyopathie, Leber gestaut, Kompressionsatelektase	Thorax
165	HKV/UÄ	gestorben	Anämie, Magen futterleer, Mesenteriallnn. ver- größert, Follikelhyperplasie am Kehlkopf, Milz: follikuläre Hyperplasie,	nein
166	FIP FCoV+	getötet	fibrinös-exsudative Peritonitis, Thoraxerguß mit Blutbeimengungen, hgr. Lungenödem, granuloma- töse Serositis der Darmserosa	Abdomen/ Thorax
167	FIP FCoV+	getötet	Magen futterleer	nein
168	FIP FCoV+	getötet	fibrinös-exsudative Peritonitis, Perihepatitis	nein
169	FIP FCoV+	/	fibrinös-exsudative Peritonitis; Darm, Milz, Netz: Granulome, Lungenödem und Emphysem	Abdomen
170	FIP FCoV+	getötet	fibrinös-exsudative Peritonitis, Darm, Leber, Niere: Granulome; hgr. akutes diffuses Lungen- ödem	Abdomen

Tabelle 9.1.3: Grad der Ausprägung von Stauung, Verfettung und entzündlichen Veränderungen; Stauung nb: nicht beurteilbar aufgrund von Hämolyse; Perihepatitis nb: keine Organränder in der Probe vorhanden; alle Abkürzungen in Kapitel 11

Nr.	Diagnose	Stauung	hepatozelluläre Verfettung	Itozellverfettung	Granulome	Vaskulitis	Exozytose	periportale Infiltrate	Perihepatitis
1	FIP FCoV+*	1	1	0	1	1	0	1	2
2	FIP FCoV+	5	4	0	2	3	3	0	0
3	T	5	0	0	0	0	0	0	0
4	FIP FCoV+	3	0	0	2	3	3	0	0
5	T	3	0	0	0	0	0	2	0
6	FIP FCoV+	2	0	0	3	0	0	0	1
7	T	4	0	0	0	0	0	1	0
8	FIP FCoV+	3	1	0	1	2	2	0	0
9	NZ	4	2	0	0	0	0	1	0
10	FIP FCoV+	5	1	0	0	1	1	1	nb
11	FIP FCoV+	2	3	3	0	0	0	1	0
12	FIP FCoV+	2	2	0	2	2	2	1	2
13	FIP FCoV+	3	2	0	1	0	1	0	3
14	FIP FCoV+	3	0	0	0	2	2	0	0
15	FIP FCoV+	0	0	0	2	3	3	0	2
16	T	1	0	0	0	0	0	1	0
17	FIP FCoV+	2	0	0	0	0	0	0	0
18	FIP FCoV+	4	3	0	0	0	1	1	0
19	FIP FCoV+	3	0	2	2	1	2	0	2
20	NZ	2	4	4	0	0	0	1	0
21	NZ	4	1	3	0	0	0	1	0
22	FIP FCoV+	3	1	0	0	0	0	1	0
23	FIP FCoV+	3	0	0	0	1	2	0	1
24	FIP FCoV+	nb	0	0	0	0	0	0	0
25	T	1	0	0	0	0	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.3

Nr.	Diagnose	Stauung	hepatozelluläre Verfettung	Itozellverfettung	Granulome	Vaskulitis	Exozytose	periportale Infiltrate	Perihepatitis
26	FIP FCoV+	3	0	0	0	0	0	0	1
27	HKV/UA	2	0	0	0	0	0	0	0
28	FIP FCoV+	2	2	0	0	0	0	1	2
29	FIP FCoV+	3	1	0	3	2	2	0	0
30	FIP FCoV+	3	4	0	2	2	2	1	1
31	T	4	2	0	0	0	0	3	0
32	FIP FCoV+	0	1	5	2	1	1	0	3
33	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0
34	FIP FCoV+	3	1	0	0	0	1	0	0
35	NZ	5	2	0	0	0	0	0	0
36	FIP FCoV+	4	0	0	0	0	0	1	0
37	FIP FCoV+	5	0	0	0	1	1	1	0
38	FIP FCoV+	3	0	0	0	0	0	1	0
39	FIP FCoV+	5	3	0	2	2	3	1	2
40	FIP FCoV+	1	2	0	2	2	2	1	2
41	FIP FCoV+	5	0	2	3	3	2	0	0
42	NZ	5	3	0	0	0	0	0	0
43	T	0	1	4	0	0	0	1	0
44	T	0	3	0	0	0	0	0	0
45	FIP FCoV+	3	2	0	0	2	3	0	0
46	FIP FCoV+	nb	0	0	0	0	0	0	0
47	FIP FCoV+	4	0	4	3	3	3	0	0
48	NZ	4	5	0	0	0	0	0	0
49	HKV/UA	4	5	4	0	0	0	1	0
50	FIP FCoV+	0	0	0	1	2	1	0	2
51	NZ	3	4	0	0	0	0	1	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.3

Nr.	Diagnose	Stauung	hepatocelluläre Verfettung	Itozellverfettung	Granulome	Vaskulitis	Exozytose	periportale Infiltrate	Perihepatitis
52	FIP FCoV+	2	3	0	0	1	0	1	0
53	T	3	1	0	0	0	0	0	0
54	KMP/ HCM	2	2	2	0	0	0	2	0
55	T	2	0	1	0	0	0	0	0
56	HKV/UA	5	0	3	0	0	0	0	0
57	T	4	4	4	0	0	0	1	0
58	KMP/ RCM	4	0	0	0	0	0	1	0
59	KMP/ DCM	5	3	0	0	0	0	1	0
60	KMP/ HCM	4	0	5	0	0	0	1	0
61	KMP/ HCM	3	1	4	0	0	0	1	0
62	T	2	0	1	0	0	0	2	0
63	FIP FCoV+	4	0	0	2	0	0	0	3
64	FIP FCoV+	nb	0	0	0	0	0	0	2
65	FIP FCoV+	4	0	0	0	0	0	0	1
66	FIP FCoV+	0	2	0	3	2	2	1	1
67	FIP FCoV+	5	0	0	0	1	1	0	2
68	KMP/ HCM	5	3	3	0	0	0	1	0
69	NZ	5	3	0	0	0	0	0	0
70	FIP FCoV+	3	3	0	0	0	0	1	0
71	T	0	0	1	0	0	0	1	0
72	FIP FCoV+	2	1	1	0	0	0	1	0
73	FIP FCoV+	3	1	0	0	0	2	0	1
74	FIP FCoV+	3	1	0	0	0	0	0	0
75	FIP FCoV+	4	1	0	0	2	2	0	2
76	KMP/ RCM	2	0	3	0	0	0	1	0
77	HKV/UA	3	2	0	0	0	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.3

Nr.	Diagnose	Stauung	hepatozelluläre Verfettung	Itozellverfettung	Granulome	Vaskulitis	Exozytose	peripor-tale Infiltrate	Peri-hepatitis
78	HKV/UA	5	0	0	0	0	0	0	0
79	FIP FCoV+	4	0	0	0	0	1	1	0
80	FIP FCoV+	5	2	0	3	2	1	0	0
81	NZ	2	3	0	0	0	0	0	0
82	FIP FCoV+	1	1	0	1	0	0	0	2
83	KMP/ HCM	4	4	0	0	0	0	0	0
84	NZ	5	2	0	0	0	0	0	0
85	HKV/UA	1	1	0	0	0	0	0	0
86	KMP/ HCM	3	0	3	0	0	0	3	0
87	KMP/ HCM	3	3	0	0	0	0	1	0
88	NZ	4	3	0	0	0	0	0	0
89	FIP FCoV+	5	0	0	2	0	1	0	3
90	HKV/UA	nb	0	0	0	0	0	0	0
91	T	0	0	2	0	0	0	1	0
92	KMP/ RCM	4	2	2	0	0	0	1	0
93	FIP FCoV+	2	3	0	3	0	0	0	2
94	KMP/ HCM	2	4	5	0	0	0	1	0
95	KMP/ HCM	3	2	2	0	0	0	1	0
96	FIP FCoV+	3	0	0	0	0	0	0	0
97	FIP FCoV+	4	1	0	0	2	2	1	0
98	KMP/ HCM	1	2	2	0	0	0	1	0
99	KMP/ HCM	5	2	5	0	0	0	0	0
100	FIP FCoV+	4	0	0	0	0	0	0	1
101	NZ	3	2	0	0	0	0	0	0
102	FIP FCoV+	4	1	0	1	1	1	0	0
103	FIP FCoV+	nb	0	0	2	0	0	0	2

