

**INTERLEUKIN-1 $\beta$  IN DER LEBER VON KATZEN MIT  
FELINER INFEKTIÖSER PERITONITIS (FIP)**

**CORDULA LIEBNER-KELLER**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines

**Dr. med. vet.**

beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**



**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2010

© 2010 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

Aus dem Institut für Veterinär-Pathologie  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Betreuer: Prof. Dr. M. Reinacher

**Interleukin-1 $\beta$  in der Leber von Katzen mit  
Feliner Infektiöser Peritonitis (FIP)**

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

eingereicht von

**Cordula Liebner-Keller**

Tierärztin aus Seeheim-Jugenheim

Gießen 2010

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

Dekan: Prof. Dr. M. Kramer

---

Gutachter: Prof. Dr. M. Reinacher

Prof. Dr. T. Rümenapf

Tag der Disputation: 23.8.2010

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich einen ganz großen Dank an alle aussprechen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Besonderer Dank an Prof. Dr. Manfred Reinacher für die freundliche Überlassung des Themas und die stete Diskussionsbereitschaft sowie die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität gilt mein Dank für die freundliche Aufnahme und Unterstützung bei allen fachlichen Fragestellungen, und für die schöne Zeit, die mir bereitet wurde.

Ein großer Dank richtet sich an Dr. Kernt Köhler für die Erläuterungen der Histologie und die vielen Anregungen.

Dem technischen Personal, Frau Artelt, Frau Wack und Frau Gantz, herzlichen Dank für die Einführung in die technischen Methoden der Immunhistologie.

Vor allem Jan, meiner Familie und meine Freunden danke ich sehr für die stetige Unterstützung und Hilfsbereitschaft. Hier gilt mein Dank insbesondere Elena und Tilman für die vielen außergewöhnlichen Mittel, die Mühe und Geduld bei der technischen Umsetzung der Dissertation.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Literaturübersicht</b>	<b>3</b>
2.1	Coronaviren . . . . .	3
2.1.1	Morphologie und Virionenstruktur . . . . .	3
2.1.2	Replikation und Translation . . . . .	4
2.1.3	Klassifikation . . . . .	4
2.1.4	Coronaviren der Katze . . . . .	7
2.2	FIP . . . . .	8
2.2.1	Epizootiologie der FIP . . . . .	8
2.2.2	Klinische Symptomatik, pathologisch-anatomische und histologische Befunde der FIP . . . . .	9
2.2.3	Veränderungen in der Leber bei FIP . . . . .	11
2.2.4	Pathogenese der FIP . . . . .	12
2.3	Zytokine . . . . .	14
2.3.1	Überblick . . . . .	14
2.3.2	Interleukin-1 $\beta$ . . . . .	18
2.3.3	Zytokinbeziehungen . . . . .	21
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>26</b>
3.1	Untersuchungsmaterial . . . . .	26
3.2	Bearbeitung der Proben für die histologische und immunhistologische Untersuchung . . . . .	26
3.2.1	Fixierung der Gewebe . . . . .	26
3.2.2	Histopathologische Präparation . . . . .	27
3.3	Immunhistologie . . . . .	27
3.3.1	Seren und Antiseren . . . . .	27
3.3.2	Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ . . . . .	29
3.3.3	Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen . . . . .	30
3.3.4	Immunhistologische Kontrollen . . . . .	31
3.3.5	Beurteilung der Immunhistologie . . . . .	32
3.3.6	Semiquantitative Auswertung . . . . .	32
3.3.7	Validierung der Nachweisdauer . . . . .	32
3.3.8	Statistische Auswertung . . . . .	32
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>

4.1	Auswertung der Immunhistologie . . . . .	35
4.1.1	Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen . . . . .	35
4.1.2	Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ . . . . .	35
4.1.3	Vergleich des Auftretens von FCoV-Antigen und IL-1 $\beta$ . . . . .	48
4.2	Auswertung der Nachweisdauer von IL-1 $\beta$ . . . . .	51
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>52</b>
5.1	Erkenntnisse aus den durchgeführten immunhistologischen Tests . . . . .	54
5.2	Bedeutung der Erkenntnisse für die Pathogenese der FIP . . . . .	59
5.3	Bedeutung der Erkenntnisse für die Entstehung von Fieber bei Katzen mit FIP	62
5.4	Auswirkungen des Zytokinvorkommens auf die Leber . . . . .	64
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
6.1	Summary . . . . .	70
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungen</b>	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b>	<b>96</b>
9.1	Auflistung der Befunde der untersuchten FIP-Katzen . . . . .	96
9.2	Auflistung der Befunde der untersuchten Kontroll-Katzen . . . . .	118
9.3	Ergebnisse der Immunhistologie bei FIP-Katzen . . . . .	146
9.4	Ergebnisse der Immunhistologie bei Kontroll-Katzen . . . . .	149
9.5	Bezugsquellen . . . . .	152
9.6	Lösungen und Puffer . . . . .	153
9.7	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen . . . . .	155
9.8	Ehrenwörtliche Erklärung . . . . .	157



# 1 Einleitung

Die Feline Infektiöse Peritonitis (FIP) ist eine immunvermittelte, gewöhnlich tödlich verlaufende Infektionskrankheit der Hauskatze und anderer Feliden. Erreger ist das FIP-Virus (FIPV), ein Coronavirus [Pedersen 1987, Herrewegh et al. 1995a, Vennema et al. 1995]. Die Krankheit entsteht durch Mutation des harmlosen feline enteralen Coronavirus (FECV) in das FIP-Virus [Poland et al. 1996]. Obwohl die Durchseuchung der Katzenpopulationen mit FECV recht hoch ist, entwickelt nur ein geringer Anteil der infizierten Katzen eine FIP. Bis heute ist unklar, unter welchen Umständen es zu einer Mutation kommt und wie genau diese aussieht, respektive warum eine Katze plötzlich empfänglich für das FIPV ist. Einige Autoren gehen davon aus, dass es sich um verschiedene Biotypen des FCoV handelt, die sich in ihrer Virulenz unterscheiden [Hoskins 1997, Vennema 1999].

Die FIP äußert sich in 2 Formen: der trockenen und der feuchten Form. Bei der trockenen Form finden sich Granulome im Bereich der kleinen Venen von verschiedenen Organen [Ward und Pedersen 1969, Ward et al. 1974, Montali und Strandberg 1972, Hayashi et al. 1977], darunter Bauch- und Brusthöhlenorgane, aber auch Meningen und Augen. Bei der feuchten Form treten Ergüsse in die Körperhöhlen auf, gekennzeichnet als fibrinös-exsudative Peritonitis/Pleuritis. Diese Ausprägung war ursprünglich namensgebend für die Krankheit. Die klinische Symptomatik ist oft unspezifisch, es treten therapieresistentes Fieber, Anorexie und Apathie auf. Die Ergüsse sind charakteristisch gelb und fadenziehend und daher diagnostisch hilfreich.

Die Pathogenese der FIP ist bis heute zum großen Teil nicht geklärt. Es ist bekannt, dass nicht das Virus allein für alle morphologischen Schäden verantwortlich ist, sondern dass die FIP eine immunvermittelte Krankheit ist [Paltrinieri et al. 1998, Pedersen und Boyle 1980, Weiss et al. 1980, 1981]. Das Immunsystem ist nicht in der Lage, die Infektion zu beherrschen und den Erreger zu eliminieren. Vor allem Katzen mit schwacher zellulärer Immunität erliegen dem Virus. Antikörper sind nicht in der Lage, eine belastbare Immunität aufzubauen. Diese Umstände machen auch die Wirkungsfähigkeit von Impfungen schwierig [Leukert 2002]. Die Infektion kann therapeutisch nur schwer beeinflusst werden und nur sehr selten, wenn überhaupt, zur Heilung gebracht werden. Da Katzen mit granulomatöser FIP teilweise

nur geringe Läsionen in den Organen aufweisen und dennoch sterben, stellt sich die Frage nach den Todesumständen.

Der große Vorteil des Virus liegt darin, dass das FIPV Makrophagen infizieren und sich in ihnen vermehren kann [Pedersen et al. 1981a, Kipar et al. 2005b, Stoddart und Scott 1989]. Auf diese Weise wird ein sehr wichtiger Aspekt der Immunabwehr unwirksam. Makrophagen haben die Aufgabe, infizierte und apoptotische Zellen zu entfernen, Erreger zu eliminieren und die Heilung zu vermitteln. Um diese Aufgaben koordinieren und ausführen zu können, wird ein komplexes Botenstoffsystem verwendet: die Zytokine.

Makrophagen schütten eine Reihe von Zytokinen aus und lösen damit sehr verschiedene Reaktionen im Körper aus. Ein wichtiges von Makrophagen produziertes Zytokin ist Interleukin-1 $\beta$ . Es sorgt unter anderem für die Rekrutierung neuer Monozyten ins Entzündungsgebiet und die Entstehung von Fieber [Nicola 1997, Dinarello et al. 1987]. Da Zytokine viele überlappende und kontroverse Wirkungen haben, ist die Zytokinforschung generell sehr umfangreich, aber im Fall der FIP sind noch eine Reihe von Zytokinbeziehungen ungeklärt. Um einen Baustein in dieser Reihe beizutragen und um zu ermitteln, ob und in wiefern Interleukin-1 $\beta$  an der Pathogenese der FIP beteiligt ist, wurde diese Studie initiiert.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Coronaviren

#### 2.1.1 Morphologie und Virionenstruktur

Coronaviren sind behüllte, kugelförmige bis pleomorphe Partikel mit einem Durchmesser zwischen 60 und 120 nm. Das Nukleocapsid ist helikal-symmetrisch aufgebaut. Sie gehören der Ordnung Nidovirales an. An ihrer Oberfläche tragen die Virionen keulenförmige Peplomere, die im elektronenmikroskopischen Bild den Zacken einer Krone ähneln und so namensgebend für die Virusfamilie sind. Coronaviren besitzen eine einsträngige, lineare, nicht segmentierte Ribonukleinsäure (RNA) positiver Polarität mit einer Größe von etwa 30 kb und besitzen damit die größte genomische RNA aller RNA-Viren [Lai et al. 1997, Lai und Holmes 2001]. Das Genom besteht aus einer infektiösen Einzelstrang-RNA mit positiver Polarität, das ein polyadenyliertes 3'- und ein „capped“ 5'-Ende hat. Es enthält verschiedene „open reading frames“ (ORF). Die RNA bildet zusammen mit dem 50-60 kd großen Nukleokapsid-Phosphoprotein N (N-Protein) das flexible, helikale Nukleokapsid. Neuere Studien zeigen, dass mindestens zwei Coronaviren, nämlich das porcine transmissible Gastroenteritis Virus (TGEV) und das murine Hepatitis Virus (MHV), eine kugelige, vielleicht auch ikosaedrische, „internal core structure“ besitzen [Lai und Holmes 2001]. Diese Struktur besteht aus Membranprotein (M-Protein) und eventuell zusätzlich aus N-Protein. Das Core oder Nukleokapsid liegt in einer Lipoproteinhülle (Envelope), die das Virion beim Budding (Knospung) an intrazellulären Membranen erhält [Lai und Holmes 2001]. In diese Hülle sind zwei Glykoproteine eingebaut, das M-Protein (s.o.), das eine bedeutende Rolle beim Budding und der Bildung der Hülle spielt [Vennema 1999, de Haan et al. 2000], und das die Corona bildende Spike-Protein (S-Protein). Die S-Proteine sind entscheidend für die Adsorption des Virions an die Oberflächenrezeptoren der Wirtszelle, die Zellfusion und die Induktion neutralisierender Antikörper [Siddell et al. 1982, Fenner et al. 1993, Weiss 1994, Murphy et al. 1999, Lai und Holmes 2001].

## 2.1.2 Replikation und Translation

Die Virusreplikation findet im Cytoplasma statt [Holmes und Lai 1996]. Die Replikation beginnt mit der Bindung des Virions an die Wirtszelle. Hierfür ist das S-Protein verantwortlich, welches an spezifische Glykoproteinrezeptoren der Zelloberfläche bindet. Der Rezeptor für das FCoV ist die feline Aminopeptidase N (fAPN, CD13), eine membrangebundene Metalloprotease [Lai und Holmes 2001]. fAPN wird unter anderem von Epithelzellen des Dünndarms, Granulozyten und myelomonocytyären Zellen exprimiert [Delmas et al. 1992, Shipp und Look 1993, Hegyi und Kolb 1998, Übersicht bei Schneider-Schaulis 2000]. Nach der Bindung erfolgt die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran. Der gesamte Replikationszyklus der CoV findet im Zytoplasma statt. Nach der Freisetzung des Genoms ins Zytoplasma wird an der genomischen RNA eine virale RNA-abhängige RNA-Polymerase synthetisiert. Es folgt die Synthese einer Negativstrang-RNA an der genomischen RNA. Dieser Negativstrang dient als Template für die diskontinuierliche Transkription der verschiedenen mRNA-Stücke, deren genauer Mechanismus noch nicht geklärt ist, sowie die Transkription der genomischen RNA. Das S-Protein wird nach seiner Translation in das rauhe endoplasmatische Retikulum (rER) transportiert und gelangt danach als glykosyliertes Homotrimer in den Golgi-Komplex [Delmas et al. 1990]. Die größte Menge der S-Proteine akkumuliert im Golgi-Komplex, aber ein Teil wird zur Plasmamembran befördert. Es wird vermutet, dass es dort Zell-Zell-Fusionen einleiten kann [Vennema et al. 1990, Griffiths und Rottier 1992].

Das M-Protein wird an membrangebundenen Polysomen am rER synthetisiert und akkumuliert anschließend ebenfalls im Golgi-Komplex. Dagegen findet die Translation des N-Proteins an freien Ribosomen statt, worauf eine Phosphorylierung im Zytosol folgt. Es schließen sich die Anbindung an die genomische RNA und die Bildung des helikalen Nukleokapsids an. Das Nukleokapsid bindet an Membranen, in denen M-Protein enthalten ist. Zwischen rER und Golgi-Komplex erfolgt im sogenannten „budding compartment“ das Budding, während dessen die S-Proteine in das Virion eingebaut werden [Klumpermann et al. 1994]. Danach akkumulieren die Virionen in großen Vesikeln, die ihren Inhalt durch Verschmelzung mit der Plasmamembran freisetzen [Siddell et al. 1982, Holmes und Lai 1996].

## 2.1.3 Klassifikation

Zur Familie Coronaviridae zählen die Genera Coronavirus und Torovirus. Zusammen mit der Familie Arteriviridae, Toroviridae und Roniviridae bilden sie die Ordnung Nidovirales [Holmes und Lai 1996, 2001]. Coronaviren treten bei vielen Säugetieren, Vögeln und dem

Menschen auf, wobei sie normalerweise nur eine Tierspezies und höchstens nahe Verwandte infizieren. Das Virus repliziert sich entweder disseminiert in verschiedenen Zellen und verursacht systemische Infektionen oder es bleibt auf wenige Zelltypen beschränkt. Dabei zeigt es einen ausgeprägten Tropismus zu Epithelzellen des Respirations- und des Intestinaltraktes, zu Makrophagen und zu Zellen des zentralen Nervensystems. Coronaviren können auf Grund serologischer Reaktionen in drei Antigengruppen eingeteilt werden. Zwischen den Antigengruppen besteht keine Kreuzreaktivität. Innerhalb einer Antigengruppe gibt es verschiedene Serotypen. Coronaviren sind streng wirtsspezifisch. In Tabelle 2.1 ist eine Übersicht über die Gruppeneinteilung der Coronaviren und durch sie verursachte Erkrankungen zu sehen.

Antigen­gruppe	Virus	Wirtsspezies	Krankheit/Infektionstyp
I	HCoV-229E	Mensch	respiratorische Infektion
	HCoV-NL63	Mensch	respiratorische Infektion
	TGEV	Schwein	porzine transmissible Gastroenteritis
	PRCoV	Schwein	respiratorische Infektion
	CCoV	Hund	gastrointestinale Infektion
	FECV	Katze	enterale Infektion
	FIPV	Katze	FIP
	RbCoV	Kaninchen	enterale Infektion
	FCoV	Frettchen	intestinale und systemische Infektion
II	HCoV-OC43	Mensch	respiratorische Infektion
	SARS-CoV	Mensch	respiratorische und enterale Infektion
	MHV	Maus	Hepatitis, Enzephalomyelitis, respiratorische und enterale Infektion
	SDAV	Ratte	Sialodacryoadenitis
	HEV	Schwein	Vomitus, Küm­mern
	BCoV	Rind	Enzephalomyelitis
	RECV	Kaninchen	enterale Infektion
	TCoV	Truthahn	enterale und respiratorische Infektion
III	IBV	Huhn	infektiöse Tracheobronchitis

HCoV-229E: humanes respiratorisches Coronavirus; TGEV: porcines transmissible Gastroenteritis Virus; PRCoV: porcines respiratorisches Coronavirus; CCoV: kanines Coronavirus; FECV: felines enterales Coronavirus; FIP: Feline Infektiöse Peritonitis Virus; RbCoV: Kaninchen Coronavirus; FCoV: Frettchen-Coronavirus; HCoV-OC43: humanes respiratorisches Coronavirus; SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus; MHV: Maus Hepatitis Virus; SDAV: Sialodacryoadenitis-Virus; HEV: porcines haemagglutinierendes Encephalomyelitis Virus; BCoV: bovines Coronavirus; RECV: enterales Coronavirus der Hasenartigen; TCoV: Truthahn-Coronavirus; IBV: aviäres infektiöse Bronchitis Virus.

Tabelle 2.1: Einteilung der Coronaviren (modifiziert nach Lai und Holmes, 2001)

## 2.1.4 Coronaviren der Katze

Zu den felinen Coronaviren (FCoV) werden das feline enterale Coronavirus (FECV) und das Feline Infektiöse Peritonitis Virus (FIPV) gerechnet. Isoliert wurde als Erstes 1963 [Holzworth 1963] das FIPV. Erst 1981 wurde als Ursache milder Darminfektionen das FECV entdeckt und als zweites Coronavirus vom FIPV differenziert [Pedersen et al. 1981a]. Auf Grund dieser unterschiedlichen Virulenz werden FECV und FIPV als zwei Biotypen der FCoV bezeichnet, die weder serologisch noch morphologisch unterschieden werden können [Vennema 1999]. Bis heute werden Versuche unternommen, die beiden Viren eindeutig von einander zu differenzieren [Tekes et al. 2008] und dadurch ihre unterschiedliche Virulenz und die Pathogenese der FIP zu erklären. Unter Berücksichtigung der Verwandtschaft zu den caninen CoV (CCoV) und der Aminosäuresequenz ihrer S-Proteine werden die FCoV in die Serotypen I und II eingeteilt [Pedersen et al. 1984, Vennema 1999, Hohdatsu et al. 1991a, b], von denen Typ I FCoV für die Mehrzahl der natürlichen Infektionen verantwortlich sind [Shiba et al. 2007, Hohdatsu et al. 1992] und Typ II FCoV aus einer Rekombination von Typ I FCoV und CCoV entstanden sind [Herrewegh et al. 1998]. Typ II FCoV haben dabei die S-Region des CCoV-Genoms übernommen [Herrewegh et al. 1998].

In der Hauskatzenpopulation ist die FCoV-Infektion sehr häufig. Einzeln gehaltene Katzen weisen zu 10 % - 50 % FCoV-Antikörper auf, in größeren Haltungen (Tierheime und Zuchten) liegt die Prävalenz bei 80 % - 90 % [Pedersen 1976, Pedersen et al. 1981a, b, Sparkes et al. 1992]. Die klinische FIP kommt im Verhältnis zur häufigen FECV-Infektion nur selten vor [Pedersen et al. 1981a, Pedersen 1995], jedoch oft in Mehrkatzen-Haushalten. 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], ist aber nicht unmöglich [Leukert 2002]. Daraus schließen einige Autoren, dass das FIPV in der Regel nicht von Katze zu Katze übertragen wird, sondern auf Grund des hohen Infektionsdrucks als Mutante des FECV in der jeweiligen Einzelkatze entsteht [Evermann et al. 1991, Herrewegh et al. 1995a, Poland et al. 1996, Vennema et al. 1998].

Obwohl nicht klar ist, welche Veränderungen im FCoV-Genom verantwortlich sind für die Generierung von FIPV aus FECV, wird angenommen, dass Mutationen in der S-Region und akzessorischen Genen damit in Verbindung stehen [Kennedy et al. 2001, Vennema et al. 1998]. Deshalb treten in geschlossenen Katzenpopulationen, die FECV-infiziert sind, sporadisch FIP-Fälle auf [Foley et al. 1997a, b]. Pro 10000 kb lässt die RNA-Polymerase des FIPV eine Mutation entstehen [Lai und Holmes 2001]. Daraus ist ersichtlich, dass das FIPV als RNA-Virus, verglichen DNA-Viren, eine sehr hohe Mutationsrate hat [Lai und Holmes 2001]. Heute weiß man, dass FIPV als Mutation aus endemischen FECV entstehen kann. Dabei

kommt es den Autoren zufolge zu einer Deletion in den 3c- und 7b-Genen, die beide für Nichtstrukturproteine mit unbekannter Funktion kodieren [Herrewegh et al. 1995b, Hickman et al. 1995, Poland et al. 1996, Vennema et al. 1998]. Außerdem wurde eine Mutation im Genom des S-Proteins gefunden [Tekes et al. 2008], welches maßgeblich am Eintritt des Virus in die Wirtszelle beteiligt ist. Dies wird unterstützt von einer früheren Studie, in der festgestellt wurde, dass FECV und FIPV begrenzte Unterschiede im Genom der N-Region sowie beträchtliche Unterschiede im Genom der S-Region aufweisen [Gunn-Moore et al. 1999].

## 2.2 FIP

### 2.2.1 Epizootiologie der FIP

Das Auftreten von Neuerkrankungen an FIP in einer FeCV-durchseuchten Katzenpopulation scheint v.a. von der FECV-FIPV Mutationsrate abzuhängen und weniger von der Anwesenheit verschiedener FIPV-Varianten [Vennema et al. 1998]. Dagegen werden in naiven Katzenpopulationen anscheinend auch hochvirulente FIPV horizontal übertragen [Leukert 2002].

Die Aufnahme des Virus erfolgt oronasal, wobei die orale Aufnahme wahrscheinlich die größere Rolle spielt [Vennema et al. 1995, Addie et al. 1996, Poland et al. 1996]. Infizierte Katzen scheiden FCoV intermittierend über mehrere Monate mit dem Kot aus [Foley et al. 1997b, Herrewegh et al. 1998, Harpold et al. 1999], wobei die Virusausscheidung und Serum-Antikörpertiter meistens nicht korreliert sind [Herrewegh et al. 1997, Addie et al. 2001]. So kommen Trägertiere vor, die das Virus intermittierend teilweise länger als 9 Monate ausscheiden [Pedersen 1983, Addie et al. 2001]. Der Nachweis des Virus im Kot ist mittels Elektronenmikroskopie (Negativ-Staining-Technik) oder mittels RT-PCR möglich [Herrewegh et al. 1995a, Kipar 2002]. Beim Nachweis einer Monozyten-assoziierten Virämie mittels RT-PCR wurde eine über 12 Monate andauernde Virämie gefunden [Gunn-Moore et al. 1998b, Addie et al. 2001]. Zusammen mit dem Virusnachweis im Kot spricht dies für eine Persistenz des Virus in Enterozyten und/oder Monozyten [Herrewegh et al. 1997, Gunn-Moore et al. 1998b, Kipar 2002]. Neben der enteralen Ausscheidung kommen eine Reihe weiterer Ausscheidungsmöglichkeiten in Frage. Nach experimenteller Infektion wurde unabhängig vom Infektionsweg zwischen dem 2. und 9. oder 10. Tag post infectionem (p.i.) auch eine oropharyngeale Ausscheidung nachgewiesen [Stoddart et al. 1988]. Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine Ausscheidung mit dem Harn, da die orale Applikation von Urin an FIP erkrankter Katzen bei einer von drei Katzen zu FIP führte [Hardy und Hurvitz 1971]. Hök gelang 1989 der FCoV-Antigen-Nachweis und die Virusisolierung aus der Membrana nictitans, so dass

man eine Virusausscheidung auch mit den Augensekreten annehmen kann.

Das Virusreservoir im Tier selbst scheinen, wie immunhistologische Untersuchungen belegen, die Epithelzellen der hinteren Darmabschnitte (Ileum, Kolon, Rektum) sein zu können [Herrewegh et al. 1997]. Neben der Hauskatze sind noch einige andere Feliden anfällig für eine FCoV-Infektion. Dazu gehören Löwe, Puma, Leopard, Jaguar, Gepard, Luchs, Sandkatze und Palastkatze [Pedersen 1987].

FCoV kommen praktisch in allen Umgebungen, in denen eine große Anzahl an Katzen zusammen leben, enzootisch vor [Hoskins 1997]. Die FIP-Mortalitätsrate liegt in Katzenhaushalten mit ein oder zwei älteren Tieren bei 1:5000, während sie in dicht gehaltenen Katzensgruppen bei 5 % liegt [Addie et al. 1995, Fehr et al. 1995]. Dies bedeutet also eine niedrige Morbidität der FIP, während die Mortalität nahezu 100 % erreicht [Pedersen et al. 1981a, 1983].

Foley et al. [1997a] sprechen von einer „triad of FIP risk factors“: 1) eine eng zusammenlebende Katzenpopulation, in der eine fäkal-orale Übertragung leicht möglich ist, 2) chronische Virusausscheider und 3) ein hoher Prozentsatz an empfänglichen Tieren. Nach neueren Studien besteht eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für junge (6 Monate bis 2 Jahre), reinrassige, nicht kastrierte Katzen, in den Monaten Januar bis April an FIP zu erkranken.

Der Beobachtung, dass Rassekatzen häufiger betroffen sind, kann zu Grunde liegen, dass in dieser Katzensgruppe aufwändigere und umfangreichere Diagnostik betrieben wird. Außerdem leben sie meist in Mehrkatzenhaushalten und stehen damit unter höherem Infektionsdruck [Rohrbach et al. 2001].

### **2.2.2 Klinische Symptomatik, pathologisch-anatomische und histologische Befunde der FIP**

Die klinische FIP äußert sich in zwei Krankheitsbildern, der feuchten oder effusiven und der trockenen oder granulomatösen Form, wobei auch bei der feuchten Form immer Granulome nachweisbar sind. Erkrankte Katzen werden vorstellig wegen therapieresistentem intermittierendem Fieber, Apathie, Abmagerung, Dehydratation, Anämie, Ikterus, Bauchumfangsvermehrung, Augenveränderungen, Dyspnoe oder neurologischen Ausfällen. Labordiagnostisch sind Monozytose, Lymphopenie und erhöhte  $\gamma$ -Globuline feststellbar [Rohrer et al. 1993]. Der Krankheitsverlauf ist progressiv und meist fatal. Es handelt sich um eine systemische Erkrankung.

Wolfe und Griesemer [1966] erfassten erstmals bei 16 Katzen mit Aszites und fibrinöser Peritonitis die charakteristischen Alterationen unter dem Krankheitsbild der Felinen Infektiösen Peritonitis. Während früher zu etwa 70 % die feuchte Form bei Sektionskatzen festgestellt

wurde, liegt das Vorkommen der feuchten FIP heute bei nur noch 40 %. Auch in der vorliegenden Arbeit liegt das Verhältnis von Katzen mit exsudativer zu Katzen mit trockener FIP bei 28:53 Tieren (35 % : 65 %). Dies kann daran liegen, dass die Tierärzteschaft heute besser über FIP informiert ist und eine Katze mit effusiver FIP seltener zur Sektion eingesandt wird. Die häufigsten klinischen Anzeichen einer trockenen FIP sind auf granulomatös- nekrotisierende Entzündungen in den Abdominalorganen, den Augen und den Meningen sowie den Plexus des ZNS zurückzuführen. Etwa 50 % aller Katzen mit nicht-effusiver FIP werden aufgrund abdomineller Beschwerden vorgestellt, circa 60 % zeigen entweder ZNS-Symptomatik oder Anzeichen einer Augenbeteiligung oder beides [Pedersen 1976, Weber 2000].

Bei der feuchten Form der FIP sind Ergüsse in die Körperhöhlen klinisch und mittels Bildgebung diagnostizierbar. Das Exsudat ist sehr charakteristisch und daher diagnostisch hilfreich. Es stellt sich als gelbliche, klare, teils aber auch leicht getrübbte, fadenziehende Flüssigkeit mit Fibrinflocken dar, welche v.a. in der Bauchhöhle ein Volumen von wenigen Millilitern bis zu mehr als einem Liter erreichen kann [Hirschberger et al. 1995].

In der Sektion werden charakteristische, fokale oder konfluierende, oberflächliche und in die Tiefe ziehende granulomatös-nekrotisierende sowie fibrinöse entzündliche Veränderungen gefunden. Die am häufigsten beteiligten Organe der Bauchhöhle sind Niere, Leber, Milz, Mesenteriallymphknoten, Netz und Serosaflächen. Neben den Serosen des Thorax sind im ZNS vor allem die Meningen sowie das Plexusepithel betroffen. Bei der feuchten Form der FIP ist das Sektionsbild gekennzeichnet durch die Ergüsse sowie Fibrinablagerungen auf den Organoberflächen der betroffenen Körperhöhle. Auch hier sind Granulome zu finden. Bei der trockenen FIP fehlen die typischen Ergüsse, man findet stecknadelspitzgroße bis walnussgroße, weiße derbe Knötchen auf und in den betroffenen Organen.

Pathologisch-histologisch stellen sich die Läsionen der FIP („FIP-Granulome“) als Ansammlungen von Makrophagen vermischt mit Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten dar. Teilweise tritt eine zentrale Nekrose auf. Die Alterationen erscheinen meistens gefäßassoziiert und in Verbindung mit fibrinös-nekrotisierenden Vaskulitiden [Weiss et al. 1980, Weiss und Scott 1981, Kipar et al. 1998, 2002]. In den lymphatischen Organen fällt eine Depletion der Lymphfollikel auf, in Lymphknoten tritt häufig (78 %) [Euler 2005] eine Sinushistiozytose auf. Es handelt sich hierbei um CD18-positive Makrophagen [Euler 2005]. Als weitere Veränderungen finden sich Stauung, Ödem, Hämosiderose, Erythrophagie (60 %) [Euler 2005] und/oder eine Hyperplasie der „retikuloendothelialen“ Zellen der Rinde [Wolfe und Griesemer 1966]. Das Knochenmark stellt sich sehr zellreich dar.

Bei 40 % der Fälle treten ZNS-Veränderungen, häufig in Kombination mit Augenläsionen

(ca. 35 %), auf [Pedersen 1983]. Die klinischen neurologischen Symptome sind dabei auch unspezifisch und umfassen v.a. Verhaltens- und Bewusstseinsstörungen, Nystagmus, Tremor, Ataxie und Paresen [Kornegay 1978]. Am Auge kann die FIP in Uvea, Chorioidea, Retina und Nervus opticus zu Läsionen führen [Slauson und Finn 1972, Weber 2000]. In der Regel stellen sich die Augenveränderungen aber als Uveitiden dar, was sich aus der besonderen immunologischen Situation der Uvea ergibt [Schmidt 1998].