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.3

Nr.	Diagnose	Stauung	hepatozelluläre Verfettung	Itozellverfettung	Granulome	Vaskulitis	Exozytose	peripor-tale Infiltrate	Peri-hepatitis
104	FIP FCoV+	4	0	0	0	0	0	2	0
105	KMP/ DCM	0	2	0	0	0	0	1	0
106	FIP FCoV+	4	0	0	1	2	2	0	2
107	FIP FCoV+	2	2	0	3	3	3	0	2
108	HKV/UA	2	0	3	0	0	0	1	0
109	KMP/ RCM	5	0	5	0	0	0	1	0
110	KMP/ RCM	4	3	4	0	0	0	2	0
111	FIP FCoV+	3	0	0	2	2	2	1	3
112	KMP/ RCM	5	1	1	0	0	0	1	0
113	HKV/UA	4	2	0	0	0	0	1	0
114	FIP FCoV+	3	2	0	3	3	0	0	2
115	HKV/UA	5	3	0	0	0	0	0	0
116	KMP/ DCM	3	1	4	0	0	0	1	0
117	KMP/ HCM	3	1	3	0	0	0	1	0
118	HKV/UA	4	3	0	0	0	0	0	0
119	HKV/UA	5	5	5	0	0	0	0	0
120	NZ	2	2	0	0	0	0	1	0
121	KMP/ RCM	3	1	1	0	0	0	1	0
122	FIP FCoV+	3	1	0	0	0	2	1	0
123	NZ	5	2	0	0	0	0	1	0
124	FIP FCoV+	3	1	0	1	3	3	0	0
125	FIP FCoV+	2	1	0	0	0	0	1	0
126	T	1	1	0	0	0	0	1	0
127	T	0	0	0	0	0	0	0	0
128	KMP/ HCM	5	3	3	0	0	0	1	0
129	NZ	3	2	0	0	0	0	0	0
130	HKV/UA	4	3	0	0	0	0	0	0
131	FIP FCoV+	nb	1	0	0	0	0	1	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.3

Nr.	Diagnose	Stauung	hepatozelluläre Verfettung	Itozellverfettung	Granulome	Vaskulitis	Exozytose	periportale Infiltrate	Perihepatitis
132	FIP FCoV+	3	0	0	0	0	0	0	0
133	HKV/UA	5	3	0	0	0	0	0	0
134	HKV/UA	3	0	1	0	0	0	1	0
135	KMP/ DCM	5	3	3	0	0	0	1	0
136	KMP/ HCM	5	3	3	0	0	0	0	0
137	FIP FCoV+	nb	0	4	3	2	2	0	3
138	T	0	1	3	0	0	0	1	0
139	T	3	0	3	0	0	0	2	0
140	KMP/ HCM	4	4	4	0	0	0	0	0
141	HKV/UA	4	4	4	0	0	0	1	0
142	FIP FCoV+	2	1	0	0	0	0	0	2
143	NZ	5	1	0	0	0	0	0	0
144	NZ	4	3	1	0	0	0	1	0
145	KMP/ HCM	4	2	0	0	0	0	1	0
146	HKV/UA	3	2	2	0	0	0	1	0
147	FIP FCoV+	1	0	0	0	1	1	0	0
148	HKV/UA	4	2	0	0	0	0	1	0
149	NZ	5	3	3	0	0	0	2	0
150	HKV/UA	1	0	1	0	0	0	1	0
151	FIP FCoV+	0	0	0	1	1	2	0	2
152	FIP FCoV+	3	1	0	1	0	0	1	3
153	HKV/UA	3	0	1	0	0	0	2	0
154	T	2	1	4	0	0	0	3	0
155	FIP FCoV+	2	2	0	0	2	2	1	2
156	FIP FCoV+	2	0	0	2	0	1	1	1
157	FIP FCoV+	2	1	0	2	2	2	1	0
158	T	2	5	2	0	0	0	0	0
159	FIP FCoV+	4	0	0	2	2	2	0	0
160	HKV/UA	4	0	0	0	0	0	1	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.3

Nr.	Diagnose	Stauung	hepatozelluläre Verfettung	Itozellverfettung	Granulome	Vaskulitis	Exozytose	periportale Infiltrate	Perihepatitis
161	FIP FCoV+	4	1	0	0	1	0	0	0
162	FIP FCoV+	3	2	0	2	2	2	0	2
163	FIP FCoV+	3	1	0	3	2	0	1	0
164	KMP/ DCM	4	3	3	0	0	0	1	0
165	HKV/UÄ	3	2	0	0	0	0	1	0
166	FIP FCoV+	1	0	0	2	1	1	0	3
167	FIP FCoV+	3	0	0	0	0	0	0	0
168	FIP FCoV+	2	2	0	1	0	1	2	2
169	FIP FCoV+	nb	2	2	1	0	0	0	2
170	FIP FCoV+	0	2	0	2	3	3	0	1

Tabelle 9.1.4: morphologische Aktivierung der Mesothelzellen der Serosa und der Endothelzellen in Portalvenen, Portalarterien und Zentralvenen; nb: nicht beurteilbar, da Endothel bzw. Serosa nicht mehr vorhanden oder Serosa aufgrund einer bestehenden Perihepatitis nicht zu beurteilen (Perihepatitis)

Nr.	Diagnose	morphologische Aktivierung Serosa	morphologische Aktivierung Endothel Portalvenen	morphologische Aktivierung Endothel Portalarterien	morphologische Aktivierung Endothel Zentralvenen
1	FIP FCoV+*	nb	0	0	0
2	FIP FCoV+	nb	1	0	0
3	T	0	0	0	0
4	FIP FCoV+	0	1	0	0
5	T	0	0	0	0
6	FIP FCoV+	nb	1	1	1
7	T	0	0	0	0
8	FIP FCoV+	1	1	0	0
9	NZ	nb	0	0	0
10	FIP FCoV+	nb	0	0	0
11	FIP FCoV+	0	0	0	0
12	FIP FCoV+	nb	1	0	0
13	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	0	0	0
14	FIP FCoV+	nb	nb	nb	nb
15	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	1	0	0
16	T	0	0	0	0
17	FIP FCoV+	1	0	0	0
18	FIP FCoV+	1	1	0	1
19	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	0	0	0
20	NZ	0	0	0	0
21	NZ	nb	0	0	0
22	FIP FCoV+	nb	0	0	0
23	FIP FCoV+	1	1	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.4

Nr.	Diagnose	morphologische Aktivierung Serosa	morphologische Aktivierung Endothel Portalvenen	morphologische Aktivierung Endothel Portalarterien	morphologische Aktivierung Endothel Zentralvenen
24	FIP FCoV+	1	0	0	0
25	T	nb	0	0	0
26	FIP FCoV+	1	0	0	0
27	HKV/UÄ	0	0	0	0
28	FIP FCoV+	1	0	0	0
29	FIP FCoV+	1	0	0	0
30	FIP FCoV+	1	0	0	0
31	T	0	0	0	0
32	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	0	0	0
33	FIP FCoV+	0	0	0	0
34	FIP FCoV+	1	1	0	0
35	NZ	0	0	0	0
36	FIP FCoV+	1	1	0	0
37	FIP FCoV+	0	1	0	0
38	FIP FCoV+	0	0	0	0
39	FIP FCoV+	1	1	0	1
40	FIP FCoV+	0	0	0	0
41	FIP FCoV+	1	1	0	0
42	NZ	0	0	0	0
43	T	0	0	0	0
44	T	0	0	0	0
45	FIP FCoV+	1	0	0	0
46	FIP FCoV+	0	0	0	0
47	FIP FCoV+	nb	nb	nb	nb
48	NZ	0	nb	nb	nb
49	HKV/UÄ	0	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.4

Nr.	Diagnose	morphologische Aktivierung Serosa	morphologische Aktivierung Endothel Portalvenen	morphologische Aktivierung Endothel Portalarterien	morphologische Aktivierung Endothel Zentralvenen
50	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	1	0	0
51	NZ	0	nb	nb	nb
52	FIP FCoV+	0	1	0	0
53	T	0	0	0	0
54	KMP/ HCM	1	0	0	0
55	T	0	0	0	0
56	HKV/UÄ	0	0	0	0
57	T	nb	0	0	0
58	KMP/ RCM	1	1	0	0
59	KMP/ DCM	1	1	0	0
60	KMP/ HCM	1	0	0	0
61	KMP/ HCM	0	0	0	0
62	T	0	0	0	0
63	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	0	0	0
64	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	0	0	0
65	FIP FCoV+	1	0	0	0
66	FIP FCoV+	1	1	0	0
67	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	0	0	0
68	KMP/ HCM	1	1	0	0
69	NZ	nb	0	0	0
70	FIP FCoV+	1	0	0	0
71	T	0	0	0	0
72	FIP FCoV+	0	0	0	0
73	FIP FCoV+	1	0	0	0
74	FIP FCoV+	1	0	0	0
75	FIP FCoV+	1	1	0	1

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.4

Nr.	Diagnose	morphologische Aktivierung Serosa	morphologische Aktivierung Endothel Portalvenen	morphologische Aktivierung Endothel Portalarterien	morphologische Aktivierung Endothel Zentralvenen
76	KMP/RCM	0	0	0	0
77	HKV/UA	0	0	0	0
78	HKV/UA	0	0	0	0
79	FIP FCoV+	nb	0	0	0
80	FIP FCoV+	1	1	0	1
81	NZ	0	0	0	0
82	FIP FCoV+	1	0	0	0
83	KMP/ HCM	nb	0	0	0
84	NZ	0	0	0	0
85	HKV/UA	0	0	0	0
86	KMP/ HCM	0	0	0	0
87	KMP/ HCM	nb	nb	nb	nb
88	NZ	1	0	0	0
89	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	0	0	0
90	HKV/UA	nb	nb	nb	nb
91	T	0	0	0	0
92	KMP/ RCM	0	nb	nb	nb
93	FIP FCoV+	1	1	0	0
94	KMP/ HCM	nb	nb	nb	nb
95	KMP/ HCM	1	0	0	0
96	FIP FCoV+	1	0	0	0
97	FIP FCoV+	0	nb	nb	nb
98	KMP/ HCM	0	0	0	0
99	KMP/ HCM	nb	0	0	0
100	FIP FCoV+	1	0	0	0
101	NZ	nb	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.4

Nr.	Diagnose	morphologische Aktivierung Serosa	morphologische Aktivierung Endothel Portalvenen	morphologische Aktivierung Endothel Portalarterien	morphologische Aktivierung Endothel Zentralvenen
102	FIP FCoV+	0	0	0	0
103	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	nb	nb	nb
104	FIP FCoV+	1	0	0	0
105	KMP/ DCM	nb	0	0	0
106	FIP FCoV+	nb	1	0	0
107	FIP FCoV+	1	1	0	0
108	HKV/UÄ	0	0	0	0
109	KMP/ RCM	0	0	0	0
110	KMP/ RCM	0	0	0	0
111	FIP FCoV+	1	1	0	0
112	KMP/ RCM	0	0	0	0
113	HKV/UÄ	0	0	0	0
114	FIP FCoV+	1	1	0	1
115	HKV/UÄ	0	0	0	0
116	KMP/ DCM	1	0	0	0
117	KMP/ HCM	0	0	0	0
118	HKV/UÄ	0	0	0	0
119	HKV/UÄ	0	0	0	0
120	NZ	0	0	0	0
121	KMP/ RCM	0	0	0	0
122	FIP FCoV+	0	0	0	0
123	NZ	0	0	0	0
124	FIP FCoV+	1	1	0	0
125	FIP FCoV+	0	0	0	0
126	T	0	0	0	0
127	T	0	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.4

Nr.	Diagnose	morphologische Aktivierung Serosa	morphologische Aktivierung Endothel Portalvenen	morphologische Aktivierung Endothel Portalarterien	morphologische Aktivierung Endothel Zentralvenen
128	KMP/ HCM	0	0	0	0
129	NZ	0	0	0	0
130	HKV/UA	0	0	0	0
131	FIP FCoV+	nb	nb	nb	nb
132	FIP FCoV+	0	0	0	0
133	HKV/UA	1	0	0	0
134	HKV/UA	0	0	0	0
135	KMP/ DCM	1	0	0	0
136	KMP/ HCM	0	0	0	0
137	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	nb	nb	nb
138	T	weg	0	0	0
139	T	0	0	0	0
140	KMP/ HCM	0	0	0	0
141	HKV/UA	0	0	0	0
142	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	0	0	0
143	NZ	0	0	0	0
144	NZ	0	0	0	0
145	KMP/ HCM	0	0	0	0
146	HKV/UA	0	0	0	0
147	FIP FCoV+	nb	0	0	0
148	HKV/UA	0	0	0	0
149	NZ	0	0	0	0
150	HKV/UA	nb	0	0	0
151	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	0	0	0
152	FIP FCoV+	1	0	0	0
153	HKV/UA	0	0	0	0
154	T	0	1	0	0
155	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	1	0	0
156	FIP FCoV+	1	1	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.4

Nr.	Diagnose	morphologische Aktivierung Serosa	morphologische Aktivierung Endothel Portalvenen	morphologische Aktivierung Endothel Portalarterien	morphologische Aktivierung Endothel Zentralvenen
157	FIP FCoV+	1	1	0	0
158	T	0	0	0	0
159	FIP FCoV+	0	0	0	0
160	HKV/UÄ	0	0	0	0
161	FIP FCoV+	0	1	0	0
162	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	1	0	0
163	FIP FCoV+	1	1	0	0
164	KMP/ DCM	1	0	0	0
165	HKV/UÄ	0	0	0	0
166	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	1	0	0
167	FIP FCoV+	0	0	0	0
168	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	1	0	1
169	FIP FCoV+	nb (Perihepatitis)	0	0	0
170	FIP FCoV+	1	1	0	0

Tabelle 9.1.5: Immunhistologischer Nachweis von TNF: Färbeintensitäten in ortsständigen

Leberzellen; nb: nicht beurteilbar, Serosa oder Endothel nicht vorhanden, bei Serosa z.T.

aufgrund des Bestehens einer Perihepatitis (s. Tabelle 9.1.4)

Nr.	Diagnose	Hepato- zyten	Gallen- gangs- epithel	glatte Gefäßwand- muskulatur	Serosa	Endothel Portal- venen	Endothel Portal- arterien	Endothel Zentral- venen
1	FIP FCoV+*	2	1	1	nb	0	0	0
2	FIP FCoV+	2	2	2	nb	0	0	0
3	T	1	1	1	0	0	0	0
4	FIP FCoV+	2	1	1	2	1	0	0
5	T	2	1	1	0	0	0	0
6	FIP FCoV+	2	1	2	nb	0	0	0
7	T	2	1	1	0	0	0	0
8	FIP FCoV+	2	2	2	3	0	0	0
9	NZ	1	3	1	nb	0	0	0
10	FIP FCoV+	2	1	1	nb	2	0	0
11	FIP FCoV+	1	1	0	0	0	0	0
12	FIP FCoV+	2	1	1	nb	0	0	0
13	FIP FCoV+	1	2	0	nb	0	0	0
14	FIP FCoV+	2	1	1	nb	nb	nb	nb
15	FIP FCoV+	1	1	2	nb	0	0	0
16	T	2	3	0	0	1	1	0
17	FIP FCoV+	2	2	2	3	0	0	0
18	FIP FCoV+	2	2	2	1	0	0	0
19	FIP FCoV+	2	1	2	nb	0	0	0
20	NZ	1	1	1	0	0	0	0
21	NZ	3	2	3	nb	2	0	0
22	FIP FCoV+	2	1	0	nb	0	0	0
23	FIP FCoV+	2	2	2	2	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.5

Nr.	Diagnose	Hepato- zyten	Gallen- gangs- epithel	glatte Gefäßwand- muskulatur	Serosa	Endothel Portal- venen	Endothel Portal- arterien	Endothel Zentral- venen
24	FIP FCoV+	2	1	1	2	0	0	0
25	T	1	1	1	nb	0	0	0
26	FIP FCoV+	2	2	2	3	0	0	0
27	HKV/UA	3	3	3	0	2	0	0
28	FIP FCoV+	2	2	2	1	0	0	0
29	FIP FCoV+	2	2	2	3	0	0	0
30	FIP FCoV+	2	1	3	2	0	0	0
31	T	2	2	3	0	3	0	0
32	FIP FCoV+	3	1	1	nb	0	0	0
33	FIP FCoV+	2	3	2	0	0	0	0
34	FIP FCoV+	3	3	3	2	2	0	0
35	NZ	2	2	2	0	2	0	0
36	FIP FCoV+	2	2	2	2	0	0	0
37	FIP FCoV+	3	2	3	0	2	0	2
38	FIP FCoV+	3	3	3	0	0	0	0
39	FIP FCoV+	3	3	3	3	2	0	0
40	FIP FCoV+	2	2	2	0	1	1	0
41	FIP FCoV+	2	2	3	2	0	0	0
42	NZ	2	2	2	0	0	0	0
43	T	2	3	1	0	0	0	0
44	T	3	3	3	2	2	0	2
45	FIP FCoV+	2	3	3	3	0	0	0
46	FIP FCoV+	2	3	3	0	0	0	0
47	FIP FCoV+	2	2	3	nb	nb	nb	nb
48	NZ	2	3	3	0	nb	nb	nb
49	HKV/UA	2	2	2	0	0	0	0
50	FIP FCoV+	3	3	3	nb	1	0	1
51	NZ	2	3	3	0	nb	nb	nb
52	FIP FCoV+	3	3	3	3	3	0	3