### **2.2.3 Veränderungen in der Leber bei FIP**

Die Leber ist das am häufigsten von FIP-Veränderungen betroffene parenchymatöse Organ der Bauchhöhle [Wolfe und Griesemer 1966]. Es können eine Perihepatitis mit Fibrinablagerungen und eingestreuten Entzündungszellen, Granulome auf der Oberfläche und im Parenchym sowie Perivaskulitiden gefunden werden. Dabei handelt es sich vor allem um pyogranulomatös-fibrinös-nekrotisierende Periphlebitiden und Phlebitiden [Hayashi et al. 1977, Kipar 2002]. Sie gehen teils mit Thrombenbildung, Akkumulation von Entzündungszellen im Gefäßlumen und vollständigem Gefäßverschluss einher. Sie können im Bereich der Portalfelder besonders deutlich beobachtet werden [Kipar 2002]. Dagegen ist die Zentralvene nicht so häufig betroffen, was möglicherweise auf den Blutfluss und die damit verbundene Verbreitung der Infektion zurückzuführen ist. Kipar [2002] stellte heraus, dass von den Phlebitiden vor allem kleine und mittlere Venen betroffen sind. Den Vaskulitiden wurde in früheren Studien eine Typ-III-Hypersensivität zu Grunde gelegt. Die Entstehung der Vaskulitis scheint von FCoV-infizierten Monozyten auszugehen [Kipar 2002]. Jedoch entspricht die Morphologie der FIP-Vaskulitiden nicht dem Bild der Immunkomplex-Vaskulitis, das am Beispiel der Aleuten-Krankheit der Nerze definiert wurde [Porter et al. 1973]. Bei letzterer finden sich eine Beteiligung von Arterien mit zirkulärer Nekrose der Media und eine deutliche Infiltration mit neutrophilen Granulozyten. Im Gegensatz dazu sind bei der FIP oft herdförmige anstatt zirkuläre Veränderungen zu beobachten und es fehlt durchweg das nach 48 Stunden einsetzende unspezifische lymphozytäre „Cuffing“ [Sams et al. 1976, Jorizzo 1993]. Kipar [2002] folgert daraus, dass es sich bei den FIP-Vaskulitiden ursächlich nicht um eine Typ-III-Überempfindlichkeit handelt.

Die Granulome bestehen im Anfangsstadium hauptsächlich aus Makrophagen, die sich im weiteren Verlauf mit Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten vermischen. Zentral kann das Granulom eine Nekrose entwickeln. In diesen nekrotischen Bereichen kann zellfrei FCoV-Antigen nachgewiesen werden [Kipar 2002]. Das Verteilungsmuster in der Leber reicht von Ansammlungen von Entzündungszellen und Fibrin auf der Leberkapsel (Perihepatitis) über vermehrte perivaskuläre Infiltrate bis zu diffusen Granulomen im Parenchym. Dabei können

die Veränderungen von Ansammlungen weniger (unter 10) Zellen bis zu mehreren Zentimetern im Durchmesser reichen. In den Makrophagen der Granulome ist regelmäßig FCoV-Antigen nachweisbar [Kipar 2002].

Bei einigen Tieren ist ein Ikterus auffällig. Es ist jedoch noch nicht geklärt, ob es sich um einen hepatischen oder posthepatischen Ikterus handelt. Denkbar ist sowohl die Unfähigkeit der Leber zur Glukoronidierung von Bilirubin bei fortschreitender Leberschädigung als auch die Verlegung der Gallenkanälchen durch Granulombildung in den Portalfeldern.

Als Produktionsstätte vieler Proteine, darunter der Komplementfaktoren, fällt der Leber eine besondere Rolle bei der Immunabwehr zu. Die Leber ist maßgeblich am Intermediärstoffwechsel des Körpers beteiligt. Sie ist verantwortlich für die Metabolisierung von Fetten, Aminosäuren und Kohlenhydraten. Die Leber produziert Albumin, die Gerinnungsfaktoren 1, 2, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, die Komplementfaktoren, Plasminogen und Fibrinogen. Die Leber stellt Glykogen her und speichert es. Sie bildet Glucose aus Nichtkohlenhydraten, sie baut Lipoproteine ab, sie synthetisiert Ketonkörper bei der beta-Oxidation von Fettsäuren. Eine wichtige Aufgabe der Leber ist die Freisetzung von akute-Phase-Proteinen (aPP), die innerhalb von 6-48 Stunden nach einem lokalen Entzündungsreiz vermehrt auftreten. Dieser Vorgang wird stimuliert durch IL-1 und IL-6. Die Leber synthetisiert Kininogen, eine Vorstufe von Bradykinin und Kallidin, Proteinen, die durch Vasodilatation, Erhöhung der Kapillarpermeabilität und Förderung der Leukozytenmigration wichtig für die Entzündungsreaktion sind [Tizard 2008]. Die Leber ist somit wichtig für die Immunabwehr. Vor allem das Immunsystem reagiert empfindlich auf Störungen der Leberfunktion. Beachtet man diese Umstände, ist leicht verständlich, dass gerade bei einer immunvermittelten Krankheit wie der FIP, die aus dem Darm aufsteigt, eine Schädigung der Leber erhebliche Folgen haben muss.

### **2.2.4 Pathogenese der FIP**

Die Pathogenese der FIP ist sehr komplex und gibt bis heute Anlass zur Forschung. Die wahrscheinlich wichtigsten beteiligten Zellen sind wandernde Gewebsmakrophagen und Monozyten sowie ihre sessilen Verwandten. Zellvermittelte Immunabwehr ist wirksamer in der Abwehr von FCoV als humorale Faktoren. Seit längerem ist das für FIP typische „antibody-dependant enhancement“ bekannt [Weiss und Scott 1981], das unter experimentellen Bedingungen beobachtet wurde. Hier wurden mit Antikörpern opsonierte Viren leichter von Makrophagen aufgenommen als zirkulierende nicht opsonierte Viren. Die infizierten Makrophagen können die aufgenommenen Viren jedoch nicht abtöten, sondern werden selbst zu Wirtszellen. Das

Antigen wird somit nicht den T-Zellen präsentiert, sondern mittels der mononukleären Phagozyten (MP) über die Blutbahn im Körper verteilt. Infizierte Monozyten sind außerdem beteiligt an der Entstehung der Vaskulitiden [Kipar et al. 2002, 2005a, b].

Bis heute ist unklar, unter welchen Umständen es von einer FECV-Infektion zur FIP kommen kann. Es ist noch nicht gelungen, einen definitiven morphologischen, genetischen oder antigenetischen Unterschied zwischen den Viren herauszustellen. Früher wurde angenommen, dass der entscheidende Unterschied zwischen FECV und FIPV darin besteht, Makrophagen zu infizieren und in ihnen zu überleben. Dadurch kann das Virus die Blut-Schleimhaut-Barriere überwinden [Pedersen 1976, 1983, 1987]. Diese Vorstellung ist jedoch überholt, da nachgewiesen wurde, dass sich das Genom von FCoV auch im Serum gesunder Katzen finden lässt. Unterschiedlich ist jedoch, dass sich FIPV in peripheren Makrophagen wesentlich effektiver vermehren kann als FECV, wodurch ein Unterschied in der Quantität der Virusbelastung entsteht [Kipar et al. 2005b], und dass FECV-Infektionen immer selbstlimitierend verlaufen [Dewerchin et al. 2005].

Mittlerweile wird die Entstehung der FIP durch Immunkomplexablagerungen (siehe Kapitel 2.2.3) kontrovers diskutiert. So kamen mehrere Autoren zu dem Schluss, dass es sich eher um eine Fehlregulation der Zytokinausschüttung handelt, die zu einer übermäßigen Aktivierung von Makrophagen sowie deren Anheftung am Endothel und nachfolgender Auswanderung führt [Dean et al. 2003, Gunn-Moore et al. 1998a, b, Kipar 2002, Kipar et al. 2006, Kiss et al. 2004]. Bereits 1987 wurde eine IL-1-Ausschüttung durch Peritonealexsudatzellen bei Katzen mit FIP festgestellt und auf eine direkte Stimulation durch die Virusinfektion zurückgeführt [Goitsuka et al. 1987].

Im Jahr 1990 folgte dann der Nachweis einer erhöhten IL-6 Aktivität bei FIP, die ebenfalls auf einer direkten Stimulation durch die Infektion beruhen soll [Goitsuka et al. 1990].

Weiterhin wurde eine Aufregulation von TNF [Kipar 2002, Kipar et al. 2006], eine vermehrte Expression von IL-10 [Dean et al. 2003] sowie eine verminderte Expression von IL-4 und IL-12 festgestellt [Gunn-Moore et al. 1998a, b, Kipar et al. 2006].

Während die Aufregulation der genannten Zytokine allgemein zu einer Aktivierung von Entzündungszellen führt, somit entzündliche Prozesse auslöst, fördert und aufrechterhält und dadurch zu den typischen FIP-Läsionen (Vaskulitiden, Aszites, Granulome) führen kann [Kipar 2002], kommt es durch die verminderte Expression von IL-4 und IL-12, welche regulatorisch wirken und die Zytokinproduktion hemmen, bei gleichzeitiger Aufregulation von IL-6, das stimulierend auf die Zytokinproduktion wirkt, zu einer Dysregulation der Zytokinproduktion und daraus resultierend zu einem *circulus vitiosus* der entzündlichen Prozesse [Dean et al. 2003]. In diesem Zusammenhang bleibt zu klären, inwieweit die Zytokinausschüttung

insgesamt durch fehlende Regulationsmechanismen beeinflusst ist und ob an einer Stelle regulierend eingewirkt werden kann.

Eine erste Dokumentation für das Phänomen, dass seropositive Katzen schneller und stärker an FIP erkranken als seronegative, gab es bereits 1980 [Pedersen und Boyle 1980]. Dies gab einen Hinweis auf die Beteiligung des Immunsystems an der Pathogenese der FIP. Zwischen dem Beginn der klinischen Erkrankung und dem Auftreten von Serumantikörpern besteht eine Korrelation [Pedersen und Boyle 1980]. Weiss und Scott demonstrierten das frühere Einsetzen von Virämie, klinischen Symptomen, Thrombozytopenie, Lymphopenie sowie das Auftreten viraler Antigene und nekrotisierender Veränderungen in den betroffenen Organen bei seropositiven Katzen im Vergleich zu seronegativen Tieren [Weiss und Scott 1981a, b]. Bemerkenswert ist die klinisch und histologisch feststellbare Lymphopenie [Rohrer et al. 1993, Euler 2005]. In der Studie von Euler [2005] wurde eine mittel- bis hochgradige Depletion der B- und T-Lymphozyten in Lymphknoten festgestellt. Damit ist eine adäquate zelluläre Immunantwort nicht mehr möglich.

Wie Hasegawa und Hasegawa [1991] demonstrierten, sind Zellen auf den serösen Oberflächen von Katzen mit FIP in der Lage, IL-1 $\beta$  zu synthetisieren. Es wird vermutet, dass IL-1 $\beta$  über eine mögliche Endothelzellaktivierung, seine chemotaktische Wirkung und die Freisetzung anderer Zytokine eine Rolle bei der Entstehung der entzündlichen Prozesse spielt [Hasegawa und Hasegawa 1991].

## 2.3 Zytokine

### 2.3.1 Überblick

Zytokine spielen eine zentrale Rolle in der Regulation der Zelldifferenzierung, Zellproliferation und Zell-zu-Zell-Kommunikation [Balkwill und Burke 1989]. Unterschiede in ihrer Expression sind unter anderem verbunden mit dem Krankheitsverlauf von immunvermittelten und entzündlichen Störungen [Mosmann und Sad 1996].

Die Zytokine sind eine uneinheitliche Gruppe von Proteinen, die trotzdem eine Reihe von Eigenschaften teilen: Sie werden während der Aktivierungs- und Effektorphase der unspezifischen und spezifischen Immunantwort produziert und sind von essentieller Bedeutung für deren Regulation [Dinarello 1996]. Sie fungieren oft nur autokrin und parakrin als regulatorische Botenstoffe. Im Gegensatz zu klassischen Hormonen überwinden sie meist keine langen Strecken im Körper, sondern wirken zumindest auch in ihrer direkten Umgebung.

Dennoch hat die Ausschüttung von Zytokinen auch systemische Folgen. Darunter fallen die Ausschüttung von akute-Phase-Proteinen (aPP) und das Auftreten von Fieber [Dinarello 1987, Endres et al. 1987, Loftis et al. 2008] (siehe auch dieses Kapitel im Folgenden). Zytokine sind Peptide mit einem Molekulargewicht von bis zu 30 kD, einige bilden Oligomere. Sie werden unterteilt in die Gruppen Interleukine, Wachstumsfaktoren, Chemokine und Interferone.

Zytokine haben häufig multiple Wirkungen auf verschiedene Zellen, während sich die biologischen Aktivitäten der verschiedenen Zytokine bei ein und derselben Zelle oft überschneiden. Sie beeinflussen über positives und negatives Feedback gegenseitig ihre Synthese und Aktivität oder die Expression des Rezeptors eines anderen Zytokins. Die biologische „Idee“ dahinter ist die Möglichkeit, dass ein Zytokin den Verlust oder die Defizienz eines anderen ausgleichen kann [Nicola 1997].

Trotz ihrer hohen Diversität wurden verschiedentlich Anstrengungen unternommen, die Zytokine in Klassen einzuordnen. Zur Zeit wird eine Einteilung nach 3 Prinzipien vorgenommen: eine Einteilung nach Rezeptorarten, nach dreidimensionaler morphologischer Struktur oder nach biologischer Aktivität [Nicola 1997]. Auch wird der Grad der Übereinstimmung der Aminosäuresequenz berücksichtigt, z.B. bei den Interferonen. Andere werden anhand ihrer Tertiärstruktur und damit ihrer räumlichen Organisation zueinander gruppiert, z.B. IL-2 und IL-4 [Dinarello 1996].

Zytokine sind sehr stabile Proteine. Sie sind mit protektiven Kohlenhydraten sowie Disulfidbrücken versehen, um eine bessere Löslichkeit und Proteaseresistenz zu erreichen. Um die Wirkung der Zytokine zu beenden und um unkontrollierte Effekte der Zytokine zu vermeiden, können diese von ihren Zielzellen via Endozytose aufgenommen werden [Nicola 1997].

Alle Zytokine, die im Extrazellulärraum gefunden werden, interagieren mit spezifischen Zielzellen, um Informationen bezüglich des Status des Organismus zu kommunizieren und als Resultat daraus eine angemessene biologische Antwort im Zielgewebe zu bewirken. Nach neueren Erkenntnissen ist keine scharfe Abgrenzung zwischen Hormonen und Zytokinen mehr möglich. Im Unterschied zu Hormonen, die ebenfalls von bestimmten Zellen ausgeschüttet werden, um an anderen speziellen Zielgeweben, die die entsprechenden Rezeptoren aufweisen, zu wirken, werden Zytokine selten im Kreislauf gefunden, sondern von Zellen exprimiert, die an vielen Stellen im Körper vorkommen, vor allem, um dort lokal zu wirken. Sie wirken entweder auf die exprimierende Zelle selbst (autokrin) oder auf in der Nähe liegende Zellen (parakrin). Hierdurch sollen die Effekte der Zytokine an anderen Stellen im Körper vermieden

werden [Nicola 1997].

Zytokine haben nicht wie Hormone eine bestimmte Wirkung auf eine Zielzelle, sondern sie haben viele überlappende Wirkungen [Dinarello 1997]:

- Redundanz: mehrere Zytokine können die gleiche Wirkung auf eine Zellart haben wobei hierfür keine strukturelle Ähnlichkeit notwendig ist
- Pleiotropie: ein Zytokin wirkt auf mehrere Arten von Zielzellen
- Kaskadenwirkung: ein Zytokin kann die Wirkung eines anderen verstärken oder abschwächen
- Rezeptormodulation: ein Zytokin kann die Rezeptorexpression für ein anderes Zytokin verstärken oder abschwächen

Die stimulierte Expression von Zytokinen ist oft gegenüber der konstitutiven extrem erhöht. Die Produktion wird durch verschiedene Stimuli auf der Ebene der Transkription oder Translation reguliert. Die vermehrte Produktion von Zytokinen ist vorübergehend und kurzlebig, auch die örtliche Verbreitung ist gering, woraus eine auto- und parakrine Wirkweise gefolgert wird. Die Zytokinproduktion ist ein kurzer, selbstlimitierender Prozess. Ihre mRNA ist sehr instabil und fertige Zytokine werden nicht gespeichert, sondern schnell von der Zelle sezerniert, was zu einem „cytokine burst“ führt [Abbas et al. 1997].

Die meisten Aktionen von Zytokinen sind auf ein verändertes Muster der Genexpression der Zielzelle zurückzuführen. Es kann beobachtet werden, dass Zytokine zu einer Zunahme oder Abnahme der Zellproliferation oder Änderung der Zelldifferenzierung führen. Dabei haben z.B. Interleukine mitogene und differenzierende Wirkungen, vor allem auf Lymphozyten und Makrophagen [Dinarello 1991].

Erkennt eine Zelle einen Mikroorganismus, z.B. via TLR-Membranrezeptor, so werden Zytokine ausgeschüttet [Endres et al. 1987, Schindler 1990b]. Den Zytokinen fällt die wichtige Aufgabe zu, die Erkennung des eingedrungenen fremden Organismus an andere Zellen zu kommunizieren und damit Abwehrmaßnahmen auszulösen. Wird z.B. ein Virus auf Grund einer doppelsträngigen RNA erkannt, so bindet eine intrazelluläre Proteinkinase daran und sorgt für die Sekretion von  $IFN\alpha$  und  $IFN\beta$ , oder eine Natürliche Killerzelle (NK-Zelle) erkennt Fremdpartikel anhand des Fehlens eines MHC I-Rezeptors und schüttet daraufhin  $IFN\gamma$  und TNF aus. Beim Eindringen eines Bakteriums erkennen mononukleäre Phagozyten anhand ihres Lipidrezeptors (CD14), dass es sich um Fremdlipide handelt und schütten TNF,

IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-15 und Chemokine aus und sorgen so für die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten und weiteren mononukleären Phagozyten [Konsman et al. 2002].

In ihrer Wirkweise verwenden Zytokine ähnliche Rezeptortypen oder stoßen nach Rezeptorbesetzung intrazellulär ähnliche molekulare und biochemische Prozesse an. Auch die Rezeptoren werden anhand struktureller Gemeinsamkeiten in Familien unterteilt. Die größte Gruppe bilden die Typ I-Zytokin-Rezeptoren, an die z.B. IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, GM-CSF, G-CSF und die Hormone Erythropoetin, Prolaktin und STH binden [Bazan 1989, Kishimoto et al. 1994, Taga und Kishimoto 1995]. Es handelt sich um Heterodimere oder Heterotrimere [Heim 1996]. Oft werden die Rezeptoren nur nach Stimulation, wie z.B. auto- und parakrine Wirkung des Zytokins auf die Zielzelle, exprimiert.

Zur Familie der Typ II-Zytokin-Rezeptoren gehören die Interferonrezeptoren, die strukturell mit den Typ I-Rezeptoren verwandt sind [Bazan 1990]. Des Weiteren wird in die Familien der TNF-Rezeptoren und die der IL-1-Rezeptoren (siehe Kapitel 2.3.2), die der TGF $\beta$ -Rezeptoren [Ventura et al. 1994] und die der Chemokin-Rezeptoren unterteilt.

Die Art der Informationsübermittlung durch die Zytokinrezeptoren wird durch verschiedene Signalübertragungsmuster vermittelt. Dabei haben verschiedene Rezeptoren ihre eigene Signalkaskade. Ein Wirkprinzip wurde erstmals 1993 verstanden mit der Entdeckung der Jak-Tyrosin-Kinase (Janus-Kinase) und dem STAT(signal transducer and activator of transcription)-Protein [Pellegrini und Schindler 1993]. Hierbei handelt es sich um eine sehr schnelle und effektive Art der Informationsübertragung in der Zelle, da Komponenten des Rezeptors bereits in unstimulierten Zellen vorhanden sind. Dieser Mechanismus wird z. B. von IFN $\alpha/\beta$  und IFN $\gamma$  verwendet. Intrazelluläre Rezeptordomänen binden an Jak-Tyrosin-Kinase, welche durch die Besetzung des Rezeptors mit seinem Liganden aktiviert wird. Daraus folgt die Phosphorylierung von Tyrosin und die Aktivierung der STAT-Proteine. Diese wandern durch die Zelle zum Zellkern und binden an Promoterregionen für Interferon-codierende Gene und aktivieren so deren Transkription. Andere Rezeptoren (z. B. IL-2-Rezeptor) verwenden die Ras-abhängige MAP-Kinase [Taniguchi et al. 1995] oder NF $\kappa$ B.

Die Affinität der Zytokine zu ihren Rezeptoren ist sehr hoch. Die Dissoziationskonstante ( $K_d$ ) wird mit  $10^{-10}$  bis  $10^{-12}$  M angegeben und zeigt, dass diese Bindungsaffinität deutlich stärker ist als bei Antigen-Antikörperbindungen ( $K_d = 10^{-7}$  bis  $10^{-10}$  M). Daher müssen nur kleine Mengen Zytokin produziert werden, um eine biologische Antwort zu erreichen [Nicola 1997].

Die hauptsächliche Bildung der Zytokine liegt bei den Leukozyten, da sie wichtige Rollen in der Immunantwort und dem Entzündungsablauf übernehmen. Für IL-1 $\beta$  wird dies im

Folgenden beschrieben (siehe Kapitel 2.3.2). Als Zytokin-produzierende Zellen kennt man Makrophagen, Monozyten und sessile mononukleäre Phagozyten, Lymphozyten, Granulozyten, Fibroblasten, glatte Muskulatur, B-Zellen des Pankreas und Hepatozyten.

### 2.3.2 Interleukin-1 $\beta$

Interleukin-1 (IL-1) spielt eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr durch Erhöhung der Körpertemperatur, der Induktion der Synthese verschiedener Lymphokine und der Produktion von akute-Phase Proteinen (aPP) durch die Leber. Es wirkt als chemotaktischer Stoff für Lymphozyten [Dinarello et al. 1987].

Zusammen mit IL-1 $\alpha$  und IL-1ra (IL-1-Rezeptor-Antagonist) gehört IL-1 $\beta$  zur Gruppe der Interleukin-1-Zytokine. In der Wirkung sind IL-1 $\alpha$  sowie seine Vorstufe und IL-1 $\beta$  vollständige Agonisten, wogegen IL-1ra als Antagonist wirkt. Ebenso spielen die Rezeptoren, an die IL-1 bindet, eine entscheidende Rolle. Es handelt sich um Typ II-Zytokin-Rezeptoren (siehe Kapitel 2.3.1), die weiter unterteilt werden. Der membranständige Typ I-IL-1-Rezeptor wirkt über Signaltransduktion, bei Bindung an den Typ II-IL-1-Rezeptor ist keine Signaltransduktion bekannt. Der Effekt ist entsprechend wiederum antagonistisch. Des Weiteren kann keine Weiterleitung eines Signals erfolgen, wenn der Typ I-IL-1-Rezeptor nicht membranständig ist, sondern in Lösung vorliegt. Er wirkt dann selbst als kompetitiver Antagonist. Wichtiger Bestandteil für die Signaltransduktion ist die intrazelluläre Domäne des Typ I-IL-1-Rezeptors, deren Wirkung in der Steigerung der MAP-Kinase-Aktivität und der NF $\kappa$ B-Bindung an DNA liegt, aber teilweise noch immer unklar ist [Nicola 1997].

Die Hauptquelle für IL-1 bilden aktivierte Gewebsmakrophagen, daneben wird es aber auch von einer Reihe anderer, zum Teil verwandter Zellen wie Monozyten, Histiozyten, Gliazellen, Kupfferzellen, T- und B-Lymphozyten, Granulozyten, B-Zellen des Pankreas, Fibroblasten und glatten Muskelzellen ausgeschüttet.

Stimulierende Faktoren für die IL-1-Bildung sind beinahe alle Bakterien und ihre Abbauprodukte (LPS), Komplementkomponente C5a [Schindler et al. 1990b], Hypoxie [Ghezzi et al. 1991] sowie Koagulation des Blutes [Mileno et al. 1995]. Interessanterweise wird hierdurch zwar die Expression von IL-1 $\beta$ -mRNA gesteigert, diese wird jedoch nicht im gleichen Maße in Protein translatiert. Diese Diskrepanz zwischen Transkription und Translation wurde bisher als charakteristisch für IL-1 $\beta$  und TNF festgestellt [Schindler et al. 1990a]. Diese Information ist wichtig für die Interpretation von Studien, die nur die mRNA-Level von IL-1 $\beta$  getestet haben. Jedoch wurde festgestellt, dass die vermehrt anfallende mRNA, die zunächst nicht

translatiert wurde, durch weitere Stimulierung mit LPS oder IL-1 $\beta$  selbst umgehend translatiert und nicht abgebaut wurde [Schindler et al. 1990a, b].

Bemerkenswert ist das geringe Aufkommen von membranständigen Rezeptoren und die geringe Konzentration von IL-1 $\beta$ , die nötig sind für eine biologische Antwort nach Signalübertragung [Orencole und Dinarello 1989]. Da der Typ I-IL-1-Rezeptor nach Ligandenbindung phosphoryliert ist [Gallis et al. 1989], folgt der Signalweiterleitung wahrscheinlich eine mehrfache Phosphorylierung oder Dephosphorylierung durch Kinasen, woraufhin Transkription und Translation aktiviert werden.

IL-1ra wirkt antagonistisch zu IL-1 $\beta$ . Möglicherweise ist auch dies ein Mechanismus, der eine eventuelle übermäßige Wirkung von IL-1 $\beta$  verhindern soll („Feinabstimmung“). IL-1ra bindet an den Typ I-IL-1-Rezeptor und verhindert eine Signaltransduktion durch kompetitive Hemmung. Dies ist der einzige bekannte natürliche Antagonist, der spezifisch für ein Zytokin ist [Nicola 1997].

Der Sekretionsmechanismus von IL-1 $\beta$  ist noch nicht genau bekannt. Bisher weiß man, dass IL-1 $\beta$  auf Grund von Spaltung durch das Interleukin-converting-enzyme (ICE) aus seiner Vorstufe „proIL-1 $\beta$ “ hervorgeht [Nicola 1997]. proIL-1 $\beta$  ist ein um 116 Aminosäuren längeres Protein als IL-1 $\beta$  [March et al. 1985] (IL-1 $\beta$  hat eine Länge von 267 Aminosäuren).

Nach der Synthese bleibt die IL-1 $\beta$ -Vorstufe im Zytosol, bis sie zwischen den Aminosäuren 116-117 durch das ICE gespalten wird und damit in ihre aktive Form überführt wird. Jedoch wurde auch proIL1 $\beta$  extrazellulär gefunden. proIL-1 $\beta$  ist biologisch kaum aktiv [Jobling et al. 1988].

ICE gehört zu den intrazellulären Cystein-Proteasen, genannt Caspasen, und heißt daher auch Caspase-1. Der Name stammt von der gemeinsamen Eigenschaft der Caspasen (C-asp-ase), Substrate nach einem Aspartat-Rest zu spalten. ICE spaltet nicht IL-1 $\alpha$  [Nicola 1997]. Kontrovers diskutiert wird die Rolle des ICE in Bezug auf die Verkürzung der Zell-Lebensdauer, vor allem die malignen Zellen. Die Hemmung von ICE hat in Studien zur Reduktion der Zellproliferation bei akuter myeloischer Leukämie geführt [Stosic-Grujicic et al. 1995].

Als Stimulus für Makrophagen, IL-1 abzugeben, wirken viele Faktoren. Einige davon sind bakterielle Zellwandbestandteile, Zymosan, Leukotriene, aktivierte Komplementfaktoren, TNF, Immunkomplexe, GM-CSF und IL-1 selbst [Dinarello 1987]. Die Produktion von IL-1 wird gesenkt durch Prednisolon, TGF $\beta$  und Retinoinsäure sowie Hemmung des ICE. Beachtet werden muss, dass die Ausschüttung von Zytokinen ein kurzer, selbstlimitierender Prozess

ist und keine Speicherung in Zellen vorkommt. Die Halbwertszeit von IL-1 $\beta$  liegt bei ca. 2-3 Minuten, von IL-2 und IL-6 ebenfalls bei 3 Minuten, TNF ist 10 Minuten lang zu finden, IL-10 2 Stunden und IL-12 30 Stunden [Kipar 2002].

Das Wirkspektrum von IL-1 ist mannigfaltig. Eine lange bekannte Wirkung ist sein Effekt als Pyrogen mit direkter Wirkung auf den Hypothalamus, es wurde daher auch ursprünglich als „endogenes Pyrogen“ betitelt [Nicola 1997]. Bereits 1987 wurde eine IL-1-Ausschüttung durch Peritonealexsudatzellen bei Katzen mit FIP festgestellt und auf eine direkte Stimulation durch die Virusinfektion zurückgeführt [Goitsuka et al. 1987]. Im Jahr 1990 folgte dann der Nachweis einer erhöhten IL-6 Aktivität bei FIP, die ebenfalls auf einer direkten Stimulation durch die Infektion beruhen soll [Goitsuka et al. 1990].

IL-1 wirkt stimulierend auf die Fibroblastenproliferation sowie auf die Sekretion von IL-6, Kollagenase, G-CSF und auf die Synthese von Cyclooxygenasen und damit die Produktion von Prostaglandinen. Auf glatte Muskulatur und Keratinozyten wirkt IL-1 proliferativ und sorgt für eine vermehrte Freisetzung von IL-6 aus Keratinozyten. An Endothelzellen wird die TNF-Sekretion und die Adhäsionsmolekül-Expression gefördert. An Osteoklasten wird die Leistung der Protonenpumpen gesteigert, was zu einer vermehrten Knochenresorption führt. Chondrozyten reagieren auf IL-1 mit Metalloprotease-Sekretion und konsekutiver Chondrodeletion sowie Proteoglykan-Freisetzung. An Hepatozyten steht die Produktion von akute-Phase-Proteinen wie C-reaktives-Protein (CRP) und GM-CSF sowie eine gesteigerte TNF-Produktion im Vordergrund [Frede 1996]. IL-1 wirkt auf die Differenzierung unreifer B-Zellen und ihre IgM-Expression. Ebenso wird die Proliferation reifer B-Zellen sowie die Differenzierung von T-Zellen zu T<sub>H</sub>2-Zellen angeregt. Monozyten und neutrophile Granulozyten sezernieren unter dem Einfluss von IL-1 IL-8 und ebenfalls IL-1. In vitro wurde die Verlängerung der Lebensdauer von neutrophilen Granulozyten gezeigt. Die Inselzellen des Pankreas steigern die Produktion von Insulin, gleichzeitig aber auch ihre eigene Apoptoserate. Außerdem ist IL-1 beteiligt am Entstehen des septischen Schocks, der rheumatoiden Arthritis und der Arteriosklerose des Menschen. TNF und IL-1 steigern die Anzahl von Adhäsionsmolekülen auf Leukozyten und Endothelzellen und fördern so die Auswanderung von Leukozyten aus den Gefäßen und erhöhen den Insulinspiegel [Dinarello 1987]. In den Untersuchungen von Kipar [2002] wurde deutlich, dass IL-1 $\beta$  zusammen mit TNF die Expression von MMP 9 steigern kann, was die Auflösung der vaskulären Basalmembran durch Spaltung von Kollagen IV zur Folge hat und zum Austreten von Ergussflüssigkeit führen kann. Generell erhöhen IL-1 $\beta$  und TNF die Gefäßpermeabilität [Foley et al 2003]. Des Weiteren stimuliert

IL-1 $\beta$  mononukleäre Phagozyten, Chemokine auszuschütten und so weitere Leukozyten zum Entzündungsgeschehen zu rekrutieren.