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.5

Nr.	Diagnose	Hepato- zyten	Gallen- gangs- epithel	glatte Gefäßwand- muskulatur	Serosa	Endothel Portal- venen	Endothel Portal- arterien	Endothel Zentral- venen
53	T	2	3	2	0	2	0	0
54	KMP/ HCM	2	3	2	3	0	0	0
55	T	2	3	2	0	0	0	0
56	HKV/UA	2	1	1	0	2	2	0
57	T	1	2	2	nb	0	0	0
58	KMP/ RCM	2	3	3	3	0	0	0
59	KMP/ DCM	2	3	1	2	1	2	1
60	KMP/ HCM	3	2	2	3	0	0	0
61	KMP/ HCM	1	2	3	2	0	0	0
62	T	3	3	3	0	0	0	0
63	FIP FCoV+	3	3	3	nb	0	0	0
64	FIP FCoV+	2	2	1	nb	0	0	0
65	FIP FCoV+	2	3	2	3	0	0	0
66	FIP FCoV+	3	3	3	3	2	0	0
67	FIP FCoV+	2	1	1	nb	0	0	0
68	KMP/ HCM	2	2	1	3	0	0	0
69	NZ	1	2	2	nb	0	0	0
70	FIP FCoV+	2	2	2	0	0	0	0
71	T	2	2	2	0	1	0	0
72	FIP FCoV+	2	1	2	1	0	0	0
73	FIP FCoV+	3	2	2	3	2	0	2
74	FIP FCoV+	2	2	2	3	0	0	0
75	FIP FCoV+	2	2	2	3	1	0	0
76	KMP/ RCM	1	1	1	0	0	0	0
77	HKV/UA	1	1	1	0	0	0	0
78	HKV/UA	2	2	2	0	0	2	0
79	FIP FCoV+	2	2	1	nb	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.5

Nr.	Diagnose	Hepato- zyten	Gallen- gangs- epithel	glatte Gefäßwand- muskulatur	Serosa	Endothel Portal- venen	Endothel Portal- arterien	Endothel Zentral- venen
80	FIP FCoV+	3	3	3	3	2	0	0
81	NZ	1	1	1	0	0	0	0
82	FIP FCoV+	2	2	2	3	0	0	0
83	KMP/ HCM	1	1	1	nb	0	0	0
84	NZ	1	1	2	0	0	0	0
85	HKV/UÄ	2	2	2	0	0	2	0
86	KMP/ HCM	2	2	2	0	0	0	0
87	KMP/ HCM	2	3	3	nb	nb	nb	nb
88	NZ	2	1	2	2	0	0	0
89	FIP FCoV+	3	3	3	nb	0	0	0
90	HKV/UÄ	2	2	2	nb	nb	nb	nb
91	T	2	2	2	0	2	0	0
92	KMP/ RCM	2	2	2	0	nb	nb	nb
93	FIP FCoV+	2	2	2	2	0	0	0
94	KMP/ HCM	3	3	3	nb	nb	nb	nb
95	KMP/ HCM	2	1	1	2	0	0	0
96	FIP FCoV+	2	2	2	2	0	0	0
97	FIP FCoV+	2	1	2	0	nb	nb	nb
98	KMP/ HCM	3	3	3	3	0	0	0
99	KMP/ HCM	2	2	2	nb	0	0	0
100	FIP FCoV+	2	1	1	3	0	0	0
101	NZ	3	1	3	nb	0	0	0
102	FIP FCoV+	3	2	3	0	0	0	0
103	FIP FCoV+	3	3	2	nb	nb	nb	nb
104	FIP FCoV+	2	2	3	2	0	0	0
105	KMP/ DCM	3	2	2	nb	2	2	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.5

Nr.	Diagnose	Hepato- zyten	Gallen- gangs- epithel	glatte Gefäßwand- muskulatur	Serosa	Endothel Portal- venen	Endothel Portal- arterien	Endothel Zentral- venen
106	FIP FCoV+	1	1	1	nb	0	0	0
107	FIP FCoV+	3	2	2	3	0	0	0
108	HKV/UA	1	2	1	0	0	0	0
109	KMP/ RCM	1	2	0	0	0	0	0
110	KMP/ RCM	1	2	1	0	0	0	0
111	FIP FCoV+	3	2	2	3	0	0	0
112	KMP/ RCM	2	1	2	0	0	0	0
113	HKV/UA	2	2	2	0	2	2	0
114	FIP FCoV+	2	1	1	2	0	0	0
115	HKV/UA	0	1	0	0	0	0	0
116	KMP/ DCM	1	3	1	2	0	0	0
117	KMP/ HCM	2	1	1	0	0	0	0
118	HKV/UA	3	1	0	0	2	0	0
119	HKV/UA	3	2	2	0	0	0	0
120	NZ	1	1	1	0	0	0	0
121	KMP/ RCM	2	2	2	0	0	0	0
122	FIP FCoV+	2	2	1	0	0	0	0
123	NZ	2	2	3	0	0	0	0
124	FIP FCoV+	1	1	1	2	0	0	0
125	FIP FCoV+	2	2	2	0	0	0	0
126	T	2	1	1	0	0	0	0
127	T	1	2	0	0	0	0	0
128	KMP/ HCM	2	1	1	2	0	0	0
129	NZ	1	2	0	0	0	0	0
130	HKV/UA	1	1	2	0	1	0	0
131	FIP FCoV+	2	2	2	nb	nb	nb	nb
132	FIP FCoV+	2	3	0	0	0	0	0
133	HKV/UA	2	2	2	2	1	2	0
134	HKV/UA	2	1	1	0	1	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.5

Nr.	Diagnose	Hepato- zyten	Gallen- gangs- epithel	glatte Gefäßwand- muskulatur	Serosa	Endothel Portal- venen	Endothel Portal- arterien	Endothel Zentral- venen
135	KMP/ DCM	2	2	2	2	0	0	0
136	KMP/ HCM	2	1	0	0	1	0	0
137	FIP FCoV+	2	1	0	nb	nb	nb	nb
138	T	1	1	1	nb	0	0	0
139	T	1	2	1	0	1	0	0
140	KMP/ HCM	1	1	1	0	0	0	0
141	HKV/UA	2	2	1	0	0	0	0
142	FIP FCoV+	2	2	2	nb	0	0	0
143	NZ	1	1	0	0	0	0	0
144	NZ	1	1	1	0	1	0	0
145	KMP/ HCM	2	1	1	0	0	1	0
146	HKV/UA	2	0	0	0	0	0	0
147	FIP FCoV+	2	2	2	nb	0	0	0
148	HKV/UA	2	2	2	0	2	0	0
149	NZ	1	1	1	0	0	0	0
150	HKV/UA	3	2	3	nb	1	0	0
151	FIP FCoV+	2	2	2	nb	0	0	0
152	FIP FCoV+	2	3	1	3	0	0	0
153	HKV/UA	2	2	2	0	1	0	0
154	T	2	1	1	0	0	0	0
155	FIP FCoV+	2	2	2	nb	0	0	0
156	FIP FCoV+	2	2	2	2	0	0	0
157	FIP FCoV+	2	2	3	2	0	0	0
158	T	2	3	2	0	0	0	0
159	FIP FCoV+	2	2	0	0	0	0	0
160	HKV/UA	1	1	1	0	0	0	0
161	FIP FCoV+	1	1	1	0	0	0	0
162	FIP FCoV+	1	1	1	nb	0	0	0
163	FIP FCoV+	2	2	2	3	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.5

Nr.	Diagnose	Hepato- zyten	Gallen- gangs- epithel	glatte Gefäßwand- muskulatur	Serosa	Endothel Portal- venen	Endothel Portal- arterien	Endothel Zentral- venen
164	KMP/ DCM	1	2	1	2	0	0	0
165	HKV/UÄ	1	1	1	0	0	0	0
166	FIP FCoV+	2	1	1	nb	0	0	0
167	FIP FCoV+	1	1	1	0	0	0	0
168	FIP FCoV+	2	2	2	nb	0	0	0
169	FIP FCoV+	2	1	1	nb	0	0	0
170	FIP FCoV+	3	3	3	3	2	0	2

Tabelle 9.1.6: Anteil der verschiedenen eingewanderten Entzündungszellen an entzündlichen Veränderungen; M: Makrophagen, L: Lymphozyten, P: Plasmazellen, N: neutrophile Granulozyten; nb: nicht beurteilbar, Morphologie der Entzündungszellen aufgrund von Nekrose nicht zu beurteilen

		Granulome				Vaskulitis				Exozytose				periportale Infiltrate				Perihepatitis			
Nr.	Diagnose	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N
1	FIP FCoV+*	3	1	1	1	3	1	1	1	0	0	0	0	2	2	2	0	3	1	2	1
2	FIP FCoV+	3	1	1	1	3	1	1	0	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	FIP FCoV+	2	1	1	2	3	1	1	0	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
5	T	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	0	0
6	FIP FCoV+	2	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	T	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
8	FIP FCoV+	3	1	0	1	3	1	1	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	NZ	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
10	FIP FCoV+	0	0	0	0	2	1	2	0	2	1	2	0	1	3	1	0	0	0	0	0
11	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
12	FIP FCoV+	2	1	1	2	3	1	1	1	2	1	2	1	2	2	2	0	2	1	2	1
13	FIP FCoV+	1	1	1	3	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	2	1	1	2
14	FIP FCoV+	0	0	0	0	3	1	1	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	FIP FCoV+	3	1	1	1	1	1	3	1	1	1	3	1	0	0	0	0	3	1	1	1
16	T	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
17	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0
19	FIP FCoV+	2	1	2	1	2	1	2	1	3	1	1	1	0	0	0	0	3	0	0	1
20	NZ	0	0	0	0	2	2	1	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	0	0	0
21	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
22	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0
23	FIP FCoV+	0	0	0	0	2	1	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.6

Nr.	Diagnose	Granulome				Vaskulitis				Exozytose				periportale Infiltrate				Perihepatitis			
		M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N
24	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	3	1	1	0
29	FIP FCoV+	3	1	1	1	3	1	1	0	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	FIP FCoV+	2	1	0	2	2	1	2	1	2	1	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0
31	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	1	0	0	0	0
32	FIP FCoV+	2	1	2	1	3	1	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0	2	1	2	1
33	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	0	0	0	0	0
37	FIP FCoV+	0	0	0	0	2	1	2	0	2	0	2	0	1	1	3	0	0	0	0	0
38	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0
39	FIP FCoV+	2	2	1	2	2	1	2	1	2	0	2	0	2	2	2	1	0	0	0	0
40	FIP FCoV+	3	1	2	2	2	2	2	1	2	0	2	1	0	2	2	0	2	0	2	2
41	FIP FCoV+	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
42	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	1	0	0	0	0
44	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	FIP FCoV+	0	0	0	0	2	1	2	1	3	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	FIP FCoV+	2	1	2	1	2	1	2	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	0	0	0
50	FIP FCoV+	3	1	0	2	2	1	2	1	2	0	2	0	0	0	0	0	3	1	1	0
51	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
52	FIP FCoV+	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.6

Nr.	Diagnose	Granulome				Vaskulitis				Exozytose				periportale Infiltrate				Perihepatitis			
		M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N
53	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	KMP/ HCM	0	0	0	0	3	2	1	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
55	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
56	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
57	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
58	KMP/ RCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	0	0	0
59	KMP/ DCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
60	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0
61	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
62	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
63	FIP FCoV+	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	1
64	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nb	nb	nb	nb
65	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nb	nb	nb	nb
66	FIP FCoV+	2	1	1	2	2	1	2	1	2	1	2	0	1	3	1	0	0	0	0	0
67	FIP FCoV+	0	0	0	0	2	1	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0	2	1	2	0
68	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
69	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
71	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
72	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
73	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	0	0	0	0	0	2	2	2	0
74	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75	FIP FCoV+	0	0	0	0	2	2	2	1	2	2	2	0	0	0	0	0	2	1	0	2
76	KMP/ RCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
77	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
78	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
79	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	1	1	3	0	0	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.6

Nr.	Diagnose	Granulome				Vaskulitis				Exozytose				periportale Infiltrate				Perihepatitis				
		M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	
80	FIP FCoV+	3	1	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
81	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
82	FIP FCoV+	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	1
83	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
84	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
86	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0
87	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	0
88	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
89	FIP FCoV+	3	1	0	1	0	0	0	0	3	1	1	1	0	0	0	0	n	n	n	n	b
90	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
91	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	0
92	KMP/ RCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0
93	FIP FCoV+	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	1	1
94	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0
95	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0
96	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
97	FIP FCoV+	0	0	0	0	3	1	1	0	2	1	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0
98	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0
99	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	1	1
101	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
102	FIP FCoV+	2	0	0	2	3	1	1	1	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
103	FIP FCoV+	n	n	n	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	n	n	n	n	b
104	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.6

Nr.	Diagnose	Granulome				Vaskulitis				Exozytose				periportale Infiltrate				Perihepatitis			
		M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N
105	KMP/DCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
106	FIP FCoV+	3	1	1	1	3	1	1	1	2	1	2	0	0	0	0	0	3	1	1	0
107	FIP FCoV+	2	1	1	2	3	1	1	1	2	1	2	0	0	0	0	0	3	1	1	1
108	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	0	0
109	KMP/ RCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
110	KMP/ RCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
111	FIP FCoV+	3	1	1	0	1	1	2	1	1	0	3	0	1	3	1	0	2	1	2	1
112	KMP/ RCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
113	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
114	FIP FCoV+	3	1	0	1	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	1
115	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
116	KMP/ DCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
117	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0
118	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
119	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
120	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
121	KMP/ RCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
122	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0
123	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
124	FIP FCoV+	2	1	2	1	2	1	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
125	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0
126	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
127	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
128	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
129	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
130	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
131	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
132	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.6

Nr.	Diagnose	Granulome				Vaskulitis				Exozytose				periportale Infiltrate				Perihepatitis			
		M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N
133	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
134	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0
135	KMP/ DCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
136	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
137	FIP FCoV+	3	1	1	1	3	1	1	0	3	1	1	0	0	0	0	0	2	1	2	0
138	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
139	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
140	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
141	HK V/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
142	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1
143	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
144	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
145	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
146	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
147	FIP FCoV+	0	0	0	0	2	0	0	3	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
148	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
149	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
150	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
151	FIP FCoV+	2	2	2	0	2	2	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0	2	1	2	0
152	FIP FCoV+	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	3	1	0	1
153	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3	0	0	0	0	0
154	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	0	0	0	0	0
155	FIP FCoV+	0	0	0	0	3	1	0	0	2	1	2	1	1	3	1	0	3	1	0	1
156	FIP FCoV+	2	1	2	1	0	0	0	0	2	1	2	0	2	1	2	0	2	1	1	2
157	FIP FCoV+	3	1	0	1	2	1	2	0	2	1	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0
158	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
159	FIP FCoV+	3	1	0	0	2	1	2	0	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
160	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
161	FIP FCoV+	0	0	0	0	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.6

Nr.	Diagnose	Granulome				Vaskulitis				Exozytose				periportale Infiltrate				Perihepatitis			
		M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N
162	FIP FCoV+	2	1	2	2	3	1	1	0	2	2	2	0	0	0	0	0	2	1	2	0
163	FIP FCoV+	3	1	1	2	3	1	2	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
164	KMP/ DCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	0	0
165	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
166	FIP FCoV+	2	1	1	2	2	1	1	2	3	1	1	0	0	0	0	0	3	1	1	1
167	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
168	FIP FCoV+	2	1	2	1	0	0	0	0	3	1	1	1	3	1	1	1	3	1	0	2
169	FIP FCoV+	nb	nb	nb	nb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	0
170	FIP FCoV+	2	1	2	2	2	1	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 9.1.7: Immunhistologischer Nachweis von TNF;

Färbung eingewanderter Entzündungszellen; M: Makrophagen; P: Plasmazellen; nb: nicht beurteilbar, Morphologie der Entzündungszellen aufgrund von Nekrose nicht zu beurteilen (s. Tabelle 9.1.6)

Nr.	Diagnose	Granulome		Vaskulitis		Exozytose		periportale Infiltrate		Perihepatitis	
		M	P	M	P	M	P	M	P	M	P
1	FIP FCoV+*	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
2	FIP FCoV+	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
3	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	FIP FCoV+	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
5	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	FIP FCoV+	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0
9	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	FIP FCoV+	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
11	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
12	FIP FCoV+	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
13	FIP FCoV+	0	0	0	0	2	2	0	0	1	1
14	FIP FCoV+	0	0	1	1	2	2	0	0	0	0
15	FIP FCoV+	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0
16	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	FIP FCoV+	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0
19	FIP FCoV+	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
20	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	NZ	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
22	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
23	FIP FCoV+	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.7

Nr.	Diagnose	Granulome		Vaskulitis		Exozytose		periportale Infiltrate		Perihepatitis	
		M	P	M	P	M	P	M	P	M	P
24	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1
29	FIP FCoV+	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
30	FIP FCoV+	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0
31	T	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
32	FIP FCoV+	2	2	3	3	3	3	0	0	2	2
33	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	FIP FCoV+	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0
35	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	FIP FCoV+	0	0	3	3	3	3	3	3	0	0
38	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
39	FIP FCoV+	0	0	3	3	3	3	2	2	0	0
40	FIP FCoV+	2	2	3	3	3	3	1	1	1	1
41	FIP FCoV+	1	1	1	1	2	3	0	0	0	0
42	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	T	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
44	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	FIP FCoV+	0	0	3	3	3	3	0	0	0	0
46	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	FIP FCoV+	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0
48	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
50	FIP FCoV+	0	0	2	2	2	2	0	0	2	2