Mittlerweile wurde ein erhöhtes Vorkommen von IL-1-mRNA im peripheren Blut und in Monozyten bei Katzen mit FCoV-Infektion im Vergleich mit spezifisch pathogen-freien (SPF) Katzen beschrieben [Gelain 2006]. Außerdem induziert IL-1 $\beta$  die Bildung von TNF in Hepatozyten [Frede 1996]. In diesem Zusammenhang ist interessant, ob auch Hepatozyten bei FIP IL-1 $\beta$  und/oder TNF produzieren, oder ob Makrophagen in der Leber durch IL-1 $\beta$ -Ausschüttung eine parakrine Wirkung auf die Hepatozyten haben. Die Hepatozyten werden durch IL-1 $\beta$  stimuliert, aPP wie SAA auszuschütten.

In vielerlei Hinsicht sind die Wirkungen von IL-1 $\beta$  und TNF ähnlich, jedoch gibt es auch einige Unterschiede: IL-1 $\beta$  induziert keine Apoptose, erhöht nicht die MHC-Expression und es potenziert die Effekte von CSFs auf das Knochenmark [Broudy et al. 1987]. Es wurde nachgewiesen, dass IL-1 $\beta$  zusammen mit IL-6 die Differenzierung der B-Lymphozyten steuert. Dabei ist IL-6 der eigentliche stimulierende Faktor, kann jedoch nur in Anwesenheit von IL-1 $\beta$  wirken [Vink et al. 1988].

### 2.3.3 Zytokinbeziehungen

Die Interaktionen von IL-1 $\beta$  mit anderen Zytokinen und Zellen sind mannigfaltig und nur teilweise erforscht. Daher sollen hier nur einige der Interaktionen beschrieben werden, die im Zusammenhang mit FIP bedeutend sind. Da die Untersuchungen der Zytokinverhältnisse bei FIP noch nicht sehr umfangreich sind, wird auch auf humanmedizinische Untersuchungen eingegangen.

Bei FIP wurden erhöhte Profile von IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 und TNF gemessen (bezogen auf den Nachweis von mRNA), wobei IL-1 $\beta$  und IL-18 generell eine hohe Varianz zwischen unterschiedlichen Katzen aufwiesen. Die Werte lagen am höchsten bei Katzen mit generalisierter FIP im Vergleich zu Katzen mit neurologischer FIP [Foley et al. 2003]. Die Autoren definierten hier „neurologische FIP“ als Vorliegen von FIP-spezifischen Läsionen ausschließlich im ZNS. Alle Katzen, die außerdem auch andernorts Läsionen aufwiesen, wurden der Gruppe „generalisierte FIP“ zugeordnet.

TNF ist ein Zytokin, das vor allem bei Infektionen mit gram-negativen Bakterien ausgeschüttet wird. Es moduliert die Effekte des LPS und verstärkt so die Auswirkungen der Infektion. Dabei kann es zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) und zum septischen

Schock kommen. TNF wird produziert von mononukleären Phagozyten, T-Lymphozyten, NK-Zellen, Mastzellen und Hepatozyten [Abbas et al. 1997, Frede 1996]. Die Anwesenheit von  $\text{IFN}\gamma$  unterstützt die TNF-Produktion. Die Affinität zum TNF-Rezeptor ist relativ gering ( $K_d = 5 \times 10^{-10}$  M), daher sind verhältnismäßig große Mengen von TNF nötig, um alle Rezeptoren zu besetzen. TNF-Rezeptoren befinden sich auf fast allen Zellarten. Der intrazelluläre Wirkmechanismus verläuft über die  $\text{NF}\kappa\text{B}$  oder AP1-Kaskade. Werden kleine Mengen TNF produziert, so folgt eine parakrine Wirkung auf Leukozyten und Endothelzellen: die Adhäsionsmoleküle werden vermehrt exprimiert und neutrophile Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten wandern aus den Gefäßen aus. TNF bewirkt dann an den mononukleären Phagozyten die Ausschüttung von Chemokinen und die weitere Rekrutierung von Leukozyten. Es werden die Angiogenese, der Gewebsumbau und das Fibroblastenwachstum gefördert, wenn TNF chronisch ausgeschüttet wird. TNF induziert die Apoptose mehrerer Zellen, darunter Tumorzellen. Wenn TNF in sehr großen Mengen vorliegt und in die Blutbahn gelangt, wirkt es als „endogenes Pyrogen“, ähnlich wie  $\text{IL-1}\beta$ . Es stimuliert die Sekretion von  $\text{IL-6}$  und dessen Ausschüttung in die Blutbahn. In der Leber werden Hepatozyten zur Produktion von akute-Phase-Proteinen (aPP) stimuliert, darunter bei der Katze besonders Serum-Amyloid A (SAA). Dies ist eine Gemeinsamkeit mit  $\text{IL-1}\beta$ . TNF aktiviert das Gerinnungssystem und führt zu vermehrter Thrombenbildung und zur Aggregation von neutrophilen Granulozyten. Im Knochenmark hemmt es die Stammzeldifferenzierung. Es fördert die Bildung von NO und reduziert so die Myokardkontraktilität und die Gewebepfusion sowie den Blutdruck. Der Glukosebedarf der Muskulatur steigt unter TNF-Wirkung so stark, dass die Leber den Blutglukosespiegel nicht aufrecht erhalten kann, es kommt zur hypoglykämischen Krise [Dinarello 1987]. Tiere, die dauerhaft mit subletalen Dosen TNF behandelt wurden, entwickelten eine Anämie, verloren Gewicht und bauten Fettdepots ab [Tizard 2008].

Laut einer humanmedizinischen Studie fördert die Anwesenheit von  $\text{IL-1}\beta$  die Expression von TNF in der Leber [Frede et al. 1996]. Hierbei wurde TNF von Hepatozyten gebildet (Zellkultur, Linie HepG2). In einer weiteren Studie wurde immunhistochemisch TNF dargestellt, um zu demonstrieren, dass nicht nur mRNA nachweisbar ist, sondern dass die vorhandene mRNA auch translatiert wird (siehe Kapitel 2.3.1). Dabei konnte TNF im Zytoplasma der Hepatozyten nachgewiesen werden. Die Autoren gehen davon aus, dass TNF aus Hepatozyten nicht in die Zirkulation abgegeben wird und daher auto- oder parakrin wirkt. TNF konnte nicht in Kupfferzellen nachgewiesen werden [González-Amaro et al. 1994].

Seit längerem ist bekannt, dass  $\text{IL-1}\beta$  im ganzen Körper Immunantworten koordiniert, Infor-

mationen zum ZNS trägt [Dunn 1993] und damit die Entstehung der Allgemeinsymptome Fieber und Anorexie durch Aktivierung des Hypothalamus fördert [Gaykema et al. 1995]. IL-1 $\beta$  vermittelt Informationen voraussichtlich nicht nur hormonartig, sondern auch über den N. vagus. Zumindest wirken Injektionen von IL-1 $\beta$  stimulierend auf hepatische [Nijima 1996] und andere viszerale vagale Nervenfasern [Schwartz 2002]. Auch wurde mRNA für IL-1-Rezeptoren in Nervenfasern sensorischer Vagusfasern nachgewiesen [Ek et al. 1998]. Auf Grund dieser Erkenntnisse wird postuliert, dass der N. vagus eine wichtige Route ist, auf der IL-1 $\beta$  Wirkungen zum ZNS vermitteln kann und damit Allgemeinsymptome wie Anorexie, Abgeschlagenheit und Fieber auslösen kann [Watkins et al. 1995, Hansen und Krüger 1997, Gordon 2000]. Hierbei muss beachtet werden, dass IL-1ra in ausreichender Menge unter experimentellen Bedingungen die Effekte von IL-1 $\beta$  vollständig antagonisieren konnte [Gaige et al. 2004].

IL-10 wird ebenfalls von mononukleären Phagozyten und Lymphozyten produziert und wirkt als regulatorisches Zytokin hemmend auf TNF, IL-1 $\beta$ , IL-12 und verschiedene Chemokine [Balwill und Burke 1989].

Die Bildung von IL-6 wird durch IL-1 $\beta$  und TNF stimuliert [Sironi et al. 1989]. IL-6 wird von mononukleären Phagozyten, Endothelzellen und Fibroblasten synthetisiert und wirkt auf B-Lymphozyten, Knochenmarkstammzellen und Hepatozyten. Auf B-Lymphozyten wirkt es als Wachstums- und Differenzierungsfaktor. Hepatozyten werden durch IL-6 angeregt, Fibrinogen, Hepcidin und Haptoglobin zu produzieren, die beide zu den aPP gehören. Hepcidin ist ein cysteinreiches Protein, das in der Leber gebildet wird und gilt als Regulator des Eisenstoffwechsels. Hepcidin steuert die enterale Eisenresorption, die Eisenspeicherung in der Leber und die Wiederaufbereitung von Eisen durch Makrophagen [Nemeth und Ganz 2006]. Haptoglobin und Hepcidin binden Eisenmoleküle und machen diese damit unerreichbar für Mikroorganismen. Hepcidin trägt durch die genannten Wirkungen zur Bildung einer Eisenmangel-Anämie vornehmlich bei Entzündungen bei [Nemeth et al. 2004, Roy und Andrews 2005]. Die Entstehung des Fiebers wird durch eine Kombination von IL-1 $\beta$ , TNF und IL-6 beeinflusst. Dabei wird die Produktion von Prostaglandin E<sub>2</sub> erhöht und so im Hypothalamus der Temperatur-Sollwert erhöht. Es folgt eine periphere Vasokonstriktion und vermehrtes Zittern, bis die Temperatur den neuen Sollwert erreicht hat.

In einer weiteren Studie am Menschen wurde beobachtet, dass die Level von IL-1 $\beta$ , IL-1ra und TNF in den Exsudaten von Peritonitis-Patienten, die mittels Peritoneal-Dialyse behandelt worden waren, erhöht waren. In den meisten Fällen lag eine bakterielle Infektion zu Grunde.

Die höchsten Werte im Dialysat wurden einen Tag nach Beginn der Infektion gemessen, TNF war bei 96 % der Patienten erhöht, IL-1 $\beta$  bei 75 % und IL-1ra bei 100 % im Vergleich zu Patienten ohne Infektion. Die Werte im Serum lagen bei allen 3 Zytokinen niedriger, IL-1 $\beta$  war nur bei 8 % der Patienten erhöht. Patienten mit höher virulenten Infektionserregern wiesen höhere Zytokinlevel auf [Brauner et al. 1996].

In einer Studie über ulzerative Colitis beim Menschen wurde festgestellt, dass das Vorkommen von IL-1 $\beta$  und TNF in entzündeten Arrealen erhöht war. Die genannten Zytokine trugen nach Autorenmeinung erheblich zur Unterhaltung und Verschlimmerung der Entzündung bei [Chang und Ouyang 2008]. In diesem Zusammenhang ist es interessant zu beobachten, ob das Vorkommen von IL-1 $\beta$  bei FIP ebenfalls auf morphologische Läsionen beschränkt ist oder ob es diffus vorkommt.

IL-1 $\beta$  induziert die Produktion von IL-2, IL-3, IL-4 und IL-6, einer Reihe von CSF (colony stimulation factors), induziert die Freisetzung von Histamin und von Granula aus neutrophilen Granulozyten [Dinarello 1987]. Unter experimentellen Bedingungen bewirkten IL-1 $\beta$  und TNF zusammen die Ausprägung einer Lungenblutung und eines Schocks in Dosen, in denen die einzelnen Zytokine nicht wirksam waren [Dinarello 1987]. Der Autor folgerte, dass im Falle einer Entzündung eine gleichzeitige Stimulierung beider Zytokine erfolgt und daher für den Patient eine Synergie der beiden Stoffe resultiert.

Die Genexpression der verschiedensten Stoffe wird durch IL-1 $\beta$  gesteigert, darunter die der im letzten Absatz genannten Zytokine sowie Cyclooxygenase (Typ 2), mehrerer Wachstumsfaktoren, Fibrinogen, Adhäsionsmoleküle, Kollagen IV und INOS mit einem daraus resultierenden erhöhten NO-Vorkommen. Eine Übersicht findet sich bei Dinarello [1996].

Die Entfernung apoptotischer Zellen obliegt den Makrophagen. Sie soll ohne Ausbildung einer Entzündung ablaufen, da es sich hierbei primär um einen physiologischen Prozess handelt. Fadok et al. [1998] entdeckten in diesem Zusammenhang, dass die Phagozytose von neutrophilen Granulozyten durch Makrophagen die Bildung von IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, GM-CSF, TNF, Leukotrien C4 und Thromboxan B2 hemmte und im Gegensatz die Produktion von TGF $\beta$ 1, PGE $_2$  und PAF erhöhte. Außerdem demonstrierten sie, dass die experimentelle Zugabe von TGF $\beta$ 1, PGE $_2$  und PAF die LPS-stimulierte Produktion proinflammatorischer Zytokine hemmte. Die Autoren folgerten, dass der Erfolg einer Heilung nicht nur vom Abtransport von Zelldetritus und Entzündungsprodukten abhängt, sondern auch von der Unterdrückung von Entzündungsmediatoren.

Ein wichtiger Schlüsselmechanismus im Entzündungsgeschehen ist die Produktion von aPP durch die Leber. Im Tierversuch konnte durch Applikation von rekombinantem IL-1 $\beta$  in der Leber von Ratten und Mäusen die Produktion von aPP stimuliert werden. Die Autoren konnten höhere Spiegel von  $\alpha$ 1-saurem Glykoprotein und anderen aPP sowie erniedrigte Konzentrationen von Albumin („negatives aPP“) feststellen [Gauldie et al. 1987].

In Untersuchungen von Gelain et al. [2006] wurde mittels RT-PCR das Vorkommen von mRNA von IL-1 $\beta$  und IFN $\gamma$  gemessen. Dabei fielen erhöhte Werte bei FCoV-infizierten Katzen nach dem Auftreten eines FIP-Falles im Bestand auf. Da vor allem T-Lymphozyten IFN $\gamma$  produzieren, wurden die erhöhten IFN $\gamma$ -Werte zurückgeführt auf das gesteigerte Vorkommen von CD8-positiven Lymphozyten bei FCoV-positiven Katzen, die aber keine FIP entwickelt hatten. Bei Katzen mit FIP, die eine Lymphozytendepletion aufwiesen, waren die Spiegel von IFN $\gamma$  erniedrigt [Kiss et al. 2004]. Gelain et al. [2006] schlossen auch, dass die erhöhten Konzentrationen von IFN $\gamma$  und IL-1 $\beta$  die FCoV-positiven Katzen vor der Entwicklung einer FIP schützten [vgl. auch Kiss et al. 2004]. Die Autoren nahmen auf Grund ihrer Ergebnisse an, dass gesteigerte Zytokinspiegel, neben IFN $\gamma$  auch solche von IL-12, IL-6 und IL-1 $\beta$ , vor FIP schützen könnten und sich durch ihre Messung auch empfängliche Katzen identifizieren lassen müssten.

Die Bedeutung der Zytokine nicht nur für die Abwehr, sondern auch für die Entwicklung von Allgemeinsymptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Anorexie und Gewichtsverlust werden schon lange diskutiert [Dinarello 1987, Dinarello et al. 1987] und bestätigt [Loftis 2008]. Daher erscheint auch uns der Ansatz, dass proinflammatorische Zytokine bei FIP eine wichtige Rolle spielen, richtig und weiterhin erforschenswert.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Untersuchungsmaterial**

Die Untersuchungen wurden an den Lebern von 82 Katzen durchgeführt (siehe Anhang, Tabelle 9.1), die pathologisch-anatomisch und pathologisch-histologische Veränderungen im Sinne der Felinen Infektiösen Peritonitis (FIP) aufwiesen, und bei denen immunhistologisch das Vorkommen von FCoV-Antigen nachgewiesen wurde. Die Tiere entstammten dem Sektionsgut des Instituts für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen und wurden von Kliniken, Tierarztpraxen oder Besitzern zur Routinesektion eingeschickt. Als Kontrollkatzen dienten 91 Katzen mit anderen Erkrankungen als FIP (s. Anhang, Tabelle 9.2), die ebenfalls aus dem routinemäßigen Sektionsmaterial der Justus-Liebig-Universität Gießen stammten.

Die Rasse-, Geschlechts- und Altersverteilung sowie die erhobenen Befunde der Routine-Diagnostik der FIP- und Kontrollkatzen finden sich im Anhang in den oben genannten Tabellen 9.1 und 9.2.

### **3.2 Bearbeitung der Proben für die histologische und immunhistologische Untersuchung**

#### **3.2.1 Fixierung der Gewebe**

Die Lebern wurden in neutralisiertem, nicht gepuffertem, 10 %igem Formalin für 18-24 Stunden bei Raumtemperatur fixiert. Anschließend erfolgte routinemäßig die Einbettung in Paraffin (Schmelzpunkt 56-58°C; Vogel GmbH & Co KG, Gießen).

## 3.2.2 Histopathologische Präparation

Von den in Paraffin eingebetteten Geweben wurden Schnitte hergestellt, auf SuperFrost® Plus-Objektträger (041300, Menzel Gläser, Braunschweig) aufgezogen und bei Raumtemperatur über Nacht getrocknet. Die aufgezogenen Schnitte wurden am nächsten Tag weiterverarbeitet.

## 3.3 Immunhistologie

### 3.3.1 Seren und Antiseren

#### Ziegenserum

Das Serum von gesunden Ziegen wurde zugekauft von Sigma-Aldrich (Ziegennormalserum). Um die IgG-Fraktion aus dem Serum zu isolieren, wurde das native Ziegenserum entsprechend dem Protokoll des Herstellers durch eine Protein-G-Säule (HiTrap Protein G, GE Healthcare/Amersham Biosciences, 17-0404-03) gefiltert, die IgG-freie Fraktion verworfen und das Eluat in 1 M Tris-HCl-Puffer, pH 9,0, aufgefangen. Anschließend erfolgte die photometrische (Shimadzu Photospektrometer) Bestimmung des IgG-Gehaltes bei 230 nm und 280 nm. Die Quantifizierung beruht auf der Messung der Eigenabsorption des Proteins. Dabei wird die Absorption durch den Gehalt der Substanz an Trypsin und Tryptophan bestimmt, die eine Absorption im UV-Bereich besitzen.

Verwendete Regression:

$$\text{Proteinkonzentration } (\mu\text{g/ml}) = 183 \times \text{Absorption}_{230} - 75,8 \times \text{Absorption}_{260}$$

Das Serum wurde portioniert und bis zur Verwendung bei -70 °C gelagert.

#### Rattenserum

Das Blut von gesunden Ratten wurde nach 2-4 Stunden Stehen bei Raumtemperatur für 10 min bei 1500 x g zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum abgesaugt und mit 0,05 % Merthiolat als Konservierungsmittel versetzt. Das portionierte Serum wurde bis zur Verwendung bei -70 °C gelagert.

#### Antiseren

##### Primärantikörper

Die verwendeten Primärantikörper sind in Tabelle 3.1 aufgeführt:

Antikörper	Bezugsquelle, Bestellnummer	Verdünnung
Ziege anti-felines IL-1 $\beta$	R&D Systems Hamburg, AF 1796	1:200 in PBS
Maus anti-Coronavirus (FCV 3-70)	Custom Monoclonals, Sacramento, CA, USA	1:80 in TBS-1 % BSA

Tabelle 3.1: In der Immunhistologie verwendete Primärantikörper

### Sekundärantikörper

Die verwendeten Sekundärantikörper sind in Tabelle 3.2 aufgeführt:

Antikörper	Bezugsquelle, Bestellnummer	Verdünnung
Kaninchen anti-Ziege IgG (H+L)	Dianova GmbH, Hamburg, 305-005-003	1:1000 in TBS-1 % BSA
Ratte anti-Maus IgG (H+L)	Dianova GmbH, Hamburg, 415-005-100	1:100 in TBS
PAP Ziege	Dianova GmbH, Hamburg, 123-005-024	1:1000 in TBS-1 % BSA
PAP Maus	Dianova GmbH, Hamburg, 223-005-025	1:500 in TBS-1 % BSA

Tabelle 3.2: In der Immunhistologie verwendete Sekundärantikörper

### 3.3.2 Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$

Der Nachweis des IL-1 $\beta$ -Antigens erfolgte unter Anwendung der Peroxidase-anti-Peroxidase-(PAP)-Methode [Sternberger et al. 1970, Kipar et al. 1998] mit einem polyklonalen Antikörper (Ziege anti-felines IL-1 $\beta$ , AF1796, R&D Systems, Hamburg). Sämtliche Inkubationen wurden, sofern nicht anders vermerkt, bei Raumtemperatur durchgeführt.

1. 10 min Entparaffinieren der Schnitte in Xylol-Ersatz (Roti-Histol<sup>®</sup> Carl Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe); anschließend je 3 min Alkoholbäder (2 x Isopropanol, 1 x 96 % Ethanol, 1 x 80 % Ethanol)
2. Inaktivierung der endogenen Peroxidase durch Inkubation in Methanol mit frisch zuge-setztem 0,5 % Wasserstoffperoxid (Perhydrol<sup>®</sup> 30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> p.a.; Merck Eurolab GmbH, Darmstadt) für 30 min
3. Waschen der Schnitte in TBS (pH 7,6; siehe Anhang, Kapitel 9.6)
4. Vorbehandlung mit Target Retrieval<sup>®</sup> (S2368, Dako Deutschland GmbH, Hamburg): Einbringen der Schnitte in Plastikküvetten mit vorgewärmtem Target Retrieval<sup>®</sup> pH 9 und Inkubation im Wasserbad (Lauda Thermostat, Dr. R. Wobser KG, Messgerätewerk Lauda) bei 97 °C für 25 min, danach Abkühlen lassen der Schnitte in der Lösung für 15 min bei Raumtemperatur, Waschen der Schnitte in TBS für 5 min
5. Aufbringen der Schnitte auf Coverplate<sup>™</sup> (Life Science Int. GmbH, Frankfurt/Main) und Einsetzen in Sequenza<sup>™</sup>-Einsätze
6. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in die Coverplates<sup>™</sup>
7. Blocken mit 1 % Bovinem Serumalbumin (BSA) in TBS für 10 min
8. Auftragen des polyklonalen Primärantikörpers Ziege anti-felines IL-1 $\beta$ , 1:200 in TBS-1 % BSA verdünnt, respektive des Kontroll-Ziegen-IgGs in der entsprechenden Konzentration (3 mg/ml verdünnt 1:3000 mit TBS-1 % BSA) und Inkubation für 12-16 Stunden bei 4 °C
9. 3 x waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate<sup>™</sup>

10. Inkubieren mit dem polyklonalen Sekundärantikörper Kaninchen anti-Ziege (1:1000 verdünnt in TBS-1% BSA) für 30 min
11. 3 x waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
12. Inkubieren mit dem 1:1000 in TBS-1 % BSA verdünnten Ziegen-PAP für 30 min
13. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™ und anschließende Entnahme der Objektträger aus den Coverplates™
14. 10 min Inkubation der Schnitte unter ständigem Rühren (Magnetrührer) in einer Glasküvette in 0,05 % 3,3'-Diaminobenzidintetrahydrochlorid (DAB; Fluka-Feinchemikalien GmbH, Neu-Ulm) mit 0,01 % Wasserstoffperoxid (s.o.) in 0,1 M Imidazolpuffer (pH 7,1, siehe Anhang)
15. Waschen der Schnitte 3 x 5 min in TBS, 5 min in Aqua dest., 5 min in Kardasewitsch (siehe Anhang), zweimal 5 min in Aqua dest.
16. Gegenfärben der Schnitte für ca. 40 sec in Papanicolaous Hämatoxylin (Papanicolaou 1b, Merck Eurolab GmbH, Darmstadt, 1:10 in Aqua dest.), danach 5 min Bläuen in Leitungswasser und 5 min waschen in Aqua dest.
17. Entwässern der Schnitte in aufsteigender Alkoholreihe (50 % Ethanol bis Isopropanol) und zweimaliges Klären in Roti-Histol® für je 3 min
18. Eindecken mit Folie am Eindeckautomaten (Tissue-Teck®, Mod 4765, Vogel Wilhelm GmbH, Gießen)

### 3.3.3 Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen

Der Nachweis des FCoV-Antigens erfolgte unter Anwendung der Peroxidase-anti-Peroxidase-(PAP)-Methode [Sternberger et al. 1970, Kipar et al. 1998] mit einem monoklonalen Antikörper (Kaninchen anti-Coronavirus, Klon FCV 3-70, Custom Monoclonals Int., Sacramento, California, USA). Sämtliche Inkubationen wurden, sofern nicht anders vermerkt, bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Schritte 13-18 sind mit dem Protokoll 3.3.2 identisch und diesem zu entnehmen.

1. 10 min Entparaffinieren der Schnitte in Xylol-Ersatz (Roti-Histol®; Carl Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe); anschließend je 3 min Alkoholbäder (2 x Isopropanol, 1 x 96% Alkohol)

2. Inaktivierung der endogenen Peroxidase durch Inkubation in Methanol mit frisch zuge-  
setztem 0,5% Wasserstoffperoxid (Perhydrol®30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> p.a.; Merck Eurolab GmbH,  
Darmstadt) für 30 min
3. Waschen der Schnitte in TBS (pH 7,6; s. Anhang)
4. Vorbehandlung mit 10 mM Zitratpuffer pH 6,0: Waschen der Schnitte in Aqua bi-  
dest. für 5 min, 10 min Inkubation der Objektträger in Plastikkuvetten im Wasserbad  
(Lauda Thermostat, Dr. R. Wobser KG, Messgerätewerk Lauda) bei 97 °C in dem  
vorgewärmten Zitratpuffer, danach Abkühlen lassen der Schnitte in der Lösung für 15  
min bei Raumtemperatur, Waschen der Schnitte in TBS für 5 min
5. Aufbringen der Schnitte auf Coverplates™ (Life Science Int. GmbH, Frankfurt/Main)  
und Einsetzen in Sequenza™-Einsätze
6. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in die Coverplates™
7. 10 min Blocken mit 10 % Rattenserum in TBS
8. Auftragen des monoklonalen Primärantikörper Maus anti-FCV, respektive des Kon-  
trollantikörpers (monoklonaler Antikörper T1, der gegen ein Oberflächenantigen von  
Hühner-T-Lymphozyten gerichtet ist [Hirschberger 1987] in jeweils gleicher Verdün-  
nung (1:80 in TBS-1 % BSA), Inkubation für 12-16 Stunden bei 4 °C
9. 3 x Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
10. Inkubieren mit dem polyklonalen Sekundärantikörper Ratte anti-Maus IgG (1:100 in  
TBS) für 30 min
11. 3 x Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
12. Inkubieren mit dem 1:500 in TBS verdünnten Maus-PAP für 30 min

### 3.3.4 Immunhistologische Kontrollen

Für den Nachweis von IL-1 $\beta$  diente die Leber einer bekannt FIP-positiven Katze mit starker Expression von IL-1 $\beta$  als Positivkontrolle. Schnitte dieser Referenzleber wurden auf alle Objektträger zusätzlich zu den Testschnitten mit aufgezogen.

Für das FCoV-Antigen dienten FIP-Granulome eines bekannt positiven Falles als Positivkontrolle.

Als Negativkontrollen dienten die jeweils parallel mit dem Kontrollserum inkubierten Folgeschnitte.

### **3.3.5 Beurteilung der Immunhistologie**

#### **Nachweis von IL-1 $\beta$ -Antigen**

Bei positiver Reaktion zeigt sich im Zytoplasma Antigen-exprimierender Zellen eine feingranuläre, senffarbene, hellbraune oder braune Färbung.

#### **Nachweis von FCoV-Antigen**

Bei positiver Reaktion zeigt sich im Zytoplasma infizierter Zellen eine feingranuläre braune Färbung.

### **3.3.6 Semiquantitative Auswertung**

Die Menge der Zellen, die positiv mit dem IL-1 $\beta$ -Marker reagierten, wurde ins Verhältnis gesetzt zur gesamten Zellpopulation in verschiedenen Gewebekompartimenten (z.B. Granulome) und somit semiquantitativ beurteilt.

### **3.3.7 Validierung der Nachweisdauer**

Die Leber einer frisch toten FIP-Katze wurde portioniert und zu verschiedenen Zeitpunkten, beginnend ca. 6 Stunden p.m., in Formalin fixiert. Die Intervalle beliefen sich auf 12 Stunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Auf diese Leberstücke wurde die Immunhistologie zum Nachweis von IL-1 $\beta$  (siehe Kap.3.3.2) angewandt.

### **3.3.8 Statistische Auswertung**

Zur statistischen Analyse der ausgewerteten Zellsignale und zur Bestimmung der Signifikanz wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (U-Test) angewandt. Er dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen.

Es erfolgt eine Rangvergabe für jeden Wert, anschließend wird die Summe aus den Rängen eines Merkmals gebildet. Diese Summe wird verglichen mit allen möglichen Rang-Summen, die aus einer zufälligen Anordnung der Daten in 2 Gruppen resultieren können. Daraus ergibt sich, ob A häufiger vorkommt als B, oder ob beides gleich häufig vorkommt (Null-Hypothese).

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman beschreibt die Stärke eines Zusammenhangs zweier Merkmale. Er ist ein Maß für die lineare Assoziation zwischen zwei stetig-quantitativen Merkmalen. Der Korrelationskoeffizient liegt im Wertebereich von -1 bis +1. Je näher der Wert an 1 liegt, desto stärker ist die Korrelation, je näher er an 0 liegt, desto schwächer ist die Korrelation. Bei positivem Wert werden die verglichenen Merkmale beide größer, bei negativem Wert werden beide kleiner. Die Berechnung beruht nicht auf den Originalwerten, sondern auf den vergebenen Rangzahlen. Es wurde außerdem berechnet, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass diese Korrelation durch Zufall entstanden ist (p-Wert). Ist dieser Wert  $p \leq 0,05$ , so ist die Wahrscheinlichkeit extrem gering, dass die Korrelation zufällig entstanden ist. Das heißt, die Korrelation ist signifikant.