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.7

Nr.	Diagnose	Granulome		Vaskulitis		Exozytose		periportale Infiltrate		Perihepatitis	
		M	P	M	P	M	P	M	P	M	P
51	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52	FIP FCoV+	0	0	1	3	0	0	3	3	0	0
53	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
56	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
57	T	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
58	KMP/ RCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	KMP/ DCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
61	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
62	T	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
63	FIP FCoV+	3	3	0	0	0	0	0	0	0	2
64	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	nb	nb
65	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	nb	nb
66	FIP FCoV+	0	0	2	2	2	2	0	1	0	0
67	FIP FCoV+	0	0	2	2	0	0	0	0	1	1
68	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
69	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
71	T	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
72	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
73	FIP FCoV+	0	0	0	0	3	3	0	0	2	2
74	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75	FIP FCoV+	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
76	KMP/ RCM	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
77	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.7

Nr.	Diagnose	Granulome		Vaskulitis		Exozytose		periportale Infiltrate		Perihepatitis	
		M	P	M	P	M	P	M	P	M	P
78	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
79	FIP FCoV+	0	0	0	0	1	3	1	3	0	0
80	FIP FCoV+	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0
81	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
82	FIP FCoV+	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
83	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
84	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
86	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
87	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
88	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
89	FIP FCoV+	0	0	0	0	1	1	0	0	nb	nb
90	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
91	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
92	KMP/ RCM	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0
93	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
94	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0
95	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
96	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
97	FIP FCoV+	0	0	0	2	2	2	2	2	0	0
98	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0
99	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
101	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
102	FIP FCoV+	0	0	1	1	2	2	0	0	0	0
103	FIP FCoV+	nb	nb	0	0	0	0	0	0	nb	nb

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.7

Nr.	Diagnose	Granulome		Vaskulitis		Exozytose		periportale Infiltrate		Perihepatitis	
		M	P	M	P	M	P	M	P	M	P
104	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
105	KMP/ DCM	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0
106	FIP FCoV+	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
107	FIP FCoV+	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
108	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
109	KMP/ RCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
110	KMP/ RCM	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
111	FIP FCoV+	0	0	0	2	0	2	0	1	0	2
112	KMP/ RCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
113	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
114	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
115	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
116	KMP/ DCM	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
117	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
118	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
119	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
120	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
121	KMP/ RCM	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
122	FIP FCoV+	0	0	0	0	2	3	2	2	0	0
123	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
124	FIP FCoV+	1	1	1	1	1	2	0	0	0	0
125	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
126	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
127	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
128	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
129	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
130	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
131	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.7

Nr.	Diagnose	Granulome		Vaskulitis		Exozytose		periportale Infiltrate		Perihepatitis	
		M	P	M	P	M	P	M	P	M	P
132	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
133	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
134	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
135	KMP/ DCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
136	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
137	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
138	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
139	T	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
140	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
141	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
142	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
143	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
144	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
145	KMP/ HCM	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
146	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
147	FIP FCoV+	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
148	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
149	NZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
150	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
151	FIP FCoV+	2	2	1	1	1	1	0	0	1	2
152	FIP FCoV+	2	2	0	0	0	0	2	2	0	0
153	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0
154	T	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
155	FIP FCoV+	0	0	1	0	2	2	0	0	2	0
156	FIP FCoV+	1	1	0	0	1	2	1	2	1	1
157	FIP FCoV+	0	0	2	2	2	2	0	2	0	0
158	T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
159	FIP FCoV+	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
160	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
161	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 9.1.7

Nr.	Diagnose	Granulome		Vaskulitis		Exozytose		periportale Infiltrate		Perihepatitis	
		M	P	M	P	M	P	M	P	M	P
162	FIP FCoV+	2	2	2	2	2	2	0	0	2	2
163	FIP FCoV+	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0
164	KMP/ DCM	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
165	HKV/UA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
166	FIP FCoV+	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1
167	FIP FCoV+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
168	FIP FCoV+	3	3	0	0	3	3	3	3	0	0
169	FIP FCoV+	nb	nb	0	0	0	0	0	0	2	2
170	FIP FCoV+	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0

Tabelle 9.1.8: Bewertung des Einflusses postmortalen Veränderungen auf die Ergebnisse des immunhistologischen TNF-Nachweises

Tabelle 9.1.8.1: Beurteilung der fortschreitenden postmortalen Veränderungen

S 555/08 Block	h nach Sektion	postmortale Veränderungen
1	0	ggr. Kernschrumpfung und Kernverlust der Hepatozyten
2	12	fortschreitende Kernschrumpfung und Kernverlust, Zytoplasma granuliert
3	24	mgr. Kernschrumpfung und Kernverlust der Hepatozyten, Zytoplasma granuliert, beginnende Zelldissoziation
4	36	hgr. Kernschrumpfung und Kernverlust der Hepatozyten, Zytoplasma hgr. granuliert, fortschreitende Zelldissoziation
5	48	völliger Kernverlust, hgr. Zelldissoziation, Zellmembran in Auflösung, Überwucherung mit Fäulniskeimen, Morphologie nicht mehr beurteilbar
6	60	Morphologie nicht mehr beurteilbar
7	72	Morphologie nicht mehr beurteilbar

Tabelle 9.1.8.2: Beurteilung der Färbeintensitäten in ortsständigen Leberzellen

S 555/08 Block	Hepatozyten	Gallengänge	glatte Muskulatur	Serosa	Endothel Portalvenen	Endothel Portalarterien	Endothel Zentralvenen
1	3	3	3	3	1	0	0
2	3	3	3	3	2	1	0
3	3	3	3	3	2	1	0
4	2	3	2	2	nb	nb	nb
5	2	Morphologie nicht mehr beurteilbar					
6	Morphologie nicht mehr beurteilbar						
7	Morphologie nicht mehr beurteilbar						

Tabelle 9.1.8.3: Beurteilung der Färbeintensitäten in Makrophagen und Plasmazellen

S 555/08	Granulome		Vaskulitis		Exozytose		Infiltrate		Perihepatitis		Sinusoide	
	M	P	M	P	M	P	M	P	M	P	M	P
1	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0	2	2
2	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0	2	2
3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0	2	2
4	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	2	2
5	Morphologie nicht mehr beurteilbar											
6	Morphologie nicht mehr beurteilbar											
7	Morphologie nicht mehr beurteilbar											

Tabelle 9.1.9: Bewertung der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Anschnitte einer Leber**Tabelle 9.1.9.1:** Grad der Ausprägung von Stauung, hepatozellulärer Verfettung, Itozellverfettung und entzündlichen Veränderungen

S 1207/07 Block	Stauung	hepatozelluläre Verfettung	Itozellverfettung	Granulome	Vaskulitis	Exozytose	periportale Infiltrate	Perihepatitis
A	0	0	0	0	1	2	0	2
B	0	0	0	0	1	2	0	2
C	0	0	0	1	1	2	0	2
D	0	0	0	0	1	2	0	2
E	0	0	0	0	1	2	0	2
F	0	0	0	0	1	2	0	2
G	0	0	0	0	1	2	0	2
H	0	0	0	0	1	2	0	2
I	0	0	0	0	2	2	0	2
J	0	0	0	1	1	2	0	2
K	0	0	0	0	1	2	0	1
L	0	0	0	0	0	2	0	2

Tabelle 9.1.9.2: morphologische Aktivierung der Mesothelzellen der Serosa und der Endothelzellen in Portalvenen, Portalarterien und Zentralvenen; nb: nicht beurteilbar aufgrund der vorliegenden Perihepatitis

S 1207/07 Block	morphologische Aktivierung Serosa	morphologische Aktivierung Endothel Portalvenen	morphologische Aktivierung Endothel Portalarterien	morphologische Aktivierung Endothel Zentralvenen
A	nb	1	0	0
B	1	1	0	0
C	1	1	0	0
D	1	1	0	0
E	1	1	0	0
F	1	1	0	0
G	1	1	0	0
H	nb	1	0	0
I	nb	1	0	0
J	1	1	0	0
K	1	1	0	0
L	nb	1	0	0

Tabelle 9.1.9.3: Immunhistologischer Nachweis von TNF: Färbeintensitäten in Serosa und Gefäßendothelien

S 1207/07 Block	Serosa	Endothel Portalvenen	Endothel Portalarterien	Endothel Zentralvenen
A	nb	1	0	0
B	1	1	0	0
C	1	1	0	0
D	1	1	0	0
E	1	1	0	0
F	1	1	0	0
G	1	1	0	0
H	nb	1	0	0
I	nb	1	0	0
J	1	1	0	0
K	1	1	0	0
L	nb	1	0	0

Tabelle 9.1.9.4: Anteil der verschiedenen eingewanderten Entzündungszellen an entzündlichen Veränderungen; M: Makrophagen, L: Lymphozyten, P:Plasmazellen, N: neutrophile Granulozyten