Die Berechnung erfolgte mit Hilfe von BMDP/Dynamic, Release 7.0 (DIXON, 1993), sowie TESTIMATE6 [Rahlf's 2002].

## 4 Ergebnisse

Untersucht wurden die Lebern von 173 Katzen. Davon waren 82 Katzen an FIP gestorben oder deswegen euthanasiert worden und 91 Katzen wegen anderer, überwiegend nicht-infektiöser Erkrankungen gestorben oder euthanasiert worden. Letztere stellen die Vergleichsgruppe zu den Katzen mit FIP dar. Bei allen Katzen mit FIP wurde die Erkrankung pathologisch-anatomisch und -histologisch sowie durch den immunhistologischen Nachweis von FCoV-Antigen diagnostiziert. Dies ist im Anhang in den Tabellen 9.1 und 9.2 dargestellt.

Die prozentualen Anteile der beiden Gruppen betragen:

FIP-Katzen: 47 %, Kontroll-Katzen: 53 %

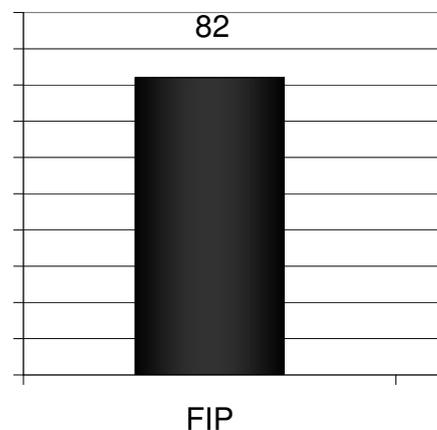


Abbildung 4.1: Anteile der Katzensgruppen

Die Altersverteilung der beiden Gruppen ist in Abb. 4.2 dargestellt. In der Gruppe der FIP-Katzen war das jüngste Tier 1 Woche und das älteste 9 Jahre alt. Der Mittelwert beläuft

sich auf 1,04 Jahre und der Median liegt bei 6 Monaten.

In der Gruppe der Kontrollkatzen war das jüngste Tier 0 Tage und das älteste 17 Jahre alt. Hier liegt der Mittelwert bei 4,09 Jahren und der Median bei 2 Jahren.

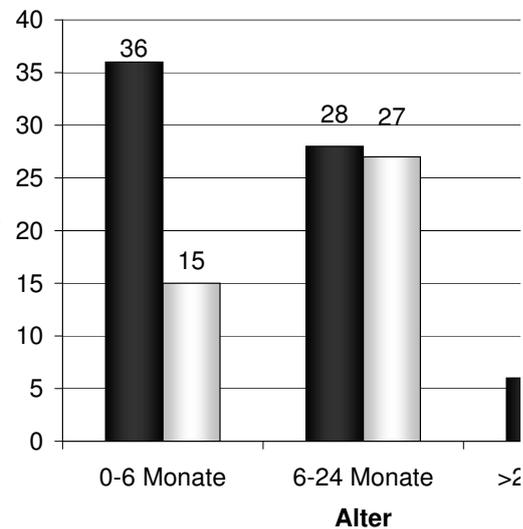


Abbildung 4.2: Altersverteilung der FIP-Katzen und der Kontrollkatzen

## 4.1 Auswertung der Immunhistologie

### 4.1.1 Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen

In der Auswertung des immunhistologischen Nachweises von FCoV konnte bei allen verwendeten Katzen mit FIP ein positiver Antigennachweis mittels des monoklonalen Antikörpers FCV3-70 geführt werden. Im positiven Fall ist eine feingranuläre braune Färbung betroffener Zellen oder auch zellfrei in Granulomen und Nekrosen verschiedener Organe darstellbar [vgl. Kipar et al. 1998].

### 4.1.2 Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$

In der Auswertung des immunhistologischen Nachweises von IL-1 $\beta$  konnte ein zellständiges Signal erkannt werden. Es wurden Signale bei den folgenden Zellarten gefunden:

Gewebsmakrophagen, Monozyten, Kupfferzellen und Gallengangsepithelzellen (GG). Zellfreies Signal konnte nicht beobachtet werden.

Es wurden Signale mit schwacher bis mittlerer Intensität festgestellt, da die Färbung des Substrates (DAB) lediglich einen senffarbenen bis hellbraunen Farbton und nicht, wie bei starkem Signal bekannt, eine braune Färbung ergab (vgl. Kapitel 4.1.1).

Generell zeigten nicht alle Katzen eine IL-1 $\beta$ -Expression (siehe in diesem Kapitel folgende Einzelaufstellungen). Ebenso zeigten nicht alle Läsionen eines Schnittes ein Signal. Es wurde die Farbintensität semiquantitativ und die Häufigkeit des Auftretens des Signals pro 40er Gesichtsfeld bewertet. Intensität und Häufigkeit waren dabei korreliert. Sofern in Grenzbereichen keine eindeutige Eingruppierung erfolgen konnte, wurde die Farbintensität als zweites Kriterium herangezogen (Bsp.: durchschnittlich 7 stark gefärbte Zellen = 2, durchschnittlich 8 schwach gefärbte Zellen = 1). Die Einteilung erfolgte in die folgenden Abstufungen:

0	kein Signal
1	gering (1-7 Zellen pro 40er Gesichtsfeld)
2	mittel (8-15 Zellen pro 40er Gesichtsfeld)
3	hoch (über 15 Zellen pro 40er Gesichtsfeld)

Tabelle 4.1: Bewertung der Signalhäufigkeit

Für Gallengangsepithelien erfolgte die gleiche Auswertung im 20er Gesichtsfeld.

Als Anschauungshilfe finden sich hierzu Beispielbilder im Kapitel 8.

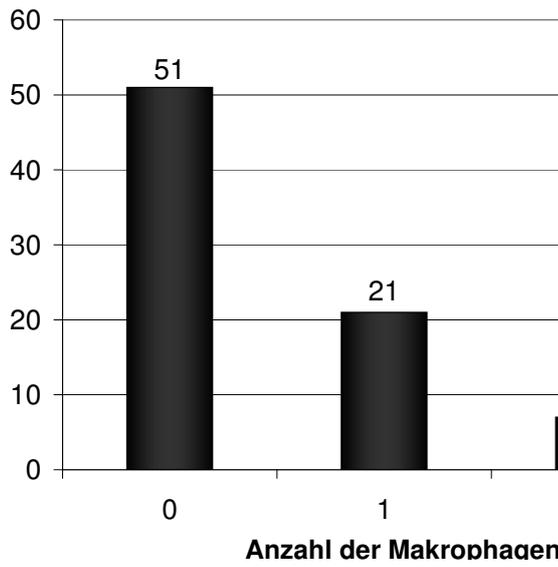
### **Gewebsmakrophagen:**

Die IL-1 $\beta$ -positiven Gewebsmakrophagen befanden sich bis auf Einzelfälle in FIP-Granulomen. Dabei konnten positive Gewebsmakrophagen sowohl im Zentrum als auch am Rand eines Granuloms festgestellt werden. Außerdem konnten positive Gewebsmakrophagen sowohl in jüngeren (makrophagenreichen) Granulomen als auch in älteren (plasmazellreichen) Granulomen und in deren Übergangsformen in den genannten Lokalisationen nachgewiesen werden. Ebenso verhielt es sich mit Granulomen mit zentraler Nekrose, soweit noch Makrophagen innerhalb der Nekrose identifiziert werden konnten.

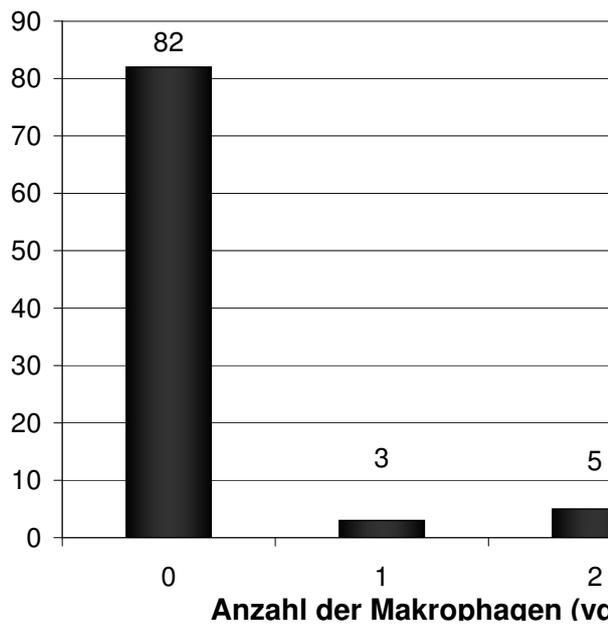
Bei Katzen mit FIP zeigten 31 von 82 Tieren (38 %) ein Signal in Gewebsmakrophagen,

wogegen bei Kontroll-Katzen nur bei 9 von 91 Tieren (10 %) ein Signal in gemischtzelligen periportalen Infiltraten festgestellt werden konnte.

Die Häufigkeit positiver Gewebsmakrophagen bei Katzen mit FIP gibt Abb. 4.3(a) wieder. Die Häufigkeit positiver Gewebsmakrophagen in der Kontrollgruppe ist in Abb. 4.3(b) zu finden.



(a) Häufigkeit IL-1 $\beta$ -positiver Gewebsmakrophagen bei Katzen mit FIP



(b) Häufigkeit IL-1 $\beta$ -positiver Gewebsmakrophagen bei Kontroll-Katzen

Abbildung 4.3: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Gewebsmakrophagen

Die statistische Auswertung ergab, dass bei Katzen mit FIP signifikant mehr IL-1 $\beta$  in Makrophagen vorkommt als bei Katzen ohne FIP ( $p \leq 0,0001$ ).

Bei Katzen mit FIP trat in 19 von 82 Fällen (23 %) ein Signal in Makrophagen in Infiltraten einer Perihepatitis auf. Diese ist gekennzeichnet durch Fibrinauflagerungen auf der Leberoberfläche und darin eingelagerte Entzündungszellen und kommt vor allem bei der exsudativen Form der FIP vor. Die graphische Darstellung ist in Abb. 4.4 zu finden.

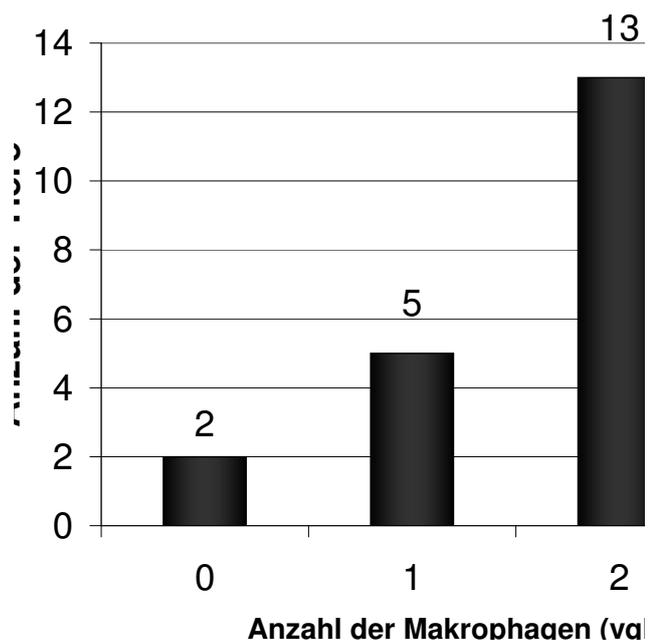
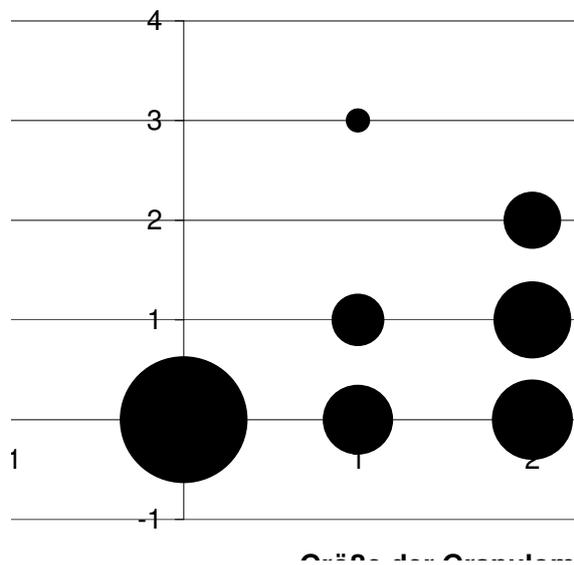


Abbildung 4.4: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Makrophagen in Infiltraten einer Perihepatitis bei FIP-Katzen

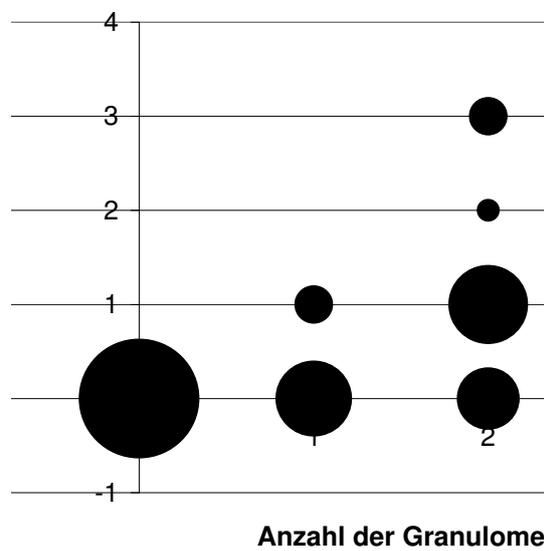
Es wurde das Verhältnis der positiven Makrophagen in Relation zur Größe und Anzahl der Granulome auf dem Schnitt beurteilt. Daran wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet und aus diesem der p-Wert. Die Abb. 4.5(a) und 4.5(b) verdeutlichen die Korrelation der Makrophagen mit der Größe und der Anzahl der Granulome.

Für die Korrelation der Größe der Granulome zu den positiven Makrophagen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet mit: 0,6562; die beiden Parameter sind positiv korreliert, das heißt, dass mit größer werdendem Granulom auch die Anzahl der positiven Makrophagen steigt. Die Korrelation ist signifikant ( $p \leq 0,0001$ ).

Für die Korrelation der Anzahl der Granulome zu den positiven Makrophagen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet mit: 0,7312; die beiden Parameter sind positiv korreliert, das heißt, dass mit größerer Anzahl Granulome auch die Anzahl der positiven Makrophagen signifikant ( $p \leq 0,0001$ ) steigt.



(a) Korrelation der positiven Makrophagen zur Größe der Granulome



(b) Korrelation der positiven Makrophagen zur Anzahl der Granulome

Abbildung 4.5: Korrelation der positiven Makrophagen zur Größe und Anzahl der Granulome

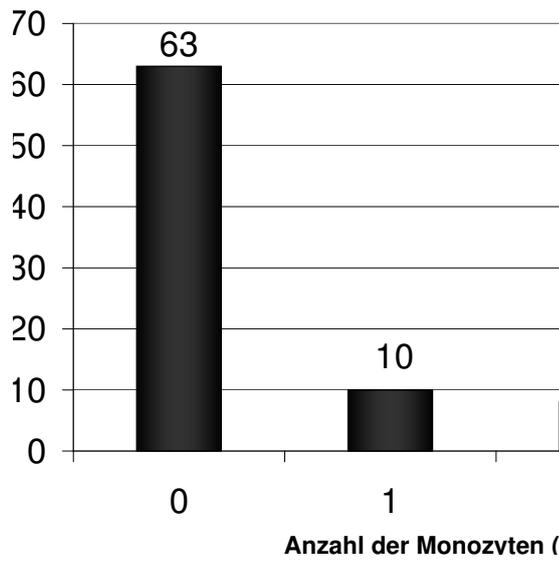
**Monozyten:**

Insgesamt konnte bei 19 von 82 (23 %) Katzen mit FIP ein Signal in Monozyten in Gefäßen beobachtet werden. Bei Kontroll-Katzen kam in 7 Fällen (8 %) ein solches Signal vor. Die statistische Auswertung ergab, dass bei Katzen mit FIP signifikant mehr IL-1 $\beta$  in Monozyten vorkommt als bei Katzen ohne FIP ( $p=0,0033$ ). Dies ist dargestellt in den Abb. 4.6(a) und 4.6(b).

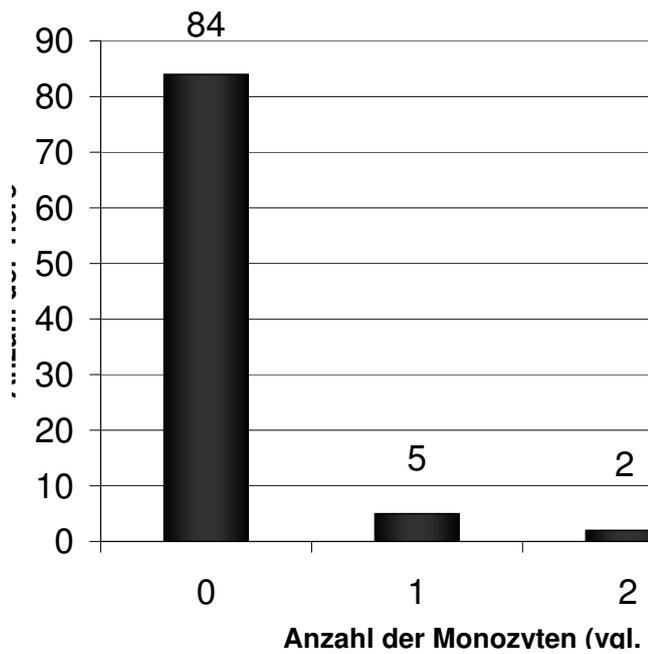
Des Weiteren zeigten Katzen mit FIP regelmäßig eine Aggregation von Monozyten, die vornehmlich in Venen auftrat. Dies war zu beobachten in 45 von 82 Fällen (46 %), im Gegensatz zu Katzen ohne FIP, bei denen nur in 6 Fällen (6 %) kleinere Monozytenaggregate auftraten. Die statistische Auswertung ergab, dass der Unterschied hoch signifikant ist ( $p\leq 0,0001$ ). Eine Übersicht gibt die Abb. 4.7.

Es wurde die Korrelation des Vorkommens der positiven Monozyten zum Vorkommen von Monozytenaggregaten bei FIP-Katzen bewertet. Dies ist dargestellt in Abb. 4.8.

Die statistische Auswertung ergab einen positiven Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,416 und zeigt damit, dass die Korrelation signifikant ist ( $p\leq 0,0001$ ).



(a) Häufigkeit IL-1 $\beta$ -positiver Monozyten bei FIP-Katzen



(b) Häufigkeit IL-1 $\beta$ -positiver Monozyten bei Kontroll-Katzen

Abbildung 4.6: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Monozyten

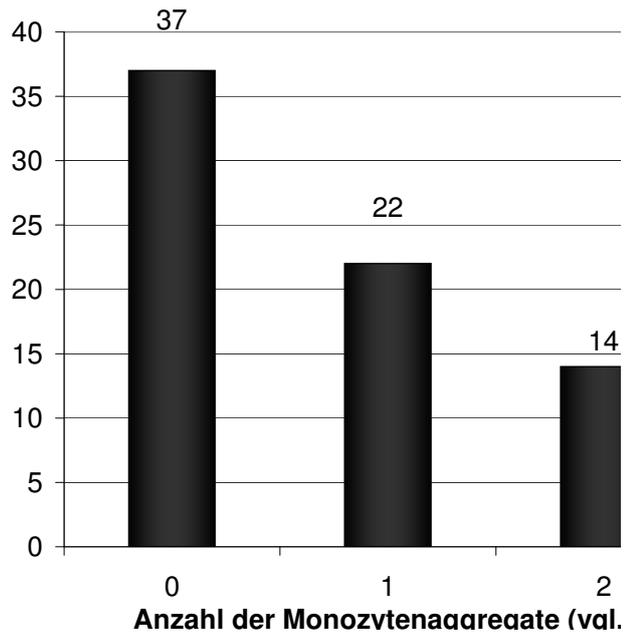


Abbildung 4.7: Häufigkeit von Monozytenaggregaten bei FIP-Katzen

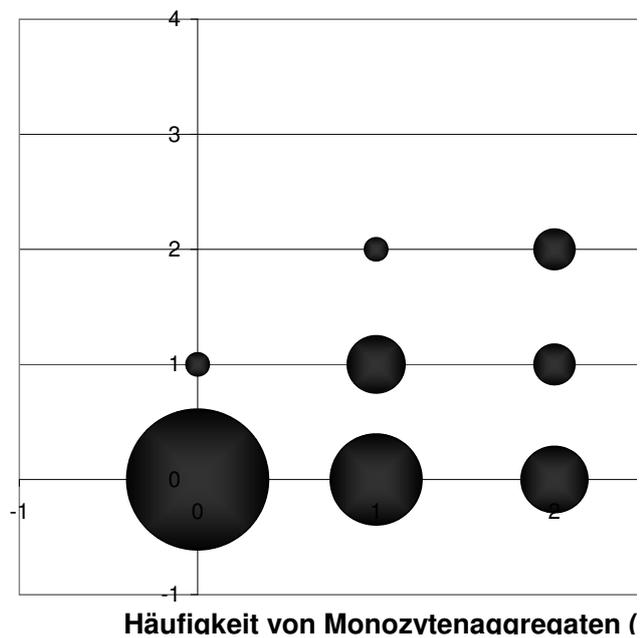
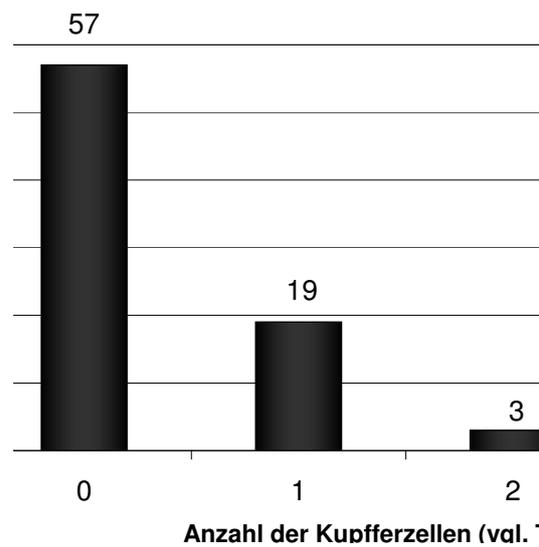


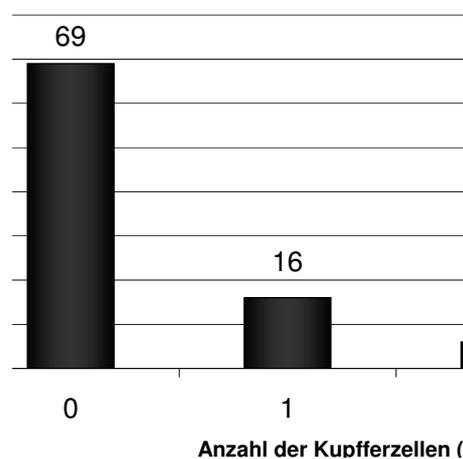
Abbildung 4.8: Korrelation der IL-1 $\beta$ -positiven Monozyten mit Monozytenaggregaten bei FIP-Katzen

**Kupfferzellen:**

In Kupfferzellen konnte sowohl bei Katzen mit als auch bei Katzen ohne FIP ein Signal erkannt werden. Dabei zeigten 25 von 82 (30 %) Katzen mit FIP und 22 von 91 (24 %) Katzen ohne FIP ein Signal. Die Verteilung der Vorkommenshäufigkeit ist in Abb. 4.9(a) und 4.9(b) dargestellt.



(a) Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Kupfferzellen bei FIP-Katzen



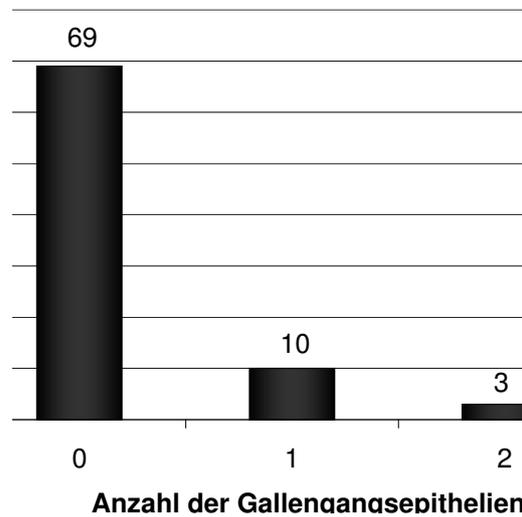
(b) Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Kupfferzellen bei Kontroll-Katzen

Abbildung 4.9: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Kupfferzellen

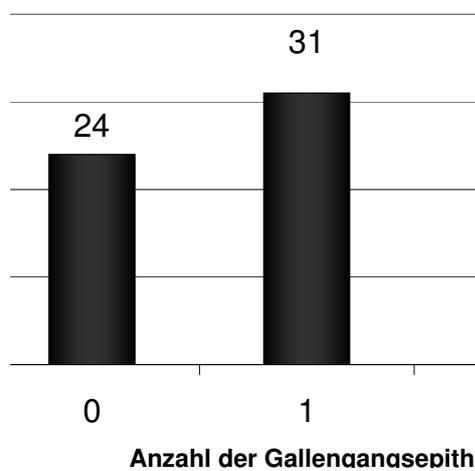
Der Unterschied zwischen den Katzensgruppen ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,3571$ ).

**Gallengangsepithelzellen:**

Vor allem bei Katzen ohne FIP war eine Expression von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen auffällig und war bei 67 von 91 (73 %) Tieren zu beobachten. Bei Katzen mit FIP trat dies in 13 von 82 (16 %) Fällen auf. In Abb. 4.10(a) und 4.10(b) ist die Verteilung der Signalhäufigkeit für beide Gruppen dargestellt.



(a) Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelien bei FIP-Katzen



(b) Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelien bei Kontroll-Katzen

Abbildung 4.10: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelien

Die statistische Auswertung ergab, dass Katzen ohne FIP signifikant mehr IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen exprimieren als Katzen mit FIP ( $p \leq 0,0001$ ). Dabei konnte keine signifikante Korrelation zum Alter der Tiere (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,0068,  $p=0,9523$ ) oder zu ihrer Grunderkrankung/Todesursache ermittelt werden. In Abb. 4.11 sind die Katzen der Kontrollgruppe nach ihren Grunderkrankungen aufgeführt und die Häufigkeit der Expression von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen dargestellt, jedoch ist auch hier kein konkreter Bezug zu einer Grunderkrankung erkennbar.

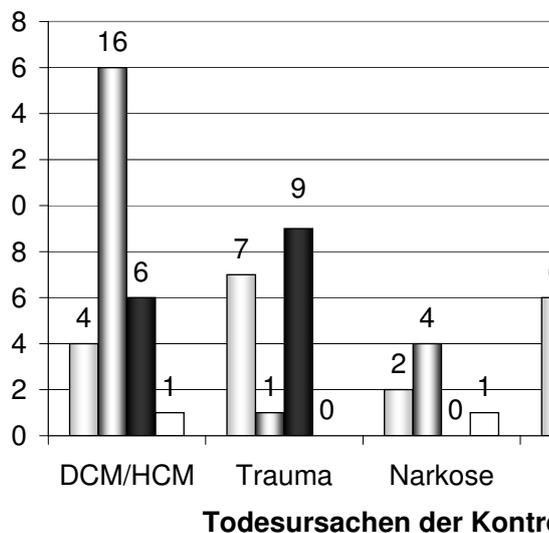


Abbildung 4.11: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelien bei Kontroll-Katzen unter Berücksichtigung der Grunderkrankungen; „GG“= Gallengangsepithelien, Eingruppierung in „0-3“ analog Tab. 4.1; „DCM/HCM“: dilatative/hypertrophe Kardiomyopathie

**Ikterus:**

22 Katzen mit FIP wiesen in der Sektion einen Ikterus auf. Nur 2 dieser Tiere wiesen keine Granulome in der Leber auf. Es wurde beobachtet, dass Katzen mit Ikterus in der Mehrzahl (jeweils 77 %) mittel- und hochgradige Ausprägungen von Anzahl und Größe der Granulome in der Leber hatten (siehe Abb. 4.12).

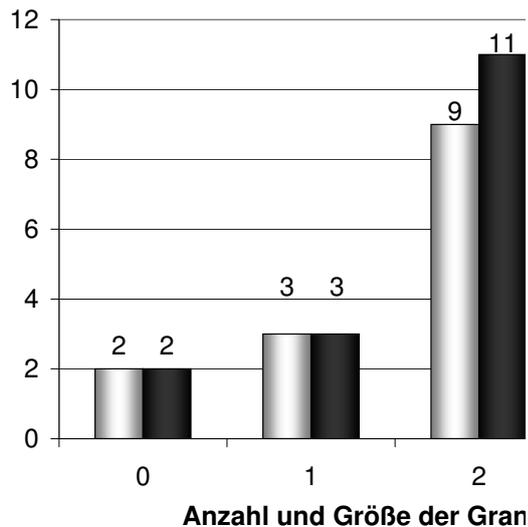


Abbildung 4.12: Granulomanzahl und -größe bei gleichzeitiger Ausprägung eines Ikterus bei FIP-Katzen; Eingruppierung in „0-3“ analog Tab. 4.1

### 4.1.3 Vergleich des Auftretens von FCoV-Antigen und IL-1 $\beta$

Weil sowohl FCoV-Antigen als auch IL-1 $\beta$  in FIP-Granulomen vorkommen, wurde ein Vergleich angestellt. Um zu erfahren, ob in Läsionen, die FCoV-Antigen enthalten, auch IL-1 $\beta$  exprimiert wird, wurden die mit anti-IL-1 $\beta$  inkubierten Schnitte mit den anti-FCoV-inkubierten Schnitten verglichen.

Es wurden hierzu die Schnitte mit dem FCoV-Nachweis ebenso wie die mit dem IL-1 $\beta$ -Nachweis semiquantitativ bewertet und statistisch ausgewertet. Weil einige der Katzen mit exsudativer FIP keine Granulome im Leberparenchym aufwiesen, erfolgte dies bei 51 der 82 Katzen mit FIP.

Die Korrelation ist in Abb. 4.13 erkennbar.

Es wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet mit 0,2463 und  $p=0,0815$ . Daraus ist ersichtlich, dass eine leichte positive Korrelation vorliegt, dass der Zusammenhang aber nicht signifikant ist, obwohl der  $p$ -Wert nahe der Signifikanzgrenze ist.

Einige (26) der untersuchten Tiere wiesen kein FCoV-Antigen in Granulomen der Leber auf (siehe Abb 4.13). Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich in der Schnittebene begründet. Es ist möglich, dass in dem hergestellten Schnitt kein Antigen nachweisbar ist, in einem Folgeschnitt aber sehr wohl. Daher wurden diese Proben noch einmal immunhistologisch

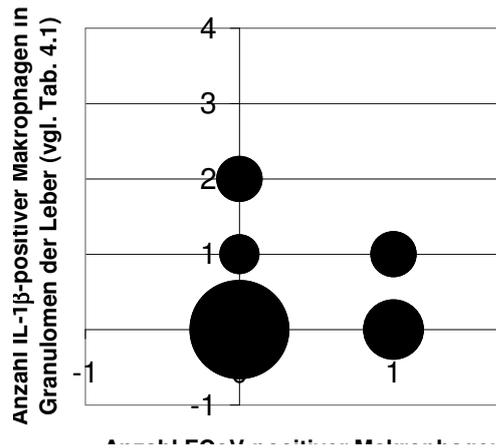


Abbildung 4.13: Korrelation der IL-1 $\beta$ -positiven Makrophagen mit den FCoV-positiven Makrophagen in Granulomen, 1. Auswertung

(FCV 3-70) untersucht und einzeln (siehe Abb. 4.14) und anschließend zusammen mit den Ergebnissen aus der ersten Versuchsreihe ausgewertet. Bei der Zusammenfassung wurden die alten negativen Ergebnisse der erneut getesteten Proben durch die neuen ersetzt (siehe Abb. 4.15). Erwartungsgemäß wurde in Granulomen, die in der ersten Auswertung negativ waren, bei der zweiten Auswertung FCoV nachgewiesen.

Die statistische Auswertung ergab für die neue Auswertung einen Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,3435 und  $p=0,845$ . Diese Ergebnisse bestätigen die bisherige positive Korrelation. Dennoch ist das Ergebnis nicht signifikant.

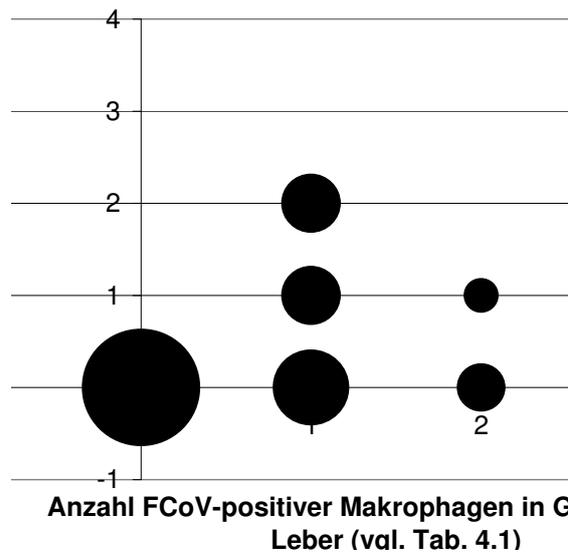


Abbildung 4.14: Korrelation der IL-1 $\beta$ -positiven Makrophagen mit den FCoV-positiven Makrophagen in Granulomen, Wiederholung der 26 negativen Tiere aus Abb. 4.13

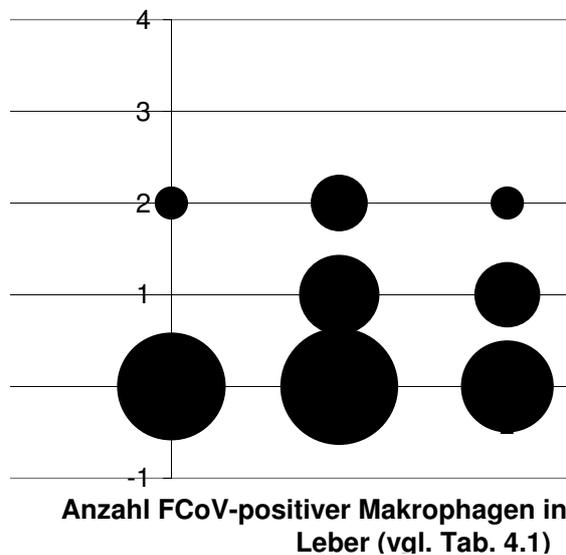


Abbildung 4.15: Korrelation der IL-1 $\beta$ -positiven Makrophagen mit den FCoV-positiven Makrophagen in Granulomen, Zusammenfassung der 1. Auswertung und der Wiederholung (Abb. 4.14)

## 4.2 Auswertung der Nachweisdauer von IL-1 $\beta$

Die Versuchsreihe zur Evaluierung der Möglichkeiten der Nachweisdauer des in dieser Arbeit etablierten immunhistologischen Tests zum Nachweis von IL-1 $\beta$  (siehe Kapitel 3) ergab eine Nachweisgrenze von 30 Stunden post mortem. In den Leberstücken die direkt (ca. 6 Stunden) bis 30 Stunden post mortem fixiert worden waren, war, unter Berücksichtigung der fortschreitenden postmortalen Veränderungen, regelmäßig ein typisches zellständiges Signal wie bei der jeweils mit inkubierten Vergleichsleber erkennbar. In den Leberstücken, die noch länger unfixiert gelagert worden waren, war keinerlei Signal mehr zu erkennen. Außerdem lagen hier bereits gravierende, die Zellarchitektur zerstörende, fäulnisbedingte Veränderungen vor.

## 5 Diskussion

Die FIP ist eine fast immer letale Erkrankung der Hauskatze und anderer Feliden, die zwar schon lange als Krankheitsbild bekannt ist [Wolfe und Griesemer 1966], deren Pathogenese jedoch bis heute nicht vollständig geklärt ist. Trotz intensiver Forschung werden mehrere Aspekte in der Pathogenese kontrovers diskutiert. Die Umstände, unter denen eine FECV-infizierte Katze eine FIP entwickelt, bleiben bis heute zu klären. Ursächlich liegt die Mutation von FECV zu FIPV oder die Neuinfektion mit einem FIPV zu Grunde. Heute geht man davon aus, dass meistens das FECV in der einzelnen Katze mutiert und damit die Eigenschaften des FIPV erwirbt. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Umstände, dass FECV-infizierte Tiere oft nach einer Stresssituation wie Kastration oder Umzug FIP entwickeln [Rohrer 1993]. Der Stress und die damit verbundene Immunsuppression scheinen auszureichen, um eine Mutation und weitere Vermehrung des FIPV zuzulassen.

Leider sind bis heute die genauen Mechanismen des Umschwenkens der Infektion von enteraler FCoV-Infektion zur FIP und damit die molekularbiologischen Unterschiede zwischen FECV und FIPV nicht geklärt. Es wird vermutet, dass der Unterschied mit Mutationen in den open reading frames (ORF) 3abc und 7ab [Kennedy et al. 2001, Tekes et al. 2008], die für unbekannte Funktionen codieren, oder im Gen des Spike-Proteins zusammenhängt. Mit der Veränderung des S-Proteins würde sich dem Virus eine neue und vielleicht effektivere Möglichkeit zum Eindringen in Wirtszellen eröffnen. Eine aktuelle Studie konnte jedoch keinen eindeutigen Hinweis finden [Tekes et al. 2008].

Da auch bei klinisch unauffälligen Katzen FCoV-Genom in Monozyten nachgewiesen werden kann, ist möglicherweise die Veränderung des S-Proteins zunächst von untergeordneter Bedeutung. Jedoch sind das S-Protein und seine Eigenschaften im weiteren Krankheitsverlauf und bei der Neuinfektion von Zellen wichtig. Bekannt ist nur, dass es einen quantitativen Unterschied in der FCoV-Infektion der Makrophagen, der ohne oder mit Entstehung einer FIP einhergeht, gibt [Herrewegh et al. 1995a, 1997, Richter et al. 1996, Gunn-Moore et al. 1998a, Kipar et al. 1998].

In mehreren Studien wurde demonstriert, dass häufig Katzen mit FeLV-Infektion an FIP erkranken [Roikjo et al. 1985, Reinacher 1992]. Derartig prädisponierte Tiere haben eine

Immunschwäche und sind empfänglicher für Sekundärinfektionen, wie es FIP in einem solchen Fall ist. Jedoch wurden in den Untersuchungen von Kipar [2002] keine Unterschiede in der Ausprägung oder dem Verlauf der FIP bei FeLV-infizierten Tieren festgestellt. Die Schlussfolgerung daraus ist, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen den beiden Infektionen besteht, lediglich treten beide häufig auf. Die Altersgruppen der von FeLV oder FIP betroffenen Katzen sind jedoch unterschiedlich.

Da die Läsionen bei der FIP nicht allein durch das Virus verursacht werden, sondern sich auch immunpathologische Geschehnisse abspielen, wurden verschiedentlich Anstrengungen unternommen, diese Phänomene näher zu beleuchten. So wurde lange Zeit vermutet, dass es sich bei der FIP um eine Typ-III-Überempfindlichkeitsreaktion handelt. Antikörper reichen nicht aus, um das Virus zu neutralisieren. Daher bilden sich Antigen-Antikörper-Komplexe, die im Körper zirkulieren und an vielen Orten, vor allem in den Wänden kleiner Gefäße, abgelagert werden können. So führte man die typische Vaskulitis der FIP auf Immunkomplexablagerungen zurück [Pedersen und Boyle 1980, Weiss et al. 1980, 1981]. Kipar [2002] konnte jedoch darstellen, dass die Morphologie der Vaskulitiden erheblich von dem am Beispiel der Aleuten-Krankheit der Nerze definierten Bild abweicht. Die FIP-spezifischen Läsionen betreffen in der Mehrzahl nicht Arterien, sondern kleine Venen, sodass von der ursprünglichen These abgewichen wurde (vgl. Kapitel 2.2).

Die Granulome der FIP sind zusammengesetzt aus zentral liegenden Makrophagen, die teils FCoV-Antigen-positiv sind, disseminierten CD4-positiven T-Zellen und am Rand befindlichen CD8-positiven T-Zellen. Daher wurde vermutet, dass es sich um eine Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktion handeln könnte [Paltrinieri et al. 1998]. Die Dominanz der Makrophagen und der geringe Anteil von T-Lymphozyten sprechen jedoch gegen die letztgenannte These [Abbas et al. 2000a, Kipar 2002].

Dazu wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen Untersuchungen an hämolymphatischem Gewebe durchgeführt [Weiss et al. 1990, Haagmanns et al. 1996, Kipar 2002, Euler 2005]. Neben granulomatös-nekrotisierenden Entzündungen wurde eine Depletion der Lymphfollikel in der T-Zell-Zone sowie eine Sinushistiozytose gefunden. Es wurde eine Monozyten-assoziierte Virämie festgestellt, jedoch ist diese nur in wenigen Fällen detektierbar [Kipar 2002, Dewerschin et al. 2005]. Paltrinieri et al. [2001] konnten demonstrieren, dass die Katzen besonders häufig eine Lymphopenie aufwiesen, bei denen sehr viel FCoV-Antigen und auch extrazelluläres Antigen nachgewiesen werden konnte. Ob die Lymphozyten-Depletion und damit die klinisch messbare Lymphopenie durch FIP ausgelöst wird oder bereits vorher besteht und damit die Entstehung der FIP auf Grund einer schwachen zellulären Immunität begünstigt, ist

nicht bekannt. Die in depletierten Lymphknoten gefundene Histiozytose wurde als Beginn der granulomatösen Entzündung interpretiert [Kipar 2002]. Wahrscheinlich ist die B- und T-Zell-Depletion als Kennzeichen des Zusammenbruchs der Immunabwehr und als Voraussetzung für die Entstehung einer FIP zu werten. Dafür spricht, dass Katzen, die über längere Zeit FIPV-infiziert waren, aber nicht an FIP erkrankten, eine B- und T-Zell-Hyperplasie aufwiesen [Kipar 2002].

Für viele Autoren ist deutlich, dass die Schlüsselrolle in der Pathogenese der FIP den Makrophagen und ihren Verwandten, den Monozyten und residenten Gewebsmakrophagen, zufällt. Makrophagen können von FIPV infiziert werden, wodurch ihr natürlicher Mechanismus der Phagozytose die Ausbreitung der Infektion begünstigt anstatt sie einzudämmen, weil sie das aufgenommene Virus nicht unschädlich machen können, sondern es als infektiöses Teilchen im Organismus transportieren. Zirkulierende infizierte Monozyten verbreiten mit dem Blutstrom die Infektion im Körper. An Gefäßen, aus denen sie auswandern, sammeln sich Makrophagen an und bilden die granulomatöse Vaskulitis und Perivaskulitis. Die Entzündung führt wiederum zur Rekrutierung und Auswanderung weiterer Monozyten, sodass der Prozess sich selbst unterhält [Kipar 2002]. Das Genom von FCoV kann in Monozyten und Gewebsmakrophagen nachgewiesen werden [Richter et al. 1996, Gunn-Moore et al. 1998a], auch bei Katzen ohne FIP. Auch liegt der Anteil an virämischen Katzen bei Tieren mit nachgewiesener FIP mit ca. 80% nicht höher als bei klinisch gesunden Katzen [Richter et al. 1996, Gunn-Moore et al. 1999]. Entscheidend ist, dass es zur FCoV-Infektion zirkulierender Monozyten kommt, welche selbst wieder infektiöses Virus produzieren [Lai et al. 2001].

## **5.1 Erkenntnisse aus den durchgeführten immunhistologischen Tests**

In der vorgelegten Arbeit wurde ein Nachweissystem zur immunhistologischen Darstellung von IL-1 $\beta$  etabliert. Dazu wurde ein kommerzieller polyklonaler Antikörper aus der Ziege (R&D Systems Hamburg, AF1796) mit einem Peroxidase-anti-Peroxidase(PAP)-System detektiert. Um die fixierungsbedingten Reaktionen, die zur Antigenmaskierung führen, auszugleichen und so das Signal zu verstärken, wurde ein gebräuchliches Demaskierungsverfahren angewandt (Target Retrieval<sup>®</sup>, Dako GmbH, siehe Kapitel 3) [Boenisch 2004, 2005, 2006]. Teilweise waren die Proben lange (bis 5 Jahre) in Paraffin gelagert und 1-3 Tage in Formalin fixiert

worden.

Die Leber einer an trockener FIP erkrankten frischen Sektionskatze wurde als Referenzleber bestimmt und in allen Reaktionen als Vergleichsstandard mitgeführt. So konnte die Funktionalität des Tests in jedem Reaktionsansatz demonstriert werden sowie etwaige Abweichungen in der Intensität des Signals durch reaktionsbedingte Schwankungen berücksichtigt werden. Ein Teil der Leber einer an FIP erkrankten frischen Sektionskatze wurde direkt nach der Sektion (6 Stunden post mortem) fixiert. Weitere Teile der Leber wurden im Abstand von 12 Stunden über 4 Tage ebenfalls der Fixierung zugeführt. Der darauf angewandte immunhistologische Nachweis von IL-1 $\beta$  konnte nur bis ca. 30 Stunden post mortem zuverlässig geführt werden. Danach war kein typisches zellassoziertes Signal mehr erkennbar.

Im Versuchsaufbau wurden 173 Katzen mit FIP und anderen, nicht-infektiösen Erkrankungen randomisiert und immunhistologisch untersucht. Es wurde ein zellständiges Signal in Kupfferzellen, Monozyten, Gewebsmakrophagen und Gallengangsepithelzellen der Leber beobachtet (siehe Kapitel 4). Bereits bekannt war, dass Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems in der Lage sind, IL-1 $\beta$  zu exprimieren [Kipar 2002]. Jedoch wurde auch beschrieben, dass das Zytokin nicht immer translatiert wird, sondern die Produktion unter Umständen auf der Stufe der Transkription stagniert [Schindler et al. 1990]. Somit ist der Nachweis des Proteins selbst aussagekräftiger als der der mRNA. Im Gegensatz zu molekularbiologischen Methoden, bei denen ein Zellhomogenat verwandt wird, ist ein weiterer Vorteil der Immunhistologie die Möglichkeit, eine konkrete Zelle als Produktionsort des gesuchten Proteins ausweisen zu können und dies als Reaktion auf eventuelle Veränderungen in ihrer Umgebung interpretieren zu können. Auch ist die histologische Einordnung der Zytokin-produzierenden Zelle in das Gesamtgeschehen der pathologischen Prozesse (z.B. der Entzündung) möglich.

Der Nachweis von IL-1 $\beta$  in Gewebsmakrophagen und Monozyten ist erwartungsgemäß positiv ausgefallen. Interessant ist, dass auch Kupfferzellen in der Lage sind, IL-1 $\beta$  zu produzieren. Die IL-1 $\beta$ -positiven Kupfferzellen lagen unregelmäßig in der Leber verteilt. Eine Assoziation zu den Granulomen oder anderen Veränderungen war nicht erkennbar. Es konnte daher kein Stimulus durch eine benachbarte Entzündungszelle identifiziert werden. Denkbar ist, dass Hepatozyten, die TNF bilden [Frede et al. 1996], als Stimulus für die Kupfferzellen fungieren. IL-1 $\beta$ -produzierende Kupfferzellen kamen sowohl bei Katzen mit FIP als auch in der Kontrollgruppe ohne signifikanten Unterschied vor. Man kann daher schließen, dass IL-1 $\beta$  in Kupfferzellen bei verschiedenen Krankheiten gebildet wird, wenn auch in geringem Umfang. Kupfferzellen sind im gesunden Organismus die ersten mononukleären Entzündungszellen, die mit allen Antigenen, die aus dem Darm in das Pfortaderblut resorbiert werden, in Kontakt

kommen. Da immer schwankende Konzentrationen von LPS resorbiert werden, sind Kupfferzellen konstant proinflammatorischen Faktoren ausgesetzt. Dies erklärt das Auftreten von IL-1 $\beta$ -positiven Kupfferzellen bei Kontroll-Katzen (24% der Kontrollkatzen zeigten ein positives Signal in Kupfferzellen). Kupfferzellen liegen adhären an den Endothelien der Lebersinusoiden. Auf Grund ihrer Nähe zu den Hepatozyten könnten sie als Informationsvermittler zwischen diesen und den anderen Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems fungieren. Von Kupfferzellen freigesetztes IL-1 $\beta$  hat durch die räumliche Nähe am schnellsten die Möglichkeit, durch den Disse'schen Spalt auf die Hepatozyten zu wirken. Wie in der vorgelegten Arbeit gezeigt wurde, produzieren Hepatozyten selbst kein IL-1 $\beta$ . Diese Beobachtung ist interessant, da in der Studie von Frede et al. [1996] festgestellt wurde, dass Hepatozyten TNF produzieren können und daher die theoretische Möglichkeit bestand, dass sie auch zur Produktion von IL-1 $\beta$  in der Lage sind. Diese Tatsache hätte viele Erklärungen in der Pathogenese der FIP geliefert.

Die Produktion von TNF durch die Hepatozyten bedarf einer Stimulation. Es ist denkbar, dass hierfür Kupfferzellen verantwortlich sind. Entsprechend der Studie von Frede et al. [1996], in der Hepatozyten nach Stimulation mit IL-1 $\beta$  TNF produzierten, können die Kupfferzellen als IL-1 $\beta$ -Quelle verantwortlich sein. Es ist jedoch auch vorstellbar, dass IL-1 $\beta$  mit dem Blutstrom durch die Leber transportiert wird, sodass eine Stimulation des ganzen Organs möglich ist.

Die IL-1 $\beta$ -exprimierenden beweglichen Gewebsmakrophagen lagen alle in Granulomen (bei FIP-Katzen) oder in periportalen Infiltraten (bei Kontroll-Katzen). Das Vorkommen von IL-1 $\beta$ -positiven Makrophagen bei Kontroll-Katzen war signifikant geringer als bei Katzen mit FIP. Es ist daher festzustellen, dass das Auftreten von IL-1 $\beta$  im Entzündungsgebiet erhöht ist. Generell war die Stärke des IL-1 $\beta$ -Nachweises in der vorgelegten Versuchsreihe bei den FIP-Katzen von geringer Ausprägung (26% mit „1“ bewertet, vgl. Ergebnisse). Wenn man die seit langem bekannte entzündungsfördernde Wirkung von IL-1 $\beta$  bedenkt, mag dieser geringe Anteil verwundern. Jedoch muss auch bedacht werden, dass Zytokine in niedriger Konzentration hoch wirksam sind. Als weitere Faktoren, die die Beurteilung beeinflussen, muss die geringe Halbwertszeit von IL-1 $\beta$  (ca. 2-3 Minuten, siehe Kapitel 2.3.2) und die inter-individuelle Schwankungsbreite beachtet werden: Ein Vergleich der Zytokin-Transkription bei verschiedenen Katzen und in derselben Katze zu verschiedenen Zeitpunkten zeigt eine große Schwankungsbreite der Werte [Kipar 2002]. Eine ähnliche inter-individuelle Schwankung wurde bereits beim Menschen festgestellt [Danis et al. 1995]. Dies betont die Schwierigkeit beim Nachweis und bei der Interpretation aller Ergebnisse von Zytokinnachweisen.

Außerdem wurden IL-1 $\beta$ -positive Makrophagen im Fibringeflecht bei Perihepatitis beobachtet (siehe Kapitel 4). Hier lag eine mittlere Stärke vor (62% der FIP-Katzen mit positivem Signal in Makrophagen im perihepatischen Fibringeflecht hatten eine Stärke „2“). Diese Beobachtung deckt sich mit denen aus älteren Studien [Goitsuka et al. 1987], in denen dargestellt wurde, dass IL-1 $\beta$  im Peritonealexsudat von FIP-Katzen erhöht ist. Die Peritonealmakrophagen könnten somit hierfür verantwortlich sein.

Der Vergleich von FCoV-Antigen und IL-1 $\beta$  in Makrophagen in Granulomen bei FIP-Katzen ergab eine Korrelation. Katzen, die IL-1 $\beta$  in Makrophagen in Granulomen aufwiesen, wurden auf das Vorkommen von FCoV-Antigen in den gleichen Granulomen untersucht. Bei der Auswertung des Versuches wurde festgestellt, dass Granulome, in denen IL-1 $\beta$  vorkam, in der Regel auch FCoV-Antigen enthielten (siehe Abb. 4.14). Jedoch konnten nicht in allen Granulomen beide gesuchten Antigene detektiert werden, was sich jedoch im Fall von IL-1 $\beta$  mit den erhobenen Ergebnissen in Bezug auf Makrophagen deckt. Im Fall von FCoV stimmen die Ergebnisse mit denen anderer Studien überein, in denen es wie in der vorgelegten Arbeit teilweise zu histologisch erkennbaren FIP-Läsionen kam, ohne dass immunhistologisch FCoV-Antigen nachweisbar war. Dies stimmt mit Erfahrungen aus der Routinediagnostik überein, dass je nach zellulärer Zusammensetzung der Granulome unter Umständen nur noch sehr wenig FIPV-Antigen nachweisbar ist [Kipar 2002]. Die Diagnose „FIP“ wird in solchen Fällen der Routinediagnostik anhand des Sektionsbildes und vor allem anhand der in der histologischen Untersuchung gefundenen zellulären Zusammensetzung der Läsionen gestellt. Es ist generell unwahrscheinlich, dass man ein Granulom getestet hat, aus dem das FCoV-Antigen bereits eliminiert wurde. Aber es kann in einer anderen Schnittebene liegen.

Um den letzteren Umstand abzumildern, wurden die 26 Proben, die in der ersten Inkubation kein FCoV-Antigen in Granulomen der Leber aufwiesen, nochmals inkubiert. In anderen Schnittebenen war sehr wohl Antigen nachweisbar. Dies wurde sowohl einzeln als auch in Zusammenfassung mit den ersten Ergebnissen bewertet (siehe Kapitel 4).

Der Anteil der Katzen mit IL-1 $\beta$ -positiven Monozyten (in der Gruppe der FIP-Katzen) ist ebenfalls relativ gering (19 von 82 Fällen positiv). Erwartet wurde, dass durch eine Monozyten-assoziierte Virämie auch Monozyten zur IL-1 $\beta$ -Synthese angeregt werden. Trotz des geringen Signals ist ein signifikanter Unterschied zu den Kontroll-Katzen festzustellen, bei denen nur in 7 Fällen IL-1 $\beta$ -positive Monozyten nachgewiesen werden konnten. Der seltene Nachweis kann im Zusammenhang stehen mit der ohnehin schwierig nachweisbaren Monozyten-assoziierten Virämie (s.o.). In dieser Versuchsreihe konnte bei keinem Tier FCoV-

Antigen in Monozyten demonstriert werden. Da hier nicht beobachtet werden konnte, dass IL-1 $\beta$ -produzierende Monozyten von FIP-Katzen auch FCoV-positiv waren, ist möglich, dass FCoV-infizierte Monozyten andere Monozyten noch vor einer Infektion zur Produktion von IL-1 $\beta$  anregen.

Die IL-1 $\beta$ -positiven Monozyten waren bei FIP-Katzen häufig in Aggregaten von Monozyten festzustellen. Die Aggregate fanden sich überwiegend in Venen der Leber. Im Gefäßlumen war neben Erythrozyten eine große Anzahl Monozyten, die dicht aneinandergelagert waren, zu sehen. Auch dieses Merkmal kam signifikant häufiger bei FIP-Katzen vor (siehe Diagramm 4.8).

Obwohl in Studien bereits die Expression von IL-1 $\beta$  durch Fibroblasten und Endothelzellen demonstriert wurde, ist dies in der vorgelegten Arbeit nicht erkennbar gewesen [Sironi et al. 1989, Kohase et al. 1987].

Eine Reihe von FIP-Katzen (22 Tiere) wies einen Ikterus in der Sektion auf (vgl. Kap. 4). Die Auswertung der Korrelation des Vorkommens von Granulomen in den Lebern dieser Katzen zeigt, dass Katzen mit Ikterus auch viele und große Granulome in der Leber aufweisen. Die Merkmale sind positiv korreliert. Dies dokumentiert einen morphologisch nicht unerheblichen Leberschaden, der mit der Auslösung des hepatischen Ikterus in Verbindung stehen kann.

Nicht zu klären waren die Umstände, unter denen Katzen der Kontrollgruppe IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen aufwiesen. Die Auswertung nach allen anamnestisch verfügbaren Parametern ergab keinen Hinweis (vgl. Kap. 4). Auffällig war, dass Katzen mit FIP weniger IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen aufwiesen als Kontroll-Katzen. Demnach scheint die Expression von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen bei FIP erniedrigt zu sein oder zu sinken. Dies steht im Gegensatz zur erhöhten Produktion von IL-1 $\beta$  in den oben beschriebenen Zellarten im Falle einer Entzündung und im Speziellen der FIP. Eine Erklärung hierfür ist bisher nicht möglich, da die Produktion von Zytokinen in Gallengangsepithelzellen bisher nicht beschrieben ist und daher weiterer Forschungsbedarf besteht.

## 5.2 Bedeutung der Erkenntnisse für die Pathogenese der FIP

Bereits seit langem ist bekannt, dass die Aktionen von Entzündungszellen durch Botenstoffe reguliert werden. Die Forschung auf dem Gebiet der Zytokine ist umfangreich und die Ergebnisse sind komplex. Sehr viele Aspekte sind noch nicht geklärt. Auf Grund der fulminanten Entzündungsmuster und der Fähigkeit des FCoV, Makrophagen zu infizieren und ihre Zytokinexpression zu beeinflussen, geht man davon aus, dass bei der FIP ein Ungleichgewicht in der Zytokinregulation vorliegt. Hierzu wurden bereits Studien unternommen, die aber entweder nur sehr geringe Fallzahlen bearbeitet haben oder auf molekularbiologischen Methoden basieren. Bei letzteren ist der Produktionsort durch die einzelne Zelle nicht deutlich herstellbar und es ist nicht gewährleistet, dass die nachgewiesene Zytokin-RNA auch definitiv translatiert wurde. Um diese Umstände zu verbessern, wurde die vorliegende Studie initiiert. Die Erforschung der Zytokinbeziehungen bei der FIP kann Aufschluss geben darüber, ob es zu einer zu geringen oder zu einer überschießenden Expression von Zytokinen im Rahmen der Entzündung kommt oder ob der durch Makrophagen-“Switch“ (siehe unten) ausgelöste Mechanismus, die Heilung einzuleiten, defekt ist, sowie die Frage, warum Allgemeinsymptome bei vergleichsweise geringen Organläsionen (bei der trockenen FIP) so fatal verlaufen und Todesfolge haben.

Porcheray et al. [2005] stellten Untersuchungen an über das Verhalten von Makrophagen im Entzündungsgebiet. Es wurde im Besonderen auf die Frage eingegangen, ob es 2 verschiedene Populationen von Makrophagen gibt, von denen eine entzündungsfördernd und eine entzündungshemmend wirkt, oder ob alle Makrophagen beide Eigenschaften besitzen und diese je nach Stimulation aktiviert werden. Die Rolle der Makrophagen nach der Beseitigung eines Pathogens liegt in der Verminderung der Entzündung durch entsprechende Zytokinexpression (IL-4, IL-10), der Förderung der Angiogenese sowie im Phagozytieren von Zelldetritus [Fadok et al. 1998]. Falls es verschiedene Populationen von Makrophagen gibt, die entweder pro- oder antiinflammatorisch wirken, müssten zum Ende einer Entzündung immer neue Makrophagen rekrutiert werden, die die Heilung vermitteln sollen, da sonst die durch die Entzündung hervorgerufene Gewebeschädigung nicht behoben werden kann. Makrophagen, die proinflammatorisch wirkten, wurden M1 genannt, diejenigen, die antiinflammatorisch wirkten, wurden als M2 definiert. Die Autoren ermittelten mittels der Nachweise von CD163 (Mannoserezeptor auf Makrophagen) und CD206 (Haptoglobin-Hämoglobin-Rezeptor auf Makrophagen), CCL-18 (Chemokin, das hauptsächlich von M2 exprimiert wird) und CCL-3

(Chemokin, das hauptsächlich von M1 exprimiert wird), dass mittels verschiedener Stimuli sowohl der pro- als auch der antiinflammatorische Phänotyp der Makrophagen von einer Zelle ausgeprägt werden kann. Die Phänotypausprägungen waren reversibel nach Beendigung des Stimulus. Durch anschließende Stimuli für den anderen Phänotyp konnte von den selben Zellen auch dieser ausgeprägt werden. Damit wurde demonstriert, dass die Makrophagen, die sich im Entzündungsgebiet befinden, in der Lage sind, durch entsprechende Stimulation entweder entzündungsfördernd oder -hemmend zu agieren. Es ist also für das erfolgreiche Heilen eines Prozesses notwendig, dass der „Switch“ der Makrophagen zum richtigen Zeitpunkt eintritt. Sind die Makrophagen (beispielsweise durch intrazelluläre Virusvermehrung) nicht mehr in der Lage, ihren Phänotyp und damit ihr Zytokinexpressionsmuster zu verändern, schreitet die Gewebeschädigung weiter fort. Porcheray et al. [2005] zeigten auch, dass Makrophagen, die mit Dexamethason oder Prostaglandin E<sub>2</sub> behandelt worden waren, eine verkürzte Lebensdauer aufwiesen. FIP-Katzen, die mit Corticosteroiden behandelt worden waren, zeigten nur geringe klinische Besserung [Hartmann und Ritz 2008]. Als Einschränkung dieser Mechanismen muss beachtet werden, dass der Makrophagen-„Switch“ nur dann sinnvoll ist und eintreten darf, wenn alles Antigen eliminiert wurde. Da bei der FIP aber Virus in den Makrophagen selbst repliziert, ist anzunehmen, dass es, solange dieser Zustand vorliegt, nicht zum „Switch“ kommt. Die durch diese Effekte gestützte ständige Rekrutierung neuer Makrophagen führt zu einer Aufrechterhaltung der Infektion und damit der Entzündung, da neue Makrophagen als weitere Replikationsorte für das Virus fungieren und zur Gewebeschädigung beitragen [Kipar 2002].