S 1207/07 Block	Granulome				Vaskulitis				Exozytose				periportale Infiltrate				Perihepatitis			
	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N	M	L	P	N
A	0	0	0	0	2	2	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0	2	1	2	1
B	0	0	0	0	2	2	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0	2	1	2	1
C	2	1	2	1	2	2	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0	2	1	2	1
D	0	0	0	0	2	2	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0	2	1	2	2
E	0	0	0	0	2	1	2	1	2	2	2	0	0	0	0	0	2	1	2	1
F	0	0	0	0	2	2	2	1	2	1	2	0	0	0	0	0	2	2	2	0
G	0	0	0	0	2	1	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0	2	1	2	1
H	0	0	0	0	2	1	2	0	2	1	2	0	0	0	0	0	2	1	2	1
I	0	0	0	0	2	1	2	1	2	2	2	0	0	0	0	0	2	1	2	1
J	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	0	0	0	0	2	1	2	1
K	0	0	0	0	2	1	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0	2	1	2	1
L	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	2	1	2	2

Tabelle 9.1.9.5: Immunhistologischer Nachweis von TNF: Färbeintensitäten bei eingewanderten Entzündungszellen; M: Makrophagen, P:Plasmazellen

S 1207/07	Granulome		Vaskulitis		Exozytose		periportale Infiltrate		Perihepatitis	
	M	P	M	P	M	P	M	P	M	P
A	0	0	1	1	1	2	0	0	2	2
B	0	0	1	1	1	1	0	0	2	2
C	1	1	1	1	1	1	0	0	2	2
D	0	0	1	1	1	1	0	0	2	2
E	0	0	2	2	2	2	0	0	2	2
F	0	0	1	1	1	1	0	0	2	2
G	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1
H	0	0	1	1	1	1	0	0	2	2
I	0	0	2	2	2	2	0	0	1	1
J	1	1	1	1	1	1	0	0	2	2
K	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1
L	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1

Tabelle 9.1.10: Bewertung des Einflusses von Stauung, hepatozellulärer Verfettung und Itozellverfettung auf die Ergebnisse des immunhistologischen TNF-Nachweises

Tabelle 9.1.10.1: Färbeintensitäten Hepatozyten

Überprüfung auf signifikante Unterschiede beim TNF-Nachweis zwischen den Färbeintensitäten der Hepatozyten in Proben der Kontrollgruppe ohne akute Stauung und solchen mit akuter Stauung Grad 1-5; angegeben ist der exakte P-Wert aus dem FW-Test

	akute Stauung Grad 1	akute Stauung Grad 2	akute Stauung Grad 3	akute Stauung Grad 4	akute Stauung Grad 5
keine akute Stauung	0.6364	0.8978	0.4707	1	0.8415

Überprüfung auf signifikante Unterschiede beim TNF-Nachweis zwischen den Färbeintensitäten der Hepatozyten in Proben der Kontrollgruppe ohne hepatozelluläre Verfettung und solchen mit hepatozellulärer Verfettung Grad 1-5; angegeben ist der exakte p-Wert aus dem FW-Test

	hepatozelluläre Verfettung Grad 1	hepatozelluläre Verfettung Grad 2	hepatozelluläre Verfettung Grad 3	hepatozelluläre Verfettung Grad 4	hepatozelluläre Verfettung Grad 5
keine hepatozelluläre Verfettung	0.8485	0.5592	0.8823	0.3603	0.3727

Überprüfung auf signifikante Unterschiede beim TNF-Nachweis zwischen den Färbeintensitäten der Hepatozyten in Proben der Kontrollgruppe ohne Itozellverfettung und solchen mit Itozellverfettung Grad 1-5; angegeben ist der exakte p-Wert aus dem FW-Test

	Itozellverfettung Grad 1-5	Itozellverfettung Grad 1-5	Itozellverfettung Grad 1-5	Itozellverfettung Grad1-5	Itozellverfettung Grad1-5
keine hepatozelluläre Verfettung	0.9783	0.5000	0.6270	0.7946	0.1116

Tabelle 9.1.10.2: Färbeintensitäten Gallengangsepithelien

Überprüfung auf signifikante Unterschiede beim TNF-Nachweis zwischen den Färbeintensitäten der Gallengangsepithelien in Proben der Kontrollgruppe ohne akute Stauung und solchen mit akuter Stauung Grad 1-5; angegeben ist der exakte P-Wert aus dem FW-Test

	akute Stauung Grad 1	akute Stauung Grad 2	akute Stauung Grad 3	akute Stauung Grad 4	akute Stauung Grad 5
keine akute Stauung	0.8252	0.4693	0.3217	0.3859	0.1041

Überprüfung auf signifikante Unterschiede beim TNF-Nachweis zwischen den Färbeintensitäten der Gallengangsepithelien in Proben der Kontrollgruppe ohne hepatozelluläre Verfettung und solchen mit hepatozellulärer Verfettung Grad 1-5; angegeben ist der exakte p-Wert aus dem FW-Test

	hepatozelluläre Verfettung Grad 1	hepatozelluläre Verfettung Grad 2	hepatozelluläre Verfettung Grad 3	hepatozelluläre Verfettung Grad 4	hepatozelluläre Verfettung Grad 5
keine hepatozelluläre Verfettung	0.6685	0.5113	0.3807	0.8757	0.1385

Überprüfung auf signifikante Unterschiede beim TNF-Nachweis zwischen den Färbeintensitäten der Gallengangsepithelien in Proben der Kontrollgruppe ohne Itozellverfettung und solchen mit Itozellverfettung Grad 1-5; angegeben ist der exakte p-Wert aus dem FW-Test

	Itozellverfettung Grad 1-5				
keine hepatozelluläre Verfettung	0.7491	0.4741	0.3068	0.6757	0.2600

Tabelle 9.1.10.3: Färbeintensitäten glatte Gefäßwandmuskulatur

Überprüfung auf signifikante Unterschiede beim TNF-Nachweis zwischen den Färbeintensitäten der glatten Gefäßwandmuskulatur in Proben der Kontrollgruppe ohne akute Stauung und solchen mit akuter Stauung Grad 1-5; angegeben ist der exakte P-Wert aus dem FW-Test

	akute Stauung Grad 1	akute Stauung Grad 2	akute Stauung Grad 3	akute Stauung Grad 4	akute Stauung Grad 5
keine akute Stauung	1	0.1697	0.0497	0.0848	0.0816

Überprüfung auf signifikante Unterschiede beim TNF-Nachweis zwischen den Färbeintensitäten der glatten Gefäßwandmuskulatur in Proben der Kontrollgruppe ohne hepatozelluläre Verfettung und solchen mit hepatozellulärer Verfettung Grad 1-5; angegeben ist der exakte p-Wert aus dem FW-Test

	hepatozelluläre Verfettung Grad 1	hepatozelluläre Verfettung Grad 2	hepatozelluläre Verfettung Grad 3	hepatozelluläre Verfettung Grad 4	hepatozelluläre Verfettung Grad 5
keine hepatozelluläre Verfettung	0.9783	0.5000	0.6270	0.7946	0.1116

Überprüfung auf signifikante Unterschiede beim TNF-Nachweis zwischen den Färbeintensitäten der glatten Gefäßwandmuskulatur in Proben der Kontrollgruppe ohne Itozellverfettung und solchen mit Itozellverfettung Grad 1-5; angegeben ist der exakte p-Wert aus dem FW-Test

	Itozellverfettung Grad 1-5	Itozellverfettung Grad 1-5	Itozellverfettung Grad 1-5	Itozellverfettung Grad1-5	Itozellverfettung Grad1-5
keine hepatozelluläre Verfettung	0.7491	0.4741	0.3068	0.6757	0.2600

9.2 Bewertungsschema

Nr.: _____ Tgb.nr.: _____

Negativkontrolle: _____

Standardleber: _____

Andere Gewebe: _____

Ausprägung morphologischer/ entzündlicher Veränderungen (Grad 0-5):

Stauung: _____

Verfettung: _____

Granulome: _____

Infiltrate: _____

Perihepatitis: _____

Immunhistologischer Nachweis von TNF; Färbeintensität ortsständiger Leberzellen (Grad 0-3):

Hepatozyten: _____

Kupferz.: _____

Gallengänge: _____

glatte M.: _____

Serosa: _____

Endothel: Portalvenen: Portalarterien: Zentralvenen:

Eingewanderte Entzündungszellen:

Anzahl (Grad 0):	G ¹	I ²	P ³		Färbeintensität (TNF-Nachweis, Grad 0-3):	G ¹	I ²	P ³
Makrophagen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lymphozyten:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plasmazellen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neutrophile:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bemerkungen: _____

¹ Granulome

² Infiltrate

³ Perihepatitis

10 Lösungen, Puffer und Bezugsquellen

10.1 Lösungen und Puffer

Tris-buffered-saline (TBS, pH 7,6)

Stammlösung (10 x):

60,57 g Tris (hydroxymethyl)-aminomethan

610 ml Aqua dest.

Zugabe von 390 ml 1 N HCl und Einstellen des pH-Wertes auf pH 7,6 mit 1 N HCl

Gebrauchslösung:

100 ml Stammlösung

900 ml NaCl 0,8 % in Aqua dest.

mit 1N NaOH/ HCl pH auf 7,6 einstellen

Zitratpuffer (10mM, pH 6,0)

Stammlösung A: 0,1 M Zitronensäure

21,01 g Zitronensäure x H₂O

ad 1000 ml Aqua dest.