Am Endothel anhaftende Monozyten sind CD18-positiv, was als Aktivierung der Monozyten zu werten ist [Kipar 2002]. Diese CD18-Expression gewährleistet die Entwicklung einer granulomatösen Phlebitis, da CD18 neben CD11 als Hauptkomponente bei der Leukozytenadhäsion gilt. Bereits Kipar konnte in einigen intravaskulären und ausgewanderten Monozyten/Makrophagen IL-1 $\beta$  feststellen. Dies stimmt mit den hier vorgelegten Ergebnissen überein, da IL-1 $\beta$  in den gleichen Zellen nachgewiesen werden konnte und ebenfalls aber nicht in allen anwesenden Zellen. Die auto- und parakrine Wirkung von IL-1 $\beta$  an der Gefäßwand kann die weitere Aufregulierung von Adhäsionsmolekülen sowie die weitere Rekrutierung von Monozyten sein. Das vermehrte Auswandern von stimulierten Monozyten aus Gefäßen wirkt per se entzündungsfördernd, weil bei diesem Vorgang die Basalmembran zerstört wird. Ursache dafür ist die Sekretion von MMP-9 aus neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten, das als Kollagenase wirkt [Kipar 2002]. Dieser Vorgang ist Teil der gewebeschädigenden Wirkung eines Entzündungsgeschehens, da hier erheblich mehr

Zellen als unter physiologischen Bedingungen die Gefäßwand durchdringen. Untersuchungen am Menschen zeigten, dass IL-1 $\beta$  und TNF die Sekretion von MMP-9 steigern [Saren et al. 1996].

An Endothelzellen führt IL-1 $\beta$  zu einer verstärkten Adhäsions- und Rollingaktivität von Leukozyten durch langanhaltende Aufregulierung von E-Selektin, wodurch verstärkt Entzündungszellen auswandern [Noble et al. 1996]. Es wurde gezeigt, dass IL-1 $\beta$  die Expression von ICAM-1, einem weiteren Adhäsionsmolekül, das mit CD11/CD18 reagiert, auf Endothelzellen fördert [Weill et al. 1995]. Die ICAM-1-vermittelte Bindung von Monozyten an Endothelzellen führt wiederum zu einer Aufregulierung von IL-1 $\beta$  in Monozyten [Yurochko et al. 1992, Combe et al. 1995]. Es ist möglich, dass hierbei IL-1 $\beta$  auf weitere Monozyten im Blutstrom sowie Zellen des betroffenen Entzündungsgebietes wirkt und somit sowohl parakrine als auch systemische Wirkungen entfaltet werden.

Beim Menschen wurde festgestellt, dass die  $\beta_2$ -Integrin-vermittelte Adhäsion von Monozyten an Endothelzellen über eine verstärkte IL-1 $\beta$ - und TNF-Sekretion in venösen Endothelzellen eine Aufregulation des „Tissue factors“ und dadurch eine verstärkte Gerinnungsneigung bewirkt [Napoleone et al. 1997]. Dieser Mechanismus könnte die bei Katzen beobachtete Thrombenbildung und disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) erklären [Weiss et al. 1980]. Eine Studie ergab, dass Gerinnung selbst zur Ausschüttung von IL-1 $\beta$  führt [Mileno 1995]. Daraus wurde geschlossen, dass durch Gerinnung eine Entzündung im tributären Gebiet und Fieber ausgelöst werden. Mit den vorhergehenden Aussagen zusammen lässt sich jedoch nicht sagen, welcher Mechanismus Auslöser und welcher Effektor ist.

Untersuchungen zeigten, dass besonders bei Monozyten-assoziiertes FCoV-Virämie eine generalisierte Endothelzellaktivierung und gesteigerte MHC II-Expression vorliegt [Abbas et al. 2000b]. Diese Beobachtung deutet auf eine systemische Zytokinwirkung hin, die sicher nicht auf IL-1 $\beta$  beschränkt ist, sondern ein ganzes Spektrum von Zytokinen betrifft.

In einer humanmedizinischen Studie wurde eine Steigerung der Virusreplikation (HIV-1) beobachtet, nachdem eine CD11/CD18-vermittelte Monozyten-Endothelzell-Adhäsion und die Ausschüttung von IL-1 $\beta$ , IL-6 und GM-CSF vorangegangen war [Fan et al. 1994]. Dieser Mechanismus kann auch bei der FIP vorliegen, da es durch eine Aktivierung in Monozyten/Makrophagen zu einer Steigerung der Virusreplikation kommen könnte [Kipar 2002]. Es wurde gezeigt, dass IL-1 $\beta$  als proinflammatorisches Zytokin in Peritonealmesothelzellen des Menschen die Sekretion von IL-6 und Chemokinen sowie die Expression von Adhäsionsmolekülen erhöht und somit an der Rekrutierung von Entzündungszellen, vor allem neutrophilen Granulozyten, beteiligt ist [Jonjic et al. 1992, Topley et al. 1993]. Die mononukleären Peritonealexsudatzellen, die bei einer Perihepatitis bei FIP im Fibringeflecht gefunden werden,

exprimieren IL-1 $\beta$  (eigene Ergebnisse) sowie IL-6 und TNF [Kipar 2002] und weisen gleichzeitig eine CD18-Expression auf, sodass sie als aktivierte Makrophagen angesprochen werden können [Pruimboom et al. 1994]. Die rekrutierten neutrophilen Granulozyten wandern in das Peritonealexsudat aus und sind in diesem auch nachweisbar [Goodman et al. 1992, Kipar 2002]. Dies könnte erklären, warum neutrophile Granulozyten unter den Peritonealexsudatzellen einen so großen Anteil ausmachen und in den Granulomen aber eine Minderheit darstellen. Auch in der vorgelegten Arbeit konnte festgestellt werden, dass Peritonealmakrophagen stark IL-1 $\beta$  exprimieren.

Der bei FIP entstehende Aszites ist als Exsudat anzusprechen. Die darin enthaltenen, aus dem Blut stammenden Makrophagen und der hohe Gammaglobulingehalt deuten auf eine vaskuläre Permeabilitätsstörung als Ursache für den Erguss hin [Rohrer 1992]. In mehreren Studien wurde herausgestellt, dass IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , TNF und IL-6 die Permeabilität von kultivierten venösen Endothelzellen steigern [Hasday et al. 2001]. Dieser Mechanismus begünstigt die Entstehung der FIP-spezifischen Ergüsse in den Körperhöhlen.

### **5.3 Bedeutung der Erkenntnisse für die Entstehung von Fieber bei Katzen mit FIP**

IL-1 $\beta$  und TNF lösen gemeinsam eine Stimulierung der Prostaglandin E<sub>2</sub>-Synthese in Zellen des Hypothalamus aus [Abbas et al. 2000a, Dinarello 1997]. Dadurch erfolgt eine Erhöhung des Temperatur-Sollwerts und das Eintreten von Fieber. Bei Menschen konnte gezeigt werden, dass die Effekte von TNF auf Endothelzellen bei Fieber gesteigert sind [Hasday et al. 2001]. So nimmt die Permeabilitätssteigerung ebenso wie die Adhäsion und Auswanderung von neutrophilen Granulozyten und Monozyten zu [Hasday et al. 2001, Kipar 2002]. Da IL-1 $\beta$  und TNF häufig gemeinsam wirken, und in der Untersuchung von Frede [1996] gezeigt wurde, dass IL-1 $\beta$  die TNF-Synthese in Hepatoyten steigert, ist davon auszugehen, dass im Fall der FIP beide Zytokine vorliegen und dadurch Fieber ausgelöst wird. Kipar [2002] demonstrierte auch das Vorliegen von IL-6, das ebenfalls als Stimulus für die Prostaglandin E<sub>2</sub>-Synthese gilt [Helle et al. 1988, Nicola 1997].

Die Effekte von IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF auf das Allgemeinbefinden eines Patienten sind lange bekannt und werden vor allem den Wirkungen im ZNS zugeschrieben [Dinarello 1996]. Die Auswirkungen sind Inappetenz, Fieber, Apathie und werden als „sickness behaviour“ zusammengefasst [Endres et al. 1987, Gordon 2000, Konsman et al. 2002], da sie bei vielen

Infektionskrankheiten auftreten. Diese Symptome werden ausgelöst durch periphere Zytokinproduktion in Abwehrzellen, die mit Mikroorganismen in Kontakt gekommen sind. Die Informationsvermittlung zum ZNS erfolgt auf neuronalen und langsameren humoralen Wegen, wobei davon auszugehen ist, dass Zytokine die Blut-Hirn-Schranke passieren [Banks et al. 1995] und zur weiteren Zytokinproduktion von mononukleären Phagozyten oder Mikroglia im ZNS führen. Kipar [2002] konnte jedoch nur selten IL-1 $\beta$  in Zellen des ZNS demonstrieren. FIP-Läsionen im ZNS sind meist auf die Leptomeninx und die Ventrikel-Auskleidungen beschränkt und kommen nur selten im Parenchym vor. Die Häufigkeit von FIP-Granulomen und IL-1 $\beta$  im Hypothalamus wurde noch nicht untersucht.

Die Mechanismen des „sickness behaviour“ gelten mittlerweile als hoch spezifische Abwehrreaktionen des Körpers. Obwohl sie bei vielen Erkrankungen auftreten, wird ihnen meist wenig Beachtung geschenkt, da sie wenig hilfreich bei der Diagnosestellung sind. Sie reflektieren neuroendokrine Veränderungen, die durch proinflammatorische Zytokine ausgelöst werden. Als verantwortliche Zytokine werden vor allem IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF erachtet [Konsman 2002]. Im Gegensatz zum „langsamen“ Weg der Informationsvermittlung über zirkulierende Zytokine und PGE<sub>2</sub>-Produktion ist vor einiger Zeit noch eine weitere Möglichkeit der Signaltransduktion ermittelt worden. Die Stimulierung viszeraler Vagusfasern [Watkins 1995, Hansen 1997, Luheshi 2000], sowohl in der Leber und anderen Organen als auch subperitoneal am Zwerchfell, führt zu einer sehr schnellen Signalübertragung ins Gehirn und stellt ein neuroendokrines Bindeglied dar. Dieses Modell liefert eine Lösung, wie Zytokine, die in geringer Menge produziert werden und nur wenig Wirkung über die Blutbahn vermitteln, dennoch schnell das ZNS erreichen und systemische Wirkungen haben können. In den Untersuchungen zur Verifizierung dieser Phänomene wurden IL-1 $\beta$ -Rezeptoren an Vagusfasern und mononukleären Phagozyten im Perineurium entdeckt, die IL-1 $\beta$  ausschütten können [Konsman 2002]. Diese Fähigkeit des Vagus wurde in einer Reihe von Experimenten bestätigt, in denen eine Vagotomie direkt caudal des Diaphragmas durchgeführt wurde [Watkins 1995, Hansen 1997, Luheshi 2000]. Die Unterbrechung der Reizleitung zeigte, dass vagale Afferenzen an der Auslösung des „sickness behaviour“ beteiligt sind. Sie sind jedoch weniger für die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) als für die Entstehung der Allgemeinsymptome verantwortlich [Anforth et al. 1998]. IL-1 $\beta$  wird als wichtigstes Zytokin für die Vermittlung der Allgemeinsymptome beurteilt [Konsman 2002]. IL-6 dagegen wird vor allem eine pyrogene Wirkung zugeschrieben und daneben die Potenzierung der Effekte von IL-1 $\beta$  [Lenczowski et al. 1999]. Gemessen wurden die depressiven Wirkungen von IL-1 $\beta$  durch Beobachtung einer Reduktion des Sozialverhaltens und der Futteraufnahme von Ratten [Dantzer 2001].

Obwohl in der vorgelegten Arbeit kein IL-1 $\beta$  an oder in der Nähe von Nervenfasern demonstriert werden konnte, ist diese Möglichkeit der Signalübermittlung auch bei FIP in Betracht zu ziehen, sowohl bei Läsionen in Organen als auch bei einer effusiven Peritonitis.

Die ursprüngliche These, dass Zytokine nur regional wirken [siehe 2.3 sowie Nicola 1997], muss daher überdacht werden.

## 5.4 Auswirkungen des Zytokinvorkommens auf die Leber

Die Kupfferzellen liegen in den Lebersinusoiden. Ihr Verteilungsmuster in der Leber ist sowohl bei Katzen mit Granulomen in der Leber als auch bei solchen ohne entzündliche Veränderungen der Leber diffus. Histologisch war keine Korrelation des Auftretens IL-1 $\beta$ -positiver Kupfferzellen mit den FIP-spezifischen Läsionen oder anderen Veränderungen der Leber (z.B. Verfettung von Hepatozyten oder Itozellen, Stauung, periportale Infiltrate, Gallengangsproliferation), weder bei FIP-Katzen, noch bei Kontroll-Katzen, erkennbar. Daher muss man eine konstitutive Produktion von IL-1 $\beta$  durch die Kupfferzellen bedenken, was im Allgemeinen für Zytokine ein sehr seltenes Phänomen ist.

Zur humoralen Abwehr des Organismus zählt neben der Antikörperbildung auch die Produktion von akute-Phase-Proteinen (aPP) wie Gerinnungsfaktoren, Protease-Inhibitoren, Metallbindenden Proteinen und Komplementfaktoren. Diese Komponenten werden in der Leber produziert. Im Falle einer Entzündung, wie bei der FIP der Fall, können Kupfferzellen und andere mononukleäre Phagozyten durch IL-1 $\beta$  Hepatozyten stimulieren, aPP zu synthetisieren und abzugeben [Dinarello 1987, Gauldie 1987, Tizard 2008]. Diese Wirkung kann noch potenziert werden durch die Anwesenheit von TNF oder IL-6 und trägt zu systemischen Wirkungen des Krankheitsgeschehens bei. Die Ausschüttung von aPP erfolgt wenige Stunden nach einer Gewebeschädigung und bis zu 48 Stunden danach [Hoffmann und Benditt 1982, Kushner 1982]. Bei FIP werden als Haupt-aPP Haptoglobin, Serum-Amyloid A (SAA) und Fibrinogen ausgeschüttet. Ob dies nur durch IL-1 $\beta$  oder auch durch Costimulation mit IL-6 erfolgt, ist nicht bekannt. Bei FIP liegt nach einer Studie von Giordano et al. [2004] eine Erhöhung der aPP und insbesondere von SAA vor. SAA wirkt chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten, Monozyten und T-Lymphozyten. Haptoglobin bindet Eisenmoleküle mit dem Zweck, sie für Bakterien unreichbar zu machen, und hemmt die Oxidation von freiem Hämoglobin. Es wird diskutiert, ob auch die Wirkung von Haptoglobin zur Anämie bei der FIP beiträgt.

Das Spektrum der aPP, die produziert werden, ist abhängig von den anwesenden Zytokinen. So benötigen die Typ-1-aPP, zu denen C-reaktives Protein (CRP), SAA und  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein gehören, als Stimulus sowohl IL-1 $\beta$  als auch IL-6. Dagegen reagieren die Typ-2-aPP auf alleinige Stimulation durch IL-6. Dies betrifft Fibrinogen, Haptoglobin und  $\alpha$ 2-Makroglobulin [Tizard 2008]. In der vorgelegten Arbeit wurde die Anwesenheit von IL-1 $\beta$  in der Leber demonstriert. Es ist daher wahrscheinlich, dass eine Ausschüttung von aPP stattfindet.

IL-1 $\beta$  bedingt die Produktion von IL-6 [Goitsuka 1987, 1990]. Dies fördert seinerseits die Differenzierung von B-Lymphozyten und damit die Antikörperbildung. Labordiagnostisch ist dies als Aufregulation der Gammaglobulin-Fraktion und in geringerem Maße der Alpha- und Betaglobuline feststellbar [Paltrinieri et al. 1998].

Das Zusammenspiel von IL-1 $\beta$  und IL-10 ist antagonistisch. Dabei wird die IL-1 $\beta$ -Produktion durch IL-10 gehemmt [De Waal-Malefyt et al. 1991, Nicola 1997]. Kipar [2002] konnte feststellen, dass es bei Katzen, die resistent gegenüber FIP waren und eine effektive FCoV-spezifische Immunantwort entwickelten, zur IL-10-Aufregulierung im lymphatischen Gewebe kam, wodurch eine exzessive Makrophagenaktivierung und FIP verhindert wurden. Bei Katzen, die eine FIP entwickelten, führte dagegen ein geringer Spiegel an IL-12 zu einer weniger effektiven Immunantwort und zu einer größeren Viruslast. Die Monozyten- und Histiozyten-Aktivierung wurde zudem nicht unterdrückt. Dies könnte zur Entwicklung der FIP führen [Kipar 2002].

Die Leber ist das erste Organ, das vom Blutstrom nach dem Darm erreicht wird. Da FECV eine enterale Infektion ist und in der Mehrzahl FIP-Katzen bereits vor Auftreten der FIP FECV-positiv waren, ist leicht erklärbar, dass ins Blut übergetretene FIPV, wenn sie nicht von Makrophagen aufgenommen wurden, als erstes die Leber erreichen. Hier kann es bereits zu einer Erkennung von Viren durch das Immunsystem und ersten Reaktionen auf die Infektion kommen. Folglich kann es auch durch Ansiedlung oder Befall von Makrophagen in der Leber schon frühzeitig zu FIP-spezifischen Veränderungen kommen. Die Leber als aktives Organ in der Immunabwehr schüttet bei Stimulation schnell die erforderlichen akute-Phase-Proteine aus. Die morphologischen Veränderungen sind wegen der guten Durchblutung der Leber diffus im ganzen Parenchym verteilt. Erreicht die Infektion die Leber, so werden Hepatozyten zur Synthese von humoralen Abwehrstoffen stimuliert und die Zytokinproduktion angeregt. IL-1 $\beta$  wird von Makrophagen produziert und kann vagale Fasern in der Leber reizen

und noch in der Frühphase zu Fieber und verändertem Allgemeinbefinden führen.

Yang et al. [1998] fanden heraus, dass IL-1 $\beta$  und TNF, die von Makrophagen produziert wurden, Schädigungen der Leber fördern. Sie verabreichten in ihrem Versuch Ratten mit akuter Pankreatitis eine Substanz (Macrophage pacifying compound, CNI-1493), die die Zytokinproduktion durch Makrophagen hemmt. In der Folge konnte keine vermehrte Synthese der mRNA von IL-1 $\beta$  und TNF mehr nachgewiesen werden und die hepatozellulären Schäden im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne CNI-1493 waren vermindert. Daraus folgerten die Autoren einen erheblichen schädigenden Effekt dieser Zytokine auf das Lebergewebe. Dies bestätigt die These, dass die Veränderungen bei FIP nicht allein virusinduziert sind, sondern immunpathologische Geschehnisse eine wichtige Rolle spielen. Das besondere an der Behandlung mit CNI-1493 ist, dass Monozyten weiterhin antiinflammatorische Zytokine wie TGF $\beta$  produzieren können [Tracey 1998]. Die selbe Substanz hatte auch positive Effekte bei Mäusen mit polymikrobieller Peritonitis [Villa et al. 1997].

Die Fähigkeit von TNF, eine Nekrose oder Apoptose herbeizuführen, ist für mehrere Zelllinien bekannt, darunter auch Hepatozyten. Als weiterer wichtiger Mechanismus für die folgende Schädigung von Leberzellen wird die Fähigkeit von IL-1 $\beta$  und TNF betrachtet, durch Aufregulierung von ICAM-1,  $\beta$ 2-Integrinen, VCAM-1 und PECAM-1 die Leukozytenmigration entscheidend beeinflussen zu können. Ins Leberparenchym ausgewanderte neutrophile Granulozyten sorgen ihrerseits für Leberschädigungen. Da CNI-1493 in der in den Studien [Villa et al. 1997, Tracey 1998] angewandten Konzentration nicht die Synthese von NO herabsetzt, könnten die Vorteile für die Leber durch einen Ausgleich der entzündungsfördernden und -hemmenden Substanzen erreicht worden sein.

Eine Studie von Tan et al. [2007] ergab, dass die Aufgabe der Makrophagen, apoptotische neutrophile Granulozyten zu phagozytieren, nicht nur dem entzündungsfreien Abtransport toter Zellen dient. Im Zuge der Phagozytose nehmen die Makrophagen auch die in den Zellen enthaltenen Granula auf. Diese enthalten antimikrobielle Peptide, die nicht von Makrophagen selbst produziert werden können. Die aufgenommenen Granula verschmelzen mit Endosomen in den Makrophagen. Dieser Mechanismus kommt der Abwehr intrazellulärer Pathogene wie z.B. Mykobakterien zu Gute. Die aufgenommenen Peptide vermindern die Anzahl der intrazellulären Mikroorganismen und reduzieren so die Infektion. Es wäre interessant zu wissen, ob dieser Mechanismus auch im Falle der FIP wirkt.

Nach dem Eintritt in ein Entzündungsgebiet werden neu rekrutierte neutrophile Granulozyten schnell apoptotisch, was eine wichtige Komponente der Immunabwehr darstellt [Aleman et al. 2005]. *M. tuberculosis* hat als intrazelluläres Bakterium einen Mechanismus entwickelt, seine

Verschmelzung mit Lysosomen des Makrophagen zu verhindern. Die Verschmelzung mit den aufgenommenen Granula der neutrophilen Granulozyten kann jedoch nicht verhindert werden [Tan et al. 2007].

IL-1 $\beta$  kann CRH-enthaltende Neuronen des Nucleus paraventricularis im Hypothalamus aktivieren und gilt deshalb als physiologische Verbindung zwischen dem neuroendokrinen System und dem Immunsystem [Bateman et al. 1989]. Diese Stimulation wird durch zentrale Freisetzung von PGE<sub>2</sub> erreicht [Morimoto et al. 1989]. Obwohl in der Studie von Swain und Maric [1996] gezeigt werden konnte, dass die Freisetzung von IL-1 $\beta$  durch Glukocorticoidgabe gehemmt wird, ist in klinischen Versuchen mit FIP-Katzen kein heilungsfördernder Erfolg eingetreten. Der Krankheitsverlauf kann zwar durch Gabe von Glucocorticoiden oder anderen Immunsuppressiva verlangsamt werden, jedoch tritt keine Heilung ein [Hartmann und Ritz 2008].

In dem Projekt von Swain und Maric [1996] wurden die Gallengänge von Ratten operativ verschlossen und die Aktivierung von Neuronen durch Messung von intrazellulärem FOS gemessen. Als Stimulus für die Neuronenaktivierung diente intraventrikulär verabreichtes IL-1 $\beta$ . Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass cholestatisch bedingte Leberveränderungen zu einer verringerten Fähigkeit der Aktivierung zentraler Neuronen führen kann und dass dies ursächlich für verschiedene physiologische und verhaltensbedingte Veränderungen des Patienten sein kann [Swain und Maric 1996]. Da im Fall der FIP die Expression von IL-1 $\beta$  in Gallengängen vermindert ist im Vergleich zu Katzen ohne FIP, und da die Gallengänge teilweise in FIP-spezifische Veränderungen (periportale Infiltrate, Granulome) eingebunden sind, muss überlegt werden, ob auch bei FIP cholestatisch bedingte Leberveränderungen vorliegen, die zu Auswirkungen auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse führen. So kann es trotz der Expression von IL-1 $\beta$  in den Kupfferzellen der Leber zu einer Beeinträchtigung der Aktivierung von Zellen im Hypothalamus kommen, die für die Ausprägung von Allgemeinsymptomen verantwortlich sind.

In einer weiteren Studie wurde demonstriert, dass die Effekte von IL-1 $\beta$  auf das Allgemeinbefinden sich bei Ratten mit Leberschäden verstärken, je mehr IL-1 $\beta$  im ZNS vorhanden ist [Swain et al. 1998]. Stimuli wie Entzündung oder psychischer Stress verstärken die Produktion von IL-1 $\beta$  im ZNS und verschlechtern damit das Allgemeinbefinden [Swain et al. 1998].

IL-1 $\beta$  induziert die Translation seiner eigenen mRNA [Schindler 1990b]. Die Autoren stellen dar, dass die Stimulation peripherer mononukleärer Blutzellen mit C5a, einer Komplement-

komponente, die in Entzündungsgeschehen häufig gleichzeitig mit IL-1 $\beta$  gefunden werden kann, nur für die Transkription in mRNA ausreicht. Die Translation und damit der Protein-nachweis ist erst nach weiterer Stimulation mit LPS oder IL-1 $\beta$  selbst möglich.

## 6 Zusammenfassung

- In dieser Arbeit wurde ein Untersuchungsverfahren zum Nachweis von felinem IL-1 $\beta$  mittels Immunhistologie angewandt. Es ist gelungen, ein Protokoll zu entwickeln, das routinemäßig angewandt werden kann und einen zuverlässigen Nachweis von zellständigem IL-1 $\beta$  liefert. Bisher veröffentlichte Protokolle [Kipar 2002] können nicht mehr verwendet werden, da der dort eingesetzte Primärantikörper nicht mehr erhältlich ist.
- Das Immunhistologieprotokoll verwendet eine Antigendemaskierung mit Target Retrieval<sup>®</sup> und eine Detektion des Antikörpers mit der Peroxidase-anti-Peroxidase-Methode.
- Das entwickelte Protokoll wurde angewandt auf Lebergewebe von 82 entweder an FIP gestorbenen oder wegen FIP euthanasierten Katzen und an 91 Katzen einer FIP-negativen Kontrollgruppe aus dem Routine-Sektionmaterial des Instituts für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen.
- Bei allen Katzen mit FIP konnten die erkrankungstypischen pathologisch-anatomischen sowie -histologischen Befunde erhoben werden und ein positiver Nachweis des Coronavirus-Antigens mittels Immunperoxidase durchgeführt werden.
- In der Immunhistologie konnte IL-1 $\beta$  in Gewebsmakrophagen (in Granulomen), Monozyten und Kupfferzellen sowie in Gallengangsepithelzellen in der Leber gefunden werden.
- Dabei wurde IL-1 $\beta$  in Makrophagen und Monozyten signifikant häufiger bei Katzen mit FIP nachgewiesen, wogegen IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen signifikant häufiger bei Katzen ohne FIP beobachtet werden konnte. IL-1 $\beta$  in Kupfferzellen wurde bei beiden Katzensgruppen ohne signifikanten Unterschied gefunden.
- In der Diskussion werden die erhobenen Befunde und ihr Stellenwert in der Pathogenese der FIP besprochen. Es wird geschlossen, dass IL-1 $\beta$  durch seine vielseitigen Wechselwirkungen mit anderen Zytokinen sowie mit verschiedenen Zellen im Körper einen Einfluss

auf die Allgemeinsymptome bei FIP haben kann. Die auf diesem Gebiet bisher bekannten Studien werden in der Literaturübersicht vorgestellt. Unter Berücksichtigung der Studien von Gaige et al. [2004], Hansen und Krueger [1997] und Luheshi et al. [2000] wird angenommen, dass IL-1 $\beta$ , auch wenn es ortsständig produziert wird, Effekte im ZNS und systemische Wirkungen ausüben kann.

- Die Expression von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen ist bisher nicht beschrieben. Da sie nicht im Zusammenhang mit FIP vorkommt bzw. bei Katzen mit FIP abnimmt, ist eine Ursache für das Vorkommen von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen noch zu erforschen. Die Auswertungen nach Alter und Grunderkrankung der Tiere waren hierbei nicht hinweisgebend.
- Viele Erkenntnisse über Zytokinwirkungen stammen aus der Humanmedizin. Es kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, in wieweit sie auf die Katze übertragbar sind.

## 6.1 Summary

- In this study we developed a protocol for immunohistochemical detection of feline IL-1 $\beta$ . We managed to establish a protocol for routine use with reliable results in demonstrating cell-associated IL-1 $\beta$ . Previously published protocols [Kipar 2002] cannot be used anymore as the primary antibody is no longer available.
- This protocol uses Target Retrieval<sup>®</sup> for antigen-demasking and a peroxidase-antiperoxidase method for visualization of the antigen.
- We evaluated liver tissues of 173 cats that had died of FIP or were euthanized due to FIP or diseases other than FIP, respectively (control group). All cats were necropsied at the Institute for Veterinary Pathology of the Justus-Liebig-University Giessen.
- In all cats with FIP the typical gross and histologic lesions could be demonstrated and FCoV antigen could be detected using immunohistochemistry.
- IL-1 $\beta$  could be found in macrophages in granulomas, monocytes, and Kupffer cells as well as in bile duct epithelium in the liver.
- IL-1 $\beta$  was expressed significantly more often in macrophages and monocytes of cats with FIP whereas it was significantly more often expressed in bile duct epithelium in cats of the control group. IL-1 $\beta$  in Kupffer cells occurred in both groups without significant difference.

- The results are discussed and integrated into the existing picture of the pathogenesis of FIP. We conclude that IL-1 $\beta$  and its multifactoral interactions with other cytokines and cells must in fact have an impact on the general symptoms in FIP. Considering the studies of Gaige et al. [2004], Hansen und Krueger [1997] und Luheshi et al. [2000] we assume that IL-1 $\beta$  has systemic effects in spite of its local production.
- The expression of IL-1 $\beta$  in bile duct epithelium has not been described yet. As it is not connected to FIP, rather even negatively correlated, and decreases in cats with FIP, we cannot point out where it originates from. Further studies will have to evaluate this. The expression of IL-1 $\beta$  in bile duct epithelium was, however, not attributable to age or underlying causative disease.
- Many concepts about interactions between and effects of cytokines are derived from human studies. Therefore, we must be cautious when applying them to the cat.

## 7 Literaturverzeichnis

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S., 1997. Cytokines. In: Cellular and molecular Immunology, 3rd Ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 250-277.

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S., 2000a. Diseases caused by immune responses: hypersensitivity and autoimmunity. In: Cellular and molecular Immunology, 4th Ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 404-423.

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S., 2000b. The major histocompatibility complex. In: Cellular and molecular immunology, 4th Ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 63-78 .

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., Toth, S., Herrewegh, A.A., Jarrett, O., 1996. Feline coronavirus in the intestinal contents of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Rec* 139, 522-523.

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.

Aleman, M., de la Barrera, S.S., Schierloh, P.L., Alves, L., Yokobori, N., Baldini, M., Abbate, E., Sasiain, M.C., 2005. In tuberculous pleural effusions, activated neutrophils undergo apoptosis and acquire a dendritic cell-like phenotype. *J Infect Dis* 192, 399-409.