Stammlösung B: 0,1 M Natriumzitrat

29,41 g Trinatriumzitrat x H₂O

ad 1000 ml Aqua dest.

Lagerung der Stammlösungen bei 2-8 °C

Gebrauchslösung:

9 ml Stammlösung A und 41 ml Stammlösung B mit 450 ml Aqua dest. auf 500 ml auffüllen und mischen; gegebenenfalls pH mit 0,1 M HCl auf pH 6,0 einstellen

Imidazol/HCl-Puffer 0,1 M (pH 7,1)

6,81 g Imidazol

ad 1000 ml Aqua dest.

Zugabe von 500 ml 0,1 M HCl und Einstellen des pH auf 7,1 mit 0,1 M HCl; Lösung ca. eine Woche haltbar, Verwendung nur bei $\text{pH} \leq 7,2$

3,3'-Diaminobenzidintetrahydrochlorid-Dihydrat-Lösung (DAB)

100 mg DAB in 200 ml Imidazol/HCl-Puffer lösen und mischen (Magnetrührer); filtrieren und unmittelbar vor Gebrauch 70 μl H_2O_2 (Perhydrol®, 30 % H_2O_2 p.a.) zugeben

Kardasewitch

200 ml 25 % Ammoniaklösung

800 ml 70 % Ethanol

Papanicolaous Gebrauchslösung

Papanicolaous Hämatoxylin 1b mit Aqua dest. im Verhältnis 1:10 mischen und
filtrieren

10.2 Bezugsquellen für Chemikalien und Geräte

Carl Roth GmbH & Co., Karlsruhe

Ammonia solution, reinst (5460.1)

Merthiolat (6389.1)

Methanol (5627.3)

Isopropanol (9866.4)

Roti-Histol (6640.3)

Xylol (7913.4)

Zitronensäure-Monohydrat (6490.1)

I. Hecht, Kiel-Hasse

Eukitt®

Menzel Gläser, Braunschweig

Superfrost®/ Plus-Objektträger (041300)

Merck KGGA, Darmstadt

HCl Titrisol® (1.09970.0001)

NaCl krist. (106400.5000)

NaOH Titrisol® (1.09956)

Papanicolaous Lösung 1b (109254)

Perhydrol® 30% H₂O₂ p.a. (7210)

Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim

3,3-Diaminobenzidine-tetrahydrochloride (DAB) (D-5637)

Sigma-Aldrich-Laborchemie, Seelze

Imidazol (56750)

Tri-Natriumzitat-Monohydrat, p.a. (71406)

Tris(hydroxymethyl)-aminomethan (93352)

Stockmeier Chemie, Dillenburg

Ethanol 96%, verg. Mit 1% Petrolether (520)

Vogel GmbH & Co KG, Gießen

Paraffin, rein (Schmelzpunkt 56-58°C)

Tissue Tec VIP Miles Scientific

Eindeckautomat Tissue Tec (Mod. 4765)

11 Liste der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ADE	Antibody-Dependent-Enhancement
AGP	α 1-Acid-Glycoprotein
Ala	Alanin
APN	Aminopeptidase N
Arg	Arginin
Asp	Asparagin
Ast	Aspartat
BAFF	B-Cell-Activating Factor belonging to the Tumor Necrosis Factor Family
BKH	Britische Kurzhaarkatze
BSA	Bovines Serumalbumin
CCV	Canines Coronavirus
CD	Cluster of Differentiation
chron.	chronisch
CrFK	Crandell Feline Kidney
DCM	Dilative Cardiomyopathy
DD	Death Domain
dest.	destilliert
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DR	Devon Rex

11 Liste der verwendeten Abkürzungen

EKH	Europäische Kurzhaarkatze
ESH	Exotic Shorthair
FADD	Fas-Associated-Death-Domain-Protein
FCoV	Felines Coronavirus
FECV	Felines Enterales Coronavirus
FIP	Feline Infektiöse Peritonitis
FIPV	Felines Infektiöses Peritonitis Virus
FW-Test	Fligner-Wolfe Many-to-One Test
G	Geschlecht
ggr.	Geringgradig
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
Glu	Glutamat
Gly	Glycin
GM-CSF	Granulocyte/Macrophage Colony Stimulating Factor
h	Stunden
HB	Heilige Birma
HCM	Hypertrophic Cardiomyopathy
HE	Hämatoxylin-Eosin
hg	hochgradig
HKV/UÄ	Herz-Kreislaufversagen unklarer Ätiologie
HUAEC	Human Umbilical Arterial Endothelial Cells
HUVEC	Human Umbilical Venous Endothelial Cells

11 Liste der verwendeten Abkürzungen

hz	hepatozellulär
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
I κ B	Inhibitor-of- κ B
IL	Interleukin
iNOS	Induzierbare Stickstoffmonoxidsynthetase
Iso	Isoleucin
K	Kartäuserkatze
kb	Kilobasen
kD	Kilodalton
KMP	Kardiomyopathie
KW-Test	Kruskal-Wallis-Test
L	Lymphozyten
Leu	Leucin
li	links
LPL	Lipoproteinlipase
LPS	Lipopolysaccharid
Lys	Lysin
M	Makrophagen
m	Masse
MAPK	Mitogen-Activated-Protein-Kinase

11 Liste der verwendeten Abkürzungen

max	Maximum
MC	Maine Coon
Mes.Inn.	Mesenteriallymphknoten
mgr.	mittelgradig
MHV	Mouse Hepatitis Virus
min	Minimum
MIP	Macrophage-Inflammatory-Protein
µm	Mikrometer
ml	Milliliter
mM	millimolar
MMP	Matrix-Metalloproteinase
N	Neutrophile Granulozyten
nb	nicht beurteilbar
NFκB	Nuclear-Factor-κB
NGF	Nerve Growth Factor
NO	Stickstoffmonoxid
Nr.	Nummer
NZ	Narkosezwischenfall
NWK	Norwegische Waldkatze
o.b.B.	ohne besonderen Befund
OKH	Orientalische Kurzhaarkatze
ORF	Open Reading Frame

11 Liste der verwendeten Abkürzungen

P	Plasmazellen
Pro	Prolin
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PAP	Peroxidase-Antiperoxidase
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells
PCR	Polymerase Chain Reaction
PKD	Polycystic Kidney Disease
PMA	Phorbol-12-Myristatacetat
RB	Russisch Blau
RCM	Restrictive Cardiomyopathy
re	rechts
RIP	Receptor-Interacting-Protein
RANTES	Akronym für: Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted
RNA	Ribonucleic Acid
RS	Rattenserum
RT	Reverse Transkriptase
Ser	Serin
sec	Sekunden
SODD	Silencer-of-Death-Domain
SPF	Spezifisch pathogenfrei
SS	Schweineserum
T	Trauma

11 Liste der verwendeten Abkürzungen

TACE	TNF- α -Converting-Enzyme
TBS	Tris-buffered Saline
Tgb.Nr.	Tagebuchnummer
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TNFR	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor
TNFRSF	Tumor-Necrosis-Factor-Receptor-Super-Family
TRADD	TNF-Associated-Death-Domain-Protein
TRAF	TNF-Receptor-Associated-Factor
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
wg.	wegen
WMW-U-Test	Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test
°C	Grad Celsius
®	Registered Trademark
™	Trademark

Ich erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt habe, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Annika Herrmann

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Manfred Reinacher für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und die Möglichkeit auf diesem spannenden Gebiet arbeiten zu können.

Bei der Stiftung der Eheleute Dr. med. vet. Hans-Joachim und Gertrud Engemann möchte ich mich für die finanzielle Unterstützung durch ein zweieinhalbjähriges Stipendium bedanken.

Frau Sparenberg danke ich für die Geduld bei der Anleitung zum Gebrauch von „Testimate“ und Herrn Dr. Failing für seine Hilfsbereitschaft bei der Lösung „statistischer“ Probleme.

Frau Prof. Dr. Anja Kipar danke ich für die Hilfestellung zu Beginn dieser Arbeit.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes für Veterinär-Pathologie für ihre Kollegialität und Hilfsbereitschaft bei der Forschung und „in der Halle“. War 'ne schöne Zeit!

Meiner Familie danke ich für die stetige moralische und nicht zuletzt auch finanzielle Unterstützung während des Studiums und der Dissertation. Besonders meinem Vater möchte ich dafür danken, dass er in mir die Neigung zu den Naturwissenschaften geweckt hat.

Danke Papa!

ISBN 978-3-941703-76-6



**Verlag: Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft Service GmbH
35392 Gießen · Friedrichstraße 17 · Tel. 0641 / 24466 · Fax: 0641 / 25375
e-mail: info@divg.net · Homepage: <http://www.dvg.de>**