Anforth, H.R., Bluthe, R.M., Bristow, A., Hopkins, S., Lenczowski, M.J., Luheshi, G., Lundkvist, J., Michaud, B., Mistry, Y., Van Dam, A.M., Zhen, C., Dantzer, R., Poole, S., Rothwell, N.J., Tilders, F.J., Wollman, E.E., 1998. Biological activity and brain actions of recombinant rat interleukin-1alpha and interleukin-1beta. *Eur Cytokine Netw* 9, 279-288.

Balkwill, F.R., Burke, F., 1989. The cytokine network. *Immunol Today* 10, 299-304.

Banks, W.A., Kastin, A.J., Broadwell, R.D., 1995. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation* 2, 241-248.

- Bateman, A., Singh, A., Kral, T., Solomon, S., 1989. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Rev* 10, 92-112.
- Bazan, J.F., 1989. A novel family of growth factor receptors: a common binding domain in the growth hormone, prolactin, erythropoietin and IL-6 receptors, and the p75 IL-2 receptor beta-chain. *Biochem Biophys Res Commun* 164, 788-795.
- Bazan, J.F., 1990. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 6934-6938.
- Boenisch, T., 2004. Can a more selective application of antigen retrieval facilitate standardization in immunohistochemistry? *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 12, 172-176.
- Boenisch, T., 2005. Effect of heat-induced antigen retrieval following inconsistent formalin fixation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 13, 283-286.
- Boenisch, T., 2006. Heat-induced antigen retrieval: what are we retrieving? *J Histochem Cytochem* 54, 961-964.
- Brauner, A., Hylander, B., Wretling, B., 1996. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist in dialysate and serum from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 27, 402-408.
- Broudy, V.C., Kaushansky, K., Harlan, J.M., Adamson, J.W., 1987. Interleukin-1 stimulates human endothelial cells to produce granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor. *J Immunol* 139, 464.
- Chang, Y.Y., Ouyang, Q., 2008. [Expression and significance of mucosal beta-defensin-2, TNFalpha and IL-1beta in ulcerative colitis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 47, 11-14.
- Combe, C., Duplaa, C., Couffinhal, T., Moreau, C., Bonnet, J., 1995. Induction of intercellular adhesion molecule-1 by monocyte adhesion to endothelial cells in human culture system. *J Cell Physiol* 164, 295-303.
- Danis, V.A., Millington, M., Hyland, V.J., Grennan, D., 1995. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism. *Clin Exp Immunol* 99, 303-310.
- Dantzer, R., 2001. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* 933, 222-234.
- de Haan, C.A., Vennema, H., Rottier, P.J., 2000. Assembly of the coronavirus envelope: homotypic interactions between the M proteins. *J Virol* 74, 4967-4978.

de Waal Malefyt, R., Abrams, J., Bennett, B., Figdor, C.G., de Vries, J.E., 1991. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 174, 1209-1220.

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.

Delmas, B., Laude, H., 1990. Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *J Virol* 64, 5367-5375.

Delmas, B., Gelfi, J., L'Haridon, R., Vogel, L.K., Sjostrom, H., Noren, O., Laude, H., 1992. Aminopeptidase N is a major receptor for the entero-pathogenic coronavirus TGEV. *Nature* 357, 417-420.

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

Dinarello, C.A., 1987. The biology of interleukin 1 and comparison to tumor necrosis factor. *Immunol Lett* 16, 227-231.

Dinarello, C.A., 1989. The endogenous pyrogens in host-defense interactions. *Hosp Pract (Off Ed)* 24, 111-115, 118, 121 passim.

Dinarello, C.A., 1991. Inflammatory cytokines: interleukin-1 and tumor necrosis factor as effector molecules in autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol* 3, 941-948.

Dinarello, C.A., 1996. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 87, 2095-2147.

Dinarello, C.A., 1997a. Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev* 8, 253-265.

Dinarello, C.A., 1997b. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest* 112, 321S-329S.

Dinarello, C.A., Ikejima, T., Warner, S.J., Orencole, S.F., Lonnemann, G., Cannon, J.G., Libby, P., 1987. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J Immunol* 139, 1902-1910.

Dunn, A.J., 1993. Role of cytokines in infection-induced stress. *Ann N Y Acad Sci* 697, 189-202.

Ek, M., Kurosawa, M., Lundeberg, T., Ericsson, A., 1998. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1beta: role of endogenous prostaglandins. *J Neurosci* 18, 9471-9479.

Endres, S., van der Meer, J.W., Dinarello, C.A., 1987. Interleukin-1 in the pathogenesis of fever. *Eur J Clin Invest* 17, 469-474.

Euler, T., 2005. Vorkommen und Verteilung spezifischer Veränderungen in den Lymphknoten von Katzen mit natürlicher feliner infektiöser Peritonitis (FIP). *Vet. med. Diss.* Gießen.

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.

Fadok, V.A., Bratton, D.L., Konowal, A., Freed, P.W., Westcott, J.Y., Henson, P.M., 1998. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J Clin Invest* 101, 890-898.

Fan, S.T., Hsia, K., Edgington, T.S., 1994. Upregulation of human immunodeficiency virus-1 in chronically infected monocytic cell line by both contact with endothelial cells and cytokines. *Blood* 84, 1567-1572.

Fehr, D., Holznagel, E., Bolla, S., Hauser, B., Herrewegh, A.A.P.M., Horzinek, M.C., Lutz, H., 1995. Evaluation of the safety and efficacy of a modified live FIPV vaccine under field conditions. *Feline Pract* 23, 83-88.

Fenner, F.J., Gibbs, E.P.J., Murphy, F.A., Rott, R., Studdert, M.J., White, D.O., 1993. Coronaviridae. In: *Veterinary Virology*, 2nd Ed., Academic Press, Inc., San Diego, 457-469.

Foley, J.E., Poland, A., Carlson, J., Pedersen, N.C., 1997a. 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., Poland, A., Carlson, J., Pedersen, N.C., 1997b. 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., 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). *Pflugers Arch* 431, 923-927.

Gaige, S., Abou, E., Abysique, A., Bouvier, M., 2004. Effects of interactions between interleukin-1 beta and leptin on cat intestinal vagal mechanoreceptors. *J Physiol* 555, 297-310.

Gallis, B., Prickett, K.S., Jackson, J., Slack, J., Schooley, K., Sims, J.E., Dower, S.K., 1989. IL-1 induces rapid phosphorylation of the IL-1 receptor. *J Immunol* 143, 3235-3240.

Gauldie, J., Sauder, D.N., McAdam, K.P., Dinarello, C.A., 1987. Purified interleukin-1 (IL-1) from human monocytes stimulates acute-phase protein synthesis by rodent hepatocytes in vitro. *Immunology* 60, 203-207.

Gaykema, R.P., Dijkstra, I., Tilders, F.J., 1995. Subdiaphragmatic vagotomy suppresses endotoxin-induced activation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons and ACTH secretion. *Endocrinology* 136, 4717-4720.

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.

Ghezzi, P., Dinarello, C.A., Bianchi, M., Rosandich, M.E., Repine, J.E., White, C.W., 1991. Hypoxia increases production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human mononuclear cells. *Cytokine* 3, 189-194.

Giordano, A., Spagnolo, V., Colombo, A., Paltrinieri, S., 2004. Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection. *Vet J* 167, 38-44.

Goitsuka, R., Hirota, Y., Hasegawa, A., Tomoda, I., 1987. Release of interleukin 1 from peritoneal exudate cells of cats with feline infectious peritonitis. *Nippon Juigaku Zasshi* 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.

Goodman, R.B., Wood, R.G., Martin, T.R., Hanson-Painton, O., Kinasewitz, G.T., 1992. Cytokine-stimulated human mesothelial cells produce chemotactic activity for neutrophils including NAP-1/IL-8. *J Immunol* 148, 457-465.

Gordon, F.J., 2000. Effect of nucleus tractus solitarius lesions on fever produced by interleukin-1beta. *Auton Neurosci* 85, 102-110.

Gunn-Moore, D.A., Caney, S.M., 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.

Hansen, M.K., Krueger, J.M., 1997. Subdiaphragmatic vagotomy blocks the sleep- and fever-promoting effects of interleukin-1beta. *Am J Physiol* 273, R1246-1253.

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

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.

Hartmann, K., Ritz, S., 2008. Treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol* 123, 172-175.

Hasday, J.D., Bannerman, D., Sakarya, S., Cross, A.S., Singh, I.S., Howard, D., Drysdale, B.E., Goldblum, S.E., 2001. Exposure to febrile temperature modifies endothelial cell response to tumor necrosis factor-alpha. *J Appl Physiol* 90, 90-98.

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

Hayashi, T., Goto, N., Takahashi, R., Fujiwara, K., 1977. Systemic vascular lesions in feline infectious peritonitis. *Nippon Juigaku Zasshi* 39, 365-377.

Hegy, A., Kolb, A.F., 1998. Characterization of determinants involved in the feline infectious peritonitis virus receptor function of feline aminopeptidase N. *J Gen Virol* 79, 1387-1391.

Heim, M.H., 1996. The Jak-STAT pathway: specific signal transduction from the cell membrane to the nucleus. *Eur J Clin Invest* 26, 1-12.

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.

Hickman, M.A., Morris, J.G., Rogers, Q.R., Pedersen, N.C., 1995. Elimination of feline coronavirus infection from a large experimental specific pathogen-free cat breeding colony by serologic testing and isolation. *Feline Pract* 23, 96-102.

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

Hirschberger, J.K., Hartmann, N., Wilhelm, N., Frost, J., Lutz, H. und Kraft, W., 1995. Klinik und Diagnostik der feline infektiösen Peritonitis. *Tierärztl Prax* 23, 92-99.

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

Hohdatsu, T., Sasamoto, T., Okada, S., Koyama, H., 1991b. Antigenic analysis of feline coronaviruses with monoclonal antibodies (MAbs): preparation of MAbs which discriminate between FIPV strain 79-1146 and FECV strain 79-1683. *Vet Microbiol* 28, 13-24.

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.

Hök, K., 1989. Demonstration of feline infectious peritonitis virus in conjunctival epithelial cells from cats. A simple and reliable method for clinical veterinary virology screening. *Apmis* 97, 820-824.

Holmes, K.V., Lai, M.M.C., 1996. Coronaviridae: The viruses and their replication. In: *Fields Virology*, 3rd Ed., Fields, B.N., Knipe, D.E. und Howley, P.M., Eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1075-1093 .

Hoskins, J.D., 1997. Update on feline coronavirus disease. In: *Consultations in feline internal medicine* 3, August, J.R., Ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 44-50 .

Jobling, S.A., Auron, P.E., Gurka, G., Webb, A.C., McDonald, B., Rosenwasser, L.J., Gehrke, L., 1988. Biological activity and receptor binding of human interleukin-1 beta and subpeptides. *J Biol Chem* 263, 16372-16378.

Jonjic, N., Peri, G., Bernasconi, S., Sciacca, F.L., Colotta, F., Pelicci, P., Lanfrancone, L., Mantovani, A., 1992. Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. *J Exp Med* 176, 1165-1174.

Jorizzo, J.L., 1993. Classification of vasculitis. *J Invest Dermatol* 100, 106S-110S.

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

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., 2002. Zur Pathogenese der Felinen Infektiösen Peritonitis (FIP). Habilitationsschrift. Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen.

Kipar, A., Baptiste, K., Meli, M.L., Barth, A., Knietsch, M., Reinacher, M., Lutz, H., 2005a. Age-related dynamics of constitutive cytokine transcription levels of feline monocytes. *Exp Gerontol* 40, 243-248.

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

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

Kishimoto, T., Taga, T., Akira, S., 1994. Cytokine signal transduction. *Cell* 76, 253-262.

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.

Klumperman, J., Locker, J.K., Meijer, A., Horzinek, M.C., Geuze, H.J., Rottier, P.J., 1994. Coronavirus M proteins accumulate in the Golgi complex beyond the site of virion budding. *J Virol* 68, 6523-6534.

Kohase, M., May, L.T., Tamm, I., Vilcek, J., Sehgal, P.B., 1987. A cytokine network in human diploid fibroblasts: interactions of beta-interferons, tumor necrosis factor, platelet-derived growth factor, and interleukin-1. *Mol Cell Biol* 7, 273-280.

- Konsman, J.P., Parnet, P., Dantzer, R., 2002. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 25, 154-159.
- Kornegay, J.N., 1978. Feline infectious peritonitis: The central nervous system form. *J Am Anim Hosp Assoc* 14, 580-584.
- Kushner, I., 1982. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 389, 39-48.
- Lai, M.M.C., Holmes, M., 2001. *Coronaviridae: The viruses and their replication*, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 1163-1185 .
- Lai, M.M.C., Cavanagh, D., 1997. The molecular biology of coronaviruses. In: *Advances in Virus research*. Academic Press, New York, 1-100 .
- Lenczowski, M.J., Bluthe, R.M., Roth, J., Rees, G.S., Rushforth, D.A., van Dam, A.M., Tilders, F.J., Dantzer, R., Rothwell, N.J., Luheshi, G.N., 1999. Central administration of rat IL-6 induces HPA activation and fever but not sickness behavior in rats. *Am J Physiol* 276, R652-658.
- Leukert, W., 2002. Untersuchung der Wirksamkeit eines Impfstoffes gegen die Feline Infektiöse Peritonitis unter Tierheimbedingungen. *Vet. med. Diss. Gießen*.
- Loftis, J.M., Huckans, M., Ruimy, S., Hinrichs, D.J., Hauser, P., 2008. Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Neurosci Lett* 430, 264-268.
- Luheshi, G.N., Bluthe, R.M., Rushforth, D., Mulcahy, N., Konsman, J.P., Goldbach, M., Dantzer, R., 2000. Vagotomy attenuates the behavioural but not the pyrogenic effects of interleukin-1 in rats. *Auton Neurosci* 85, 127-132.
- March, C.J., Mosley, B., Larsen, A., Cerretti, D.P., Braedt, G., Price, V., Gillis, S., Henney, C.S., Kronheim, S.R., Grabstein, K., et al., 1985. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. *Nature* 315, 641-647.
- Mileno, M.D., Margolis, N.H., Clark, B.D., Dinarello, C.A., Burke, J.F., Gelfand, J.A., 1995. Coagulation of whole blood stimulates interleukin-1 beta gene expression. *J Infect Dis* 172, 308-311.
- Montali, R.J., Strandberg, J.D., 1972. Extraperitoneal lesions in feline infectious peritonitis. *Vet Pathol* 9, 109-121.

Morimoto, A., Murakami, N., Nakamori, T., Sakata, Y., Watanabe, T., 1989. Possible involvement of prostaglandin E in development of ACTH response in rats induced by human recombinant interleukin-1. *J Physiol* 411, 245-256.

Mosmann, T.R., Sad, S., 1996. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 17, 138-146.

Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, M.C. und Studdert, M.J., 1999. Coronaviridae. In: *Veterinary Virology*, 3rd Ed., Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, M.C. und Studdert, M.J., Eds., Academic Press, San Diego, 495-508 .

Napoleone, E., Di Santo, A., Lorenzet, R., 1997. Monocytes upregulate endothelial cell expression of tissue factor: a role for cell-cell contact and cross-talk. *Blood* 89, 541-549.

Nemeth, E., Ganz, T., 2006. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr* 26, 323-342.

Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B.K., Ganz, T., 2004. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 113, 1271-1276.

Nicola, N.A., 1997. *Guidebook to cytokines and their receptors*, 3rd Ed., Sambrook and Tooze Publication, Oxford.

Nijijima, A., 1996. The afferent discharges from sensors for interleukin 1 beta in the hepatoportal system in the anesthetized rat. *J Auton Nerv Syst* 61, 287-291.

Orencole, S.F., Dinarello, C.A., 1989. Characterization of a subclone (D10S) of the D10.G4.1 helper T-cell line which proliferates to attomolar concentrations of interleukin-1 in the absence of mitogens. *Cytokine* 1, 14-22.

Paltrinieri, S., Cammarata, M.P., Cammarata, G., Comazzi, S., 1998. Some aspects of humoral and cellular immunity in naturally occurring feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol* 65, 205-220.

Paltrinieri, S., Grieco, V., Comazzi, S., Cammarata Parodi, M., 2001. Laboratory profiles in cats with different pathological and immunohistochemical findings due to feline infectious peritonitis (FIP). *J Feline Med Surg* 3, 149-159.

Pedersen, N.C., 1976. Serological studies of natural 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., Boyle, J.F., Floyd, K., Fudge, A., Barker, J., 1981a. An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 42, 368-377.

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

Pedersen, N.C., 1983. Feline infectious peritonitis and feline enteric coronavirus infections. *Feline Pract* 13, 5-20.

Pedersen, N.C., Evermann, J.F., McKeirnan, A.J., Ott, R.L., 1984. Pathogenicity studies of feline coronavirus isolates 79-1146 and 79-1683. *Am J Vet Res* 45, 2580-2585.

Pedersen, N.C., 1987. Virologic and immunologic aspects of feline infectious peritonitis virus infection. *Adv Exp Med Biol* 218, 529-550.

Pedersen, N.C., 1995. An overview of feline enteric coronavirus and infectious peritonitis virus infections. *Feline Pract* 23, 7-20.

Pellegrini, S., Schindler, C., 1993. Early events in signalling by interferons. *Trends Biochem Sci* 18, 338-342.

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.

Porcheray, F., Viaud, S., Rimaniol, A.C., Leone, C., Samah, B., Dereuddre-Bosquet, N., Dormont, D., Gras, G., 2005. Macrophage activation switching: an asset for the resolution of inflammation. *Clin Exp Immunol* 142, 481-489.

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.

Pruimboom, W.M., van Dijk, A.P., Tak, C.J., Bonta, I.L., Wilson, J.H., Zijlstra, F.J., 1994. Production of inflammatory mediators by human macrophages obtained from ascites. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 50, 183-192.

Rahlf, V.W., 2002. TESTIMATE6 User's Manual. idv-Data Analysis & Study Planning, Gauting/München.

Reinacher, M., 1992. Pathologie der Infektion mit dem feline Immundefizienzvirus (FIV) bei der Katze. *Prakt Tierarzt* 74, 80-81.

- Richter, M., Schinkinger, M.F., Mostl, K., 1996. Nachweis von Infektionen mit feline Coronaviren Typ II im Blut von Katzen mittels Reverser Transcriptase Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). *Wien.Tierärztl. Mschr* 83, 263-268.
- 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.
- Rohrer, C., Suter, P.F., Lutz, H., 1993. Die Diagnostik der feline infektiösen Peritonitis (FIP): Retrospektive und prospektive Untersuchungen. *Kleintierpraxis* 38, 379-389.
- Roikjo, C., Perdsock, M.L., Cheney, C.M., Kociba, G.J., 1985. The effects of concurrent viruses on the susceptibility of cats to the feline leukemia virus and disease. *Feline Pract* 15, 30-31.
- Roy, C.N., Andrews, N.C., 2005. Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr Opin Hematol* 12, 107-111.
- Sams, W.M.j., Thorne, E.G., Small, P., Mass, M.F., McIntosh, R.M., Stanford, R.E., 1976. Leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 112, 219-226.
- Schindler, R., Clark, B.D., Dinarello, C.A., 1990a. Dissociation between interleukin-1 beta mRNA and protein synthesis in human peripheral blood mononuclear cells. *J Biol Chem* 265, 10232-10237.
- Schindler, R., Gelfand, J.A., Dinarello, C.A., 1990b. Recombinant C5a stimulates transcription rather than translation of interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor: translational signal provided by lipopolysaccharide or IL-1 itself. *Blood* 76, 1631-1638.
- Schmidt, V., 1998. Reihe FIP: Typische Augenbefunde. *Kleintier Konkret* 2, 21-22.
- Schneider-Schaulies, J., 2000. Cellular receptors for viruses: links to tropism and pathogenesis. *J Gen Virol* 81, 1413-1429.
- Schwartz, G.J., 2002. Neural-immune gut-brain communication in the anorexia of disease. *Nutrition* 18, 528-533.
- Shiba, N., Maeda, K., Kato, H., Mochizuki, M., Iwata, H., 2007. Differentiation of feline coronavirus type I and II infections by virus neutralization test. *Vet Microbiol* 124, 348-352.
- Shipp, M.A., Look, A.T., 1993. Hematopoietic differentiation antigens that are membrane-associated enzymes: cutting is the key! *Blood* 82, 1052-1070.
- Siddel, S., Wege, H., ter Meulen, V., 1982. The structure and replication of coronaviruses. *Microbiol Immunol* 99, 131-157.

- Sironi, M., Breviario, P., Proserpio, A., Biondi, A., Vecchi, A., van Damme, J., Dejana, E., Mantovani, A., 1989. IL-1 stimulates IL-6 production in endothelial cells. *J Immunol* 142, 549.
- Slauson, D.O., Finn, J.P., 1972. Meningoencephalitis and panophthalmitis in feline infectious peritonitis. *J Am Vet Assoc* 160, 729-734.
- Sparkes, A.H., Gruffydd-Jones, T.J., Howard, P.E., Harbour, D.A., 1992. Coronavirus serology in healthy pedigree cats. *Vet Rec* 131, 35-36.
- 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 complexes (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.
- Stoddart, M.E., Gaskell, R.M., Harbour, D.A., Gaskell, C.J., 1988. Virus shedding and immune responses in cats inoculated with cell culture-adapted feline infectious peritonitis virus. *Vet Microbiol* 16, 145-158.
- Stosic-Grujicic, S., Basara, N., Milenkovic, P., Dinarello, C.A., 1995. Modulation of acute myeloblastic leukemia (AML) cell proliferation and blast colony formation by antisense oligomer for IL-1 beta converting enzyme (ICE) and IL-1 receptor antagonist (IL-1ra). *J Chemother* 7, 67-70.
- Swain, M.G., Beck, P., Rioux, K., Le, T., 1998. Augmented interleukin-1beta-induced depression of locomotor activity in cholestatic rats. *Hepatology* 28, 1561-1565.
- Swain, M.G., Maric, M., 1996. Impaired stress and interleukin-1beta-induced hypothalamic expression of the neuronal activation marker FOS in cholestatic rats. *Hepatology* 24, 914-918.
- Taga, T., Kishimoto, T., 1995. Signaling mechanisms through cytokine receptors that share signal transducing receptor components. *Curr Opin Immunol* 7, 17-23.
- Tan, B.H., Meinken, C., Bastian, M., Bruns, H., Legaspi, A., Ochoa, M.T., Krutzik, S.R., Bloom, B.R., Ganz, T., Modlin, R.L., Stenger, S., 2006. Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens. *J Immunol* 177, 1864-1871.
- Taniguchi, T., Miyazaki, T., Minami, Y., Kawahara, A., Fujii, H., Nakagawa, Y., Hatakeyama, M., Liu, Z.J., 1995. IL-2 signaling involves recruitment and activation of multiple protein tyrosine kinases by the IL-2 receptor. *Ann N Y Acad Sci* 766, 235-244.
- Tekes, G., Hofmann-Lehmann, R., Stallkamp, I., Thiel, V., Thiel, H.J., 2008. Genome organization and reverse genetic analysis of a type I feline coronavirus. *J Virol* 82, 1851-1859.

Tizard, I.R., 2008. *Veterinary Immunology*, 8th Ed., Saunders Elsevier.

Topley, N., Brown, Z., Jorres, A., Westwick, J., Davies, M., Coles, G.A., Williams, J.D., 1993. Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-8. Synergistic induction by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol* 142, 1876-1886.

Vennema, H., Poland, A., Floyd-Hawkins, K., Pedersen, N.C., 1995. A comparison of the genomes of FECVs and FIPVs and what they tell us about the relationships between feline coronavirus and their evolution. *Feline Pract* 23, 40-44.

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

Vennema, H., Heijnen, L., Zijderveld, A., Horzinek, M.C., Spaan, W.J., 1990. Intracellular transport of recombinant coronavirus spike proteins: implications for virus assembly. *J Virol* 64, 339-346.

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.

Ventura, F., Doody, J., Liu, F., Wrana, J.L., Massague, J., 1994. Reconstitution and transphosphorylation of TGF-beta receptor complexes. *Embo J* 13, 5581-5589.

Villa, P., Meazza, C., Sironi, M., Bianchi, M., Ulrich, P., Botchkina, G., Tracey, K.J., 1997. Inhibition of multiple proinflammatory mediators abrogates lethality in a murine model of polymicrobial sepsis. *J Endotoxin Res* 4, 197-204.

Vink, A., Coulie, P.G., Wauters, P., Nordan, R.P., Van Snick, J., 1988. B cell growth and differentiation activity of interleukin-HP1 and related murine plasmacytoma growth factors. Synergy with interleukin 1. *Eur J Immunol* 18, 607-612.

Ward, J.M., Gribble, D.H., Dungworth, D.L., 1974. Feline infectious peritonitis: experimental evidence for its multiphasic nature. *Am J Vet Res* 35, 1271-1275.

Ward, B.C., Pedersen, N.C., 1969. Infectious peritonitis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 154, 26-35.

Watkins, L.R., Goehler, L.E., Relton, J.K., Tartaglia, N., Silbert, L., Martin, D., Maier, S.F., 1995. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neurosci Lett* 183, 27-31.

Weber, M., 2000. Pathologische und immunhistologische Untersuchungen am Auge von Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis. *Vet. Med. Diss., Leipzig*.

Weill, D., Wautier, J.L., Dosquet, C., Wautier, M.P., Carreno, M.P., Boval, B., 1995. Monocyte modulation of endothelial leukocyte adhesion molecules. *J Lab Clin Med* 125, 768-774.

Weiss, R.C., Dodds, W.J., Scott, F.W., 1980. Disseminated intravascular coagulation in experimentally induced feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 41, 663-671.

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.

Weiss, R.C., 1994. Feline infectious peritonitis and other coronaviruses. In: *The cat. Diseases and clinical management*, 2nd Ed., Sherding, R.G., Ed. Churchill Livingstone, New York, 449-477.

Winkler, G.C., 1988. Pulmonary intravascular macrophages in domestic animal species: review of structural and functional properties. *Am J Anat* 181, 217-234.

Wolfe, L.G., Griesemer, R.A., 1966. Feline infectious peritonitis. *Pathol Vet* 3, 255-270.  
Yang, J., Denham, W., Carter, G., Tracey, K.J., Norman, J., 1998. Macrophage pacification reduces rodent pancreatitis-induced hepatocellular injury through down-regulation of hepatic tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta. *Hepatology* 28, 1282-1288.

Yurochko, A.D., Liu, D.Y., Eierman, D., Haskill, S., 1992. Integrins as a primary signal transduction molecule regulating monocyte immediate-early gene induction. *Proc Natl Acad Sci USA* 89, 9034-9038.

## 8 Abbildungen

Im Folgenden werden Beispielbilder des immunhistologischen Nachweises von IL-1 $\beta$  bei Katzen mit FIP (mit Ausnahme der Abb. 8.15, diese stammt aus der Gruppe der Kontroll-Katzen) dargestellt. Alle Bilder zeigen Ausschnitte von Lebergewebe mit organspezifischen Strukturen. Sie sollen die Bewertungskriterien verdeutlichen, nach denen die Einstufung in die unten genannten Gruppen (vgl. Kapitel 4) gemäß Häufigkeit des Auftretens des Signals pro 40er Gesichtsfeld erfolgte. Die Einteilung erfolgte in die folgenden Abstufungen:

0	kein Signal
1	gering (1-7 Zellen pro 40er Gesichtsfeld)
2	mittel (8-15 Zellen pro 40er Gesichtsfeld)
3	hoch (über 15 Zellen pro 40er Gesichtsfeld)

Tabelle 4.1: Bewertung der Signalhäufigkeit (Wiederholung)

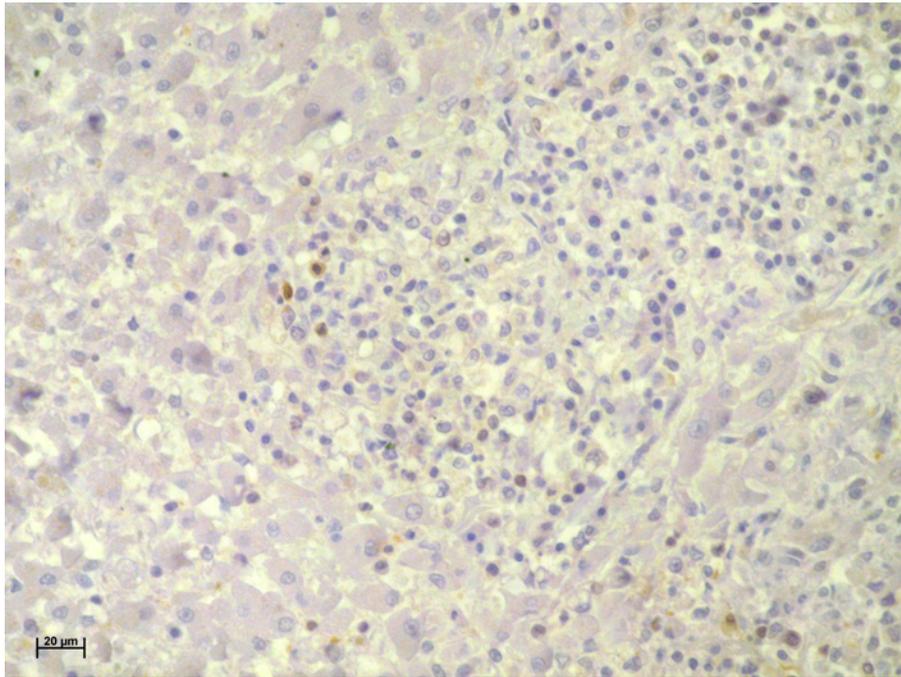


Abbildung 8.1: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : Makrophagen am Rande eines Granuloms, Eingruppierung in „1“

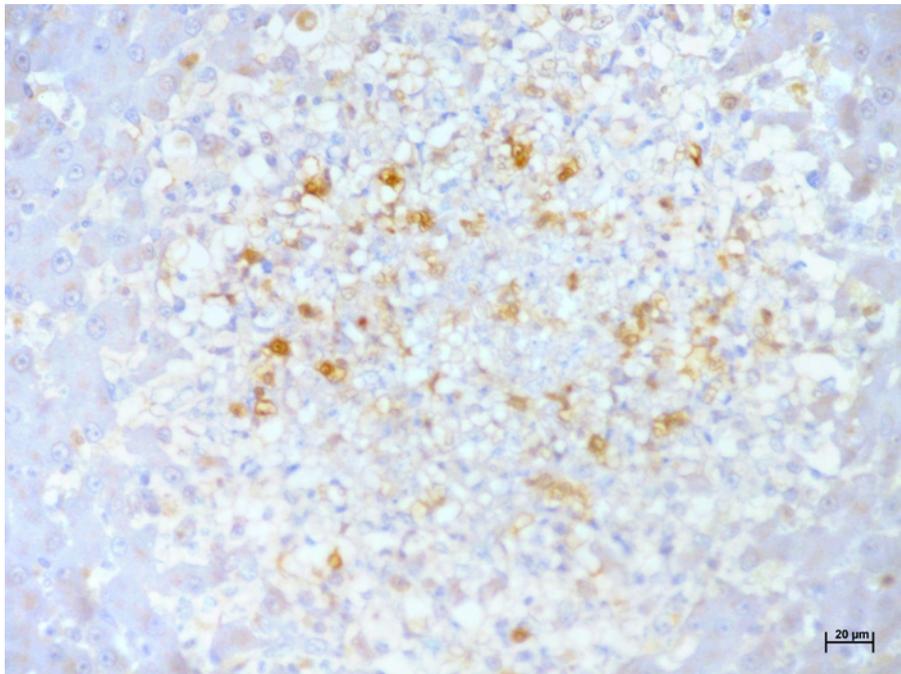


Abbildung 8.2: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : Älteres nekrotisches Granulom mit zentral gelegenen IL-1 $\beta$ -positiven Makrophagen, Eingruppierung in „2“

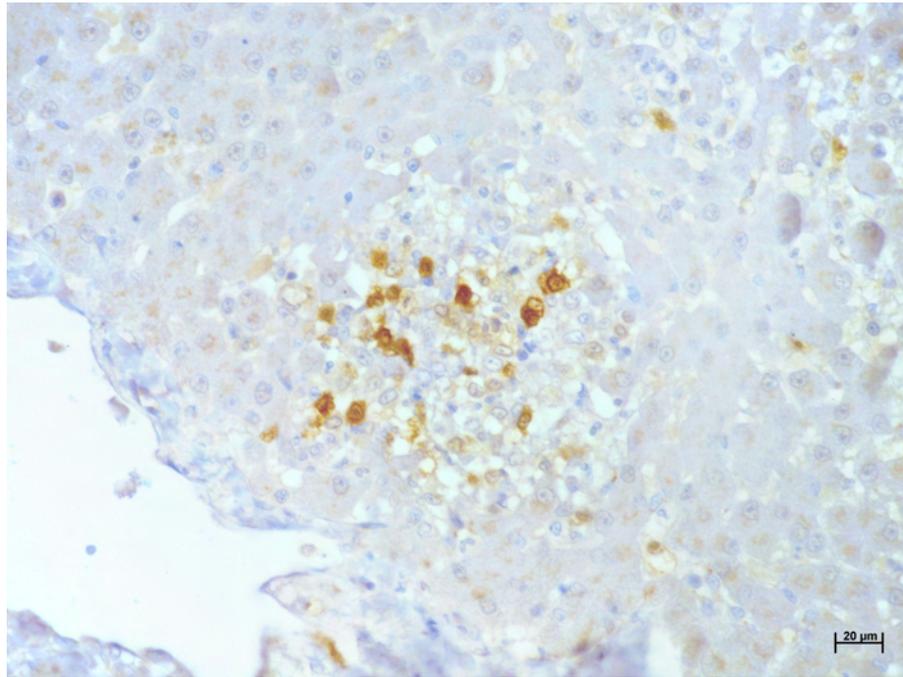


Abbildung 8.3: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : relativ kleines Granulom mit sehr vielen stark gefärbten, zentral gelegenen Makrophagen, Eingruppierung in „3“

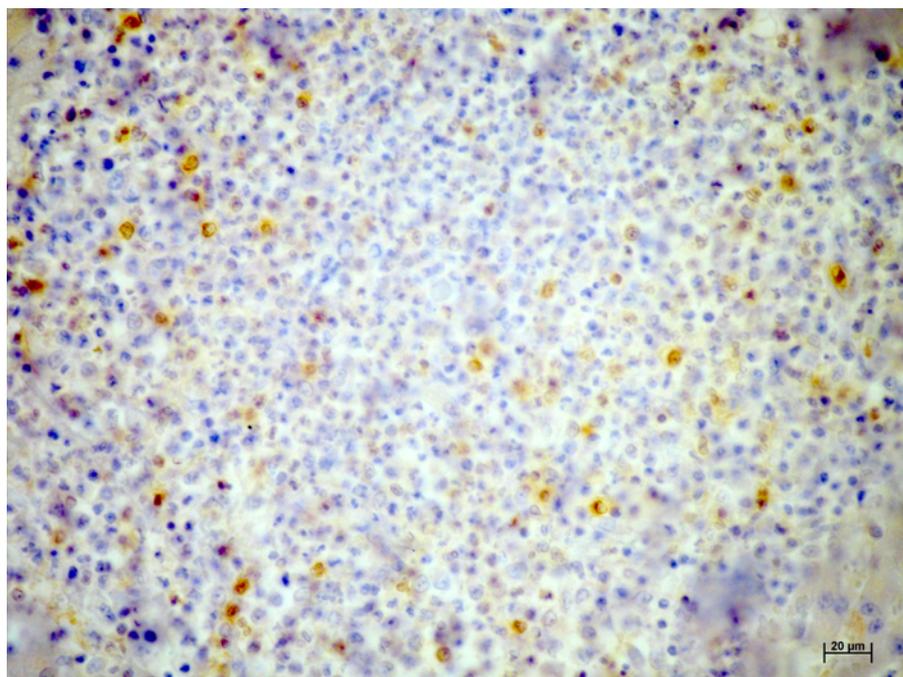


Abbildung 8.4: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : sehr großes Granulom mit sehr vielen stark gefärbten, zentral und am Rande gelegenen Makrophagen, Eingruppierung in „3“

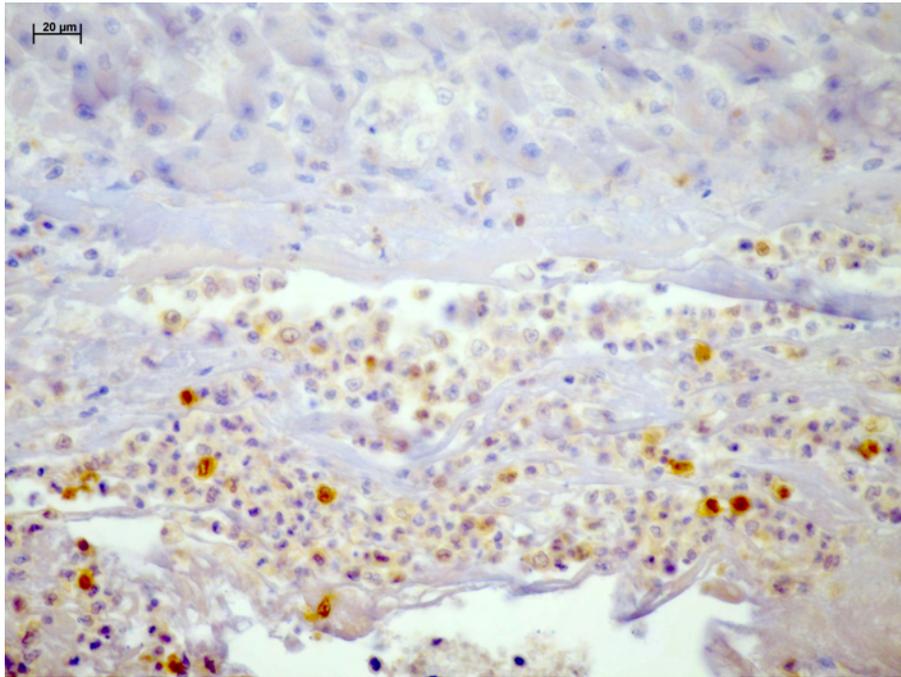


Abbildung 8.5: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : Fibringeflecht bei Perihepatitis (exsudative FIP), darin verteilt mehrere IL-1 $\beta$ -positive Makrophagen, Eingruppierung in „2“

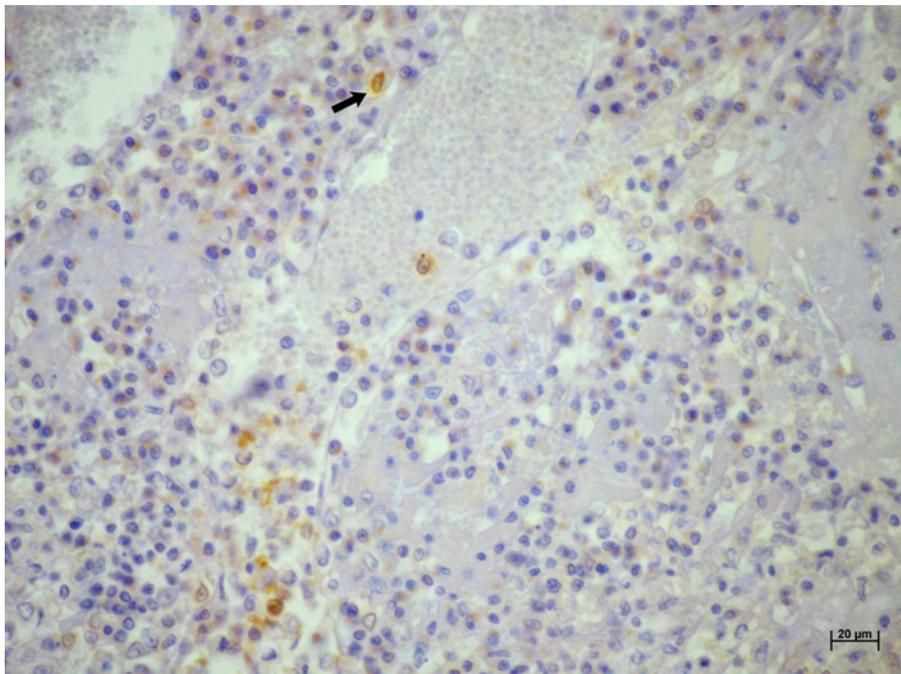


Abbildung 8.6: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : intravaskuläre IL-1 $\beta$ -positive Monozyten mit einem ausgewanderten Monozyten (Pfeil), Eingruppierung in „1“

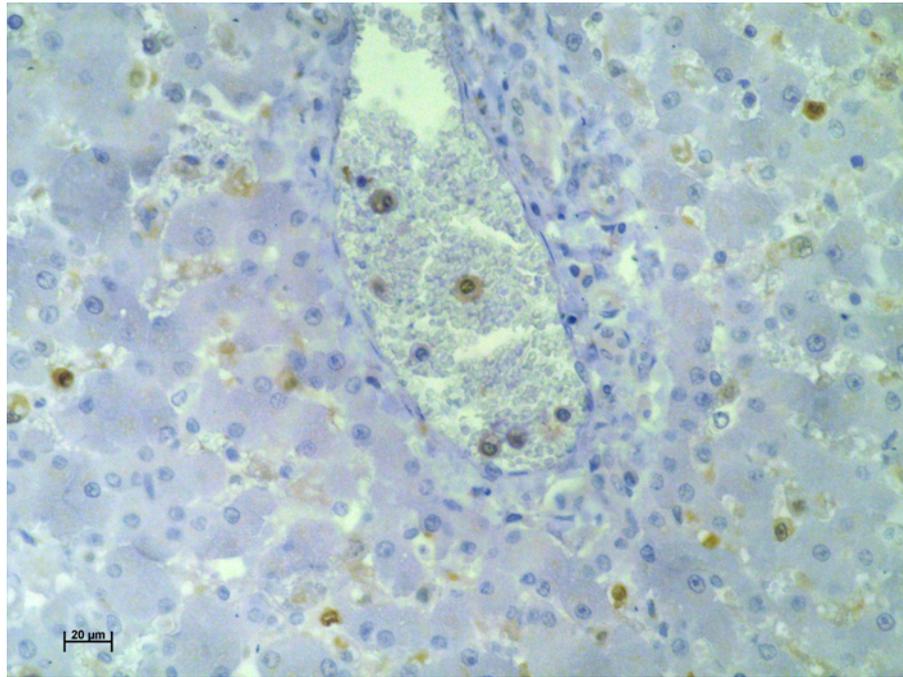


Abbildung 8.7: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : intravaskulär gelegene IL-1 $\beta$ -positive Monozyten, Eingruppierung in „1“, sowie IL-1 $\beta$ -positive Kupfferzellen im umliegenden Gewebe, Eingruppierung in „2“

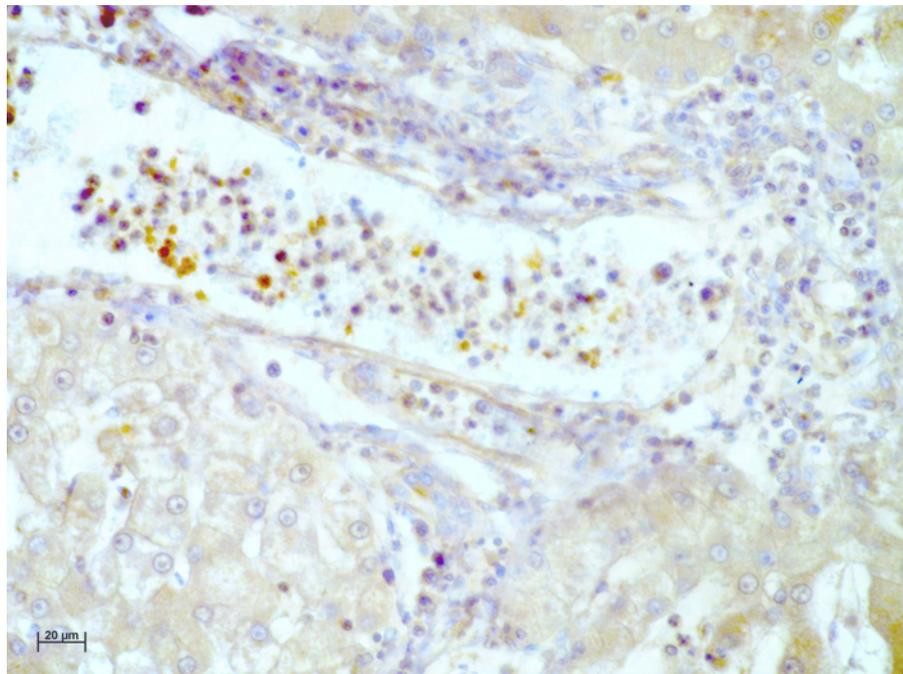


Abbildung 8.8: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : intravaskuläre Monozyten in einem Gefäß mit deutlicher Vaskulitis, Eingruppierung in „2“

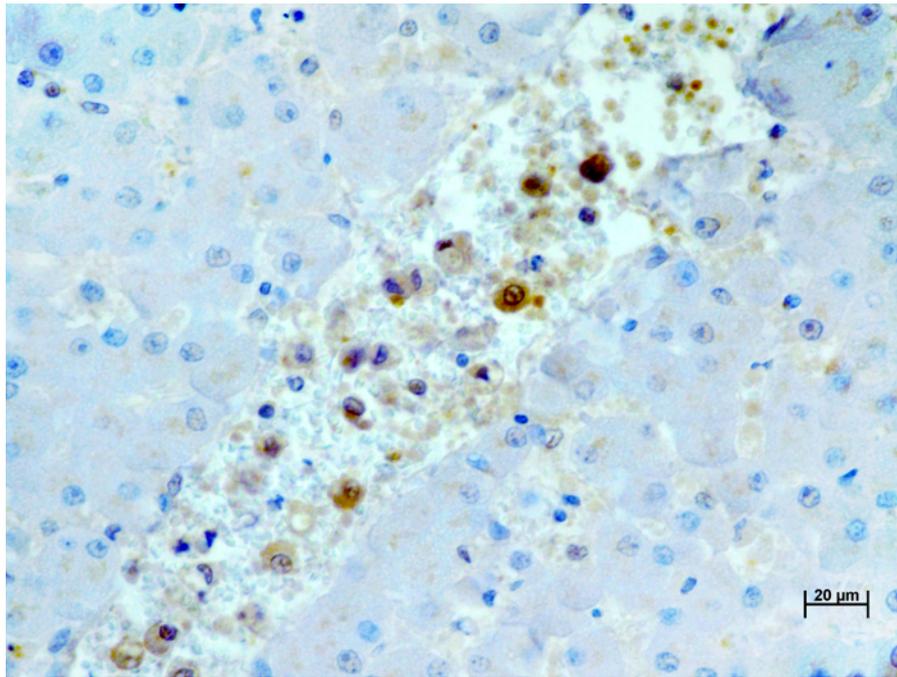


Abbildung 8.9: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : intravaskuläre Ansammlung vieler IL-1 $\beta$ -positiver Monozyten, Eingruppierung in „3“

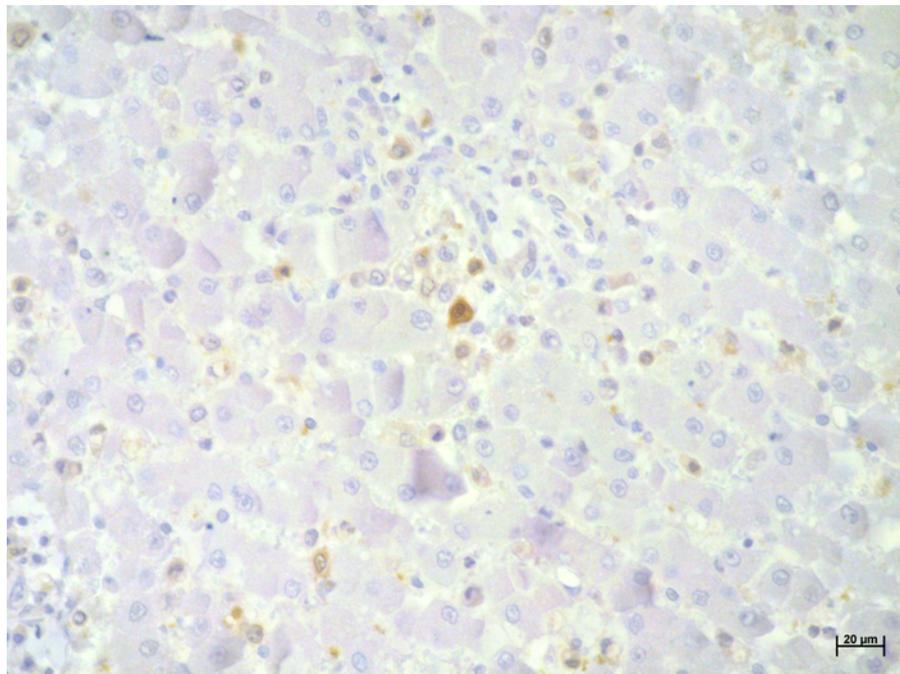


Abbildung 8.10: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : perivaskulär ausgewanderte IL-1 $\beta$ -positive Monozyten, Eingruppierung in „1“

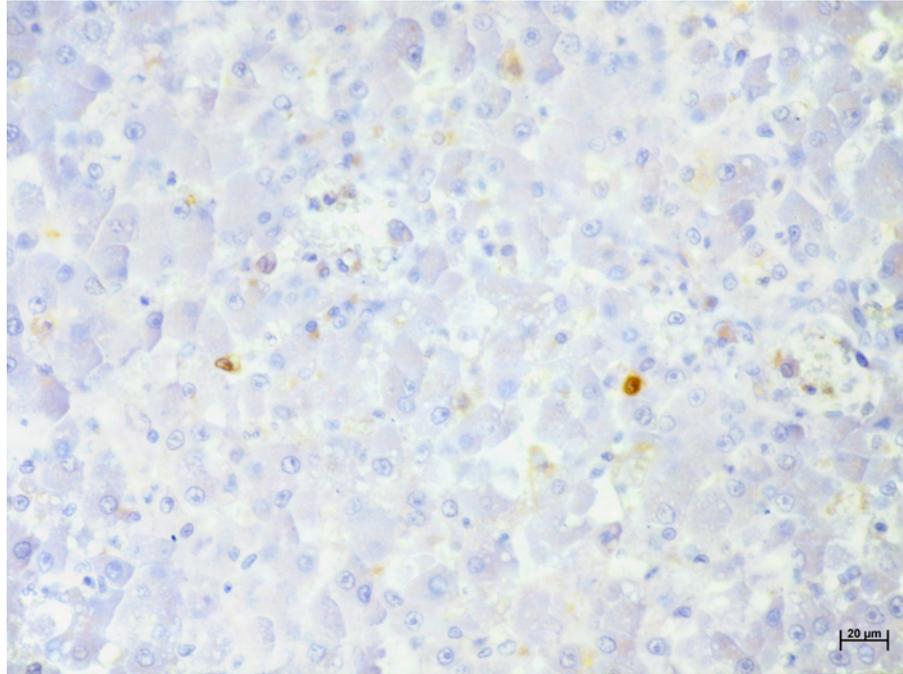


Abbildung 8.11: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ -positive Kupferzellen, Eingruppierung in „1“

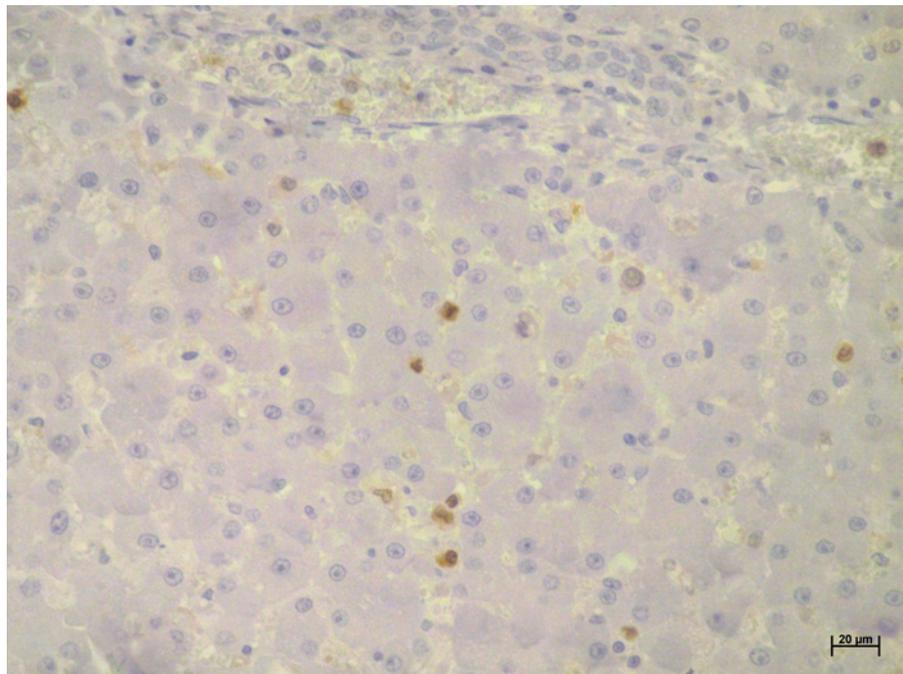


Abbildung 8.12: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ -positive Kupferzellen, Eingruppierung in „2“

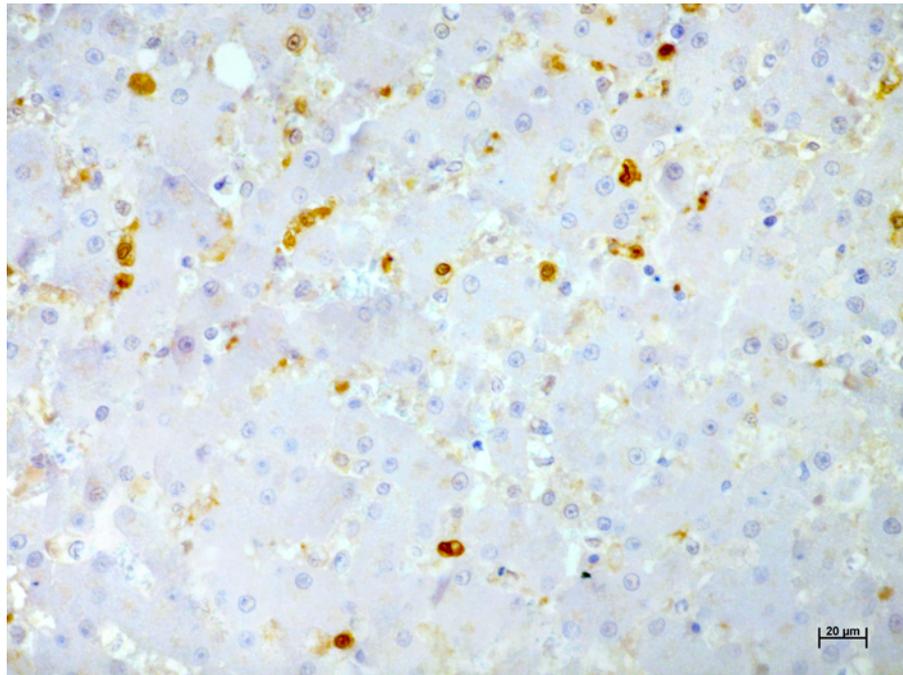


Abbildung 8.13: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ -positive Kupferzellen, Eingruppierung in „3“

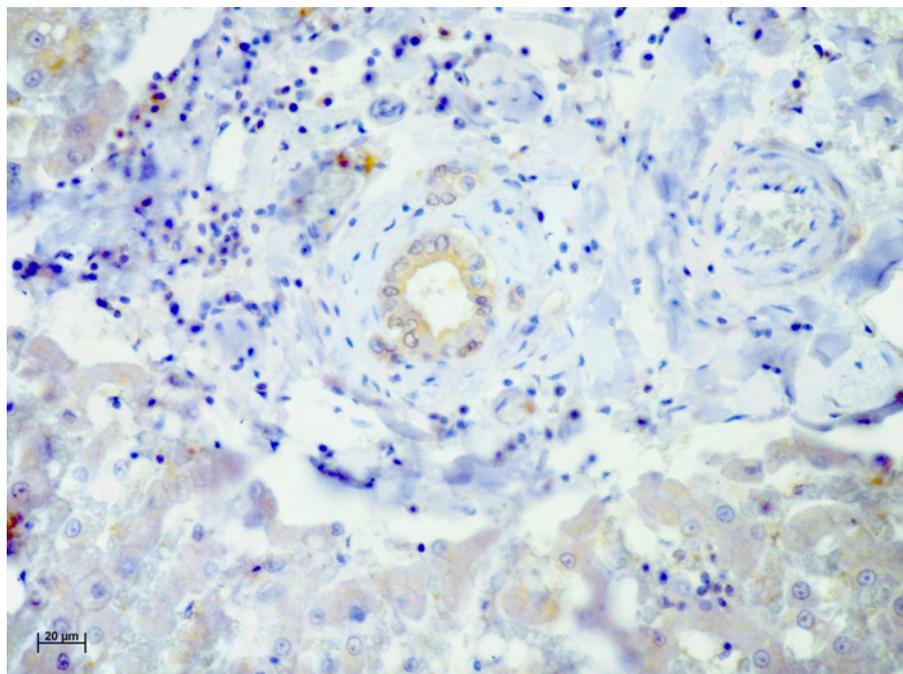


Abbildung 8.14: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ -positive Gallengangsepithelien, Eingruppierung in „1“

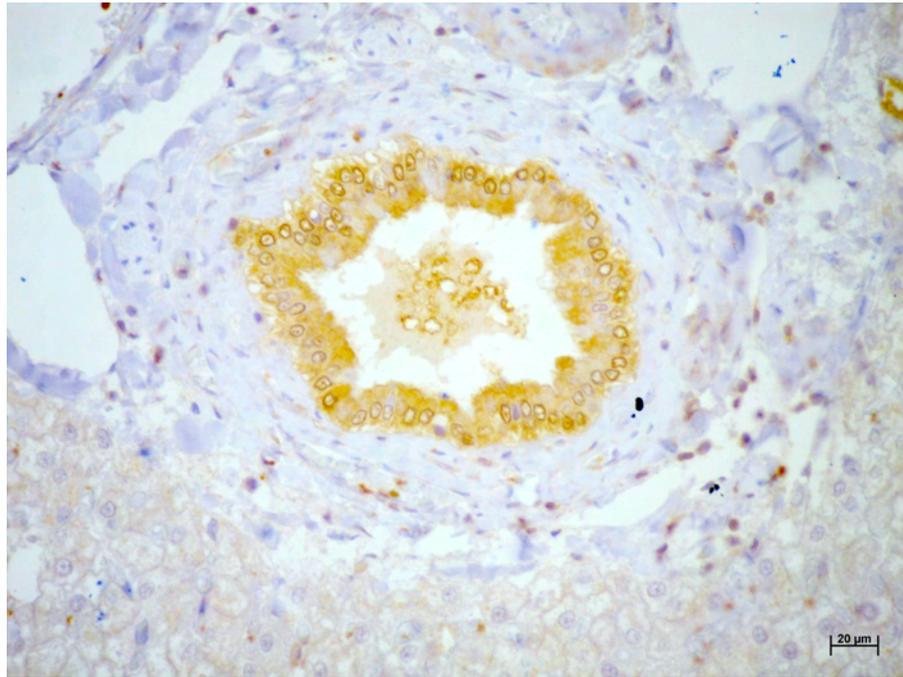


Abbildung 8.15: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ -positive Gallengangsepithelien, Eingruppierung in „3“

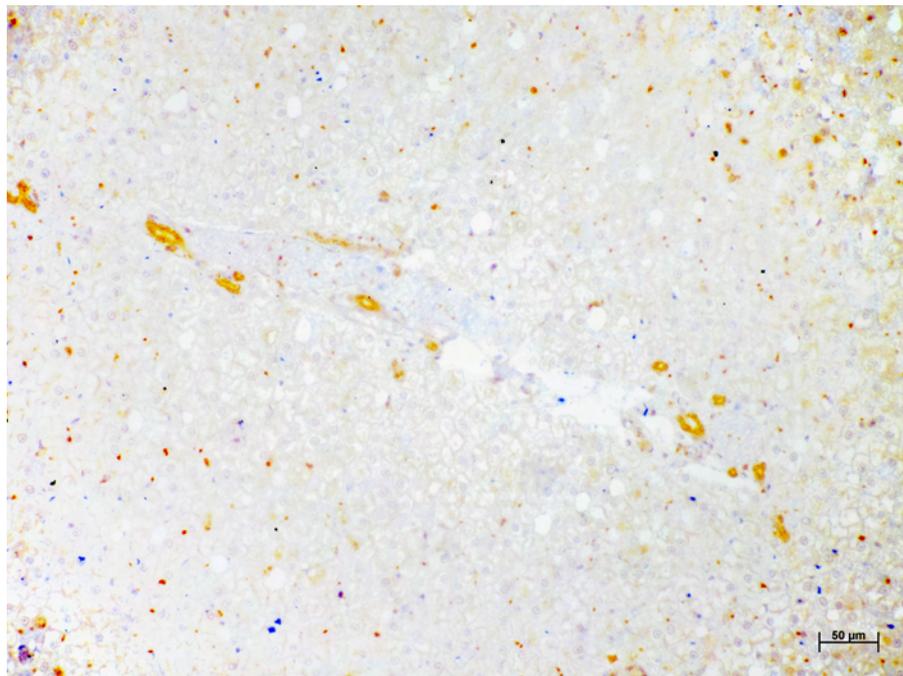


Abbildung 8.16: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ -positive, längs und quer angeschnittene Gallengangsepithelien, Eingruppierung in „3“, sowie IL-1 $\beta$ -positive Kupferzellen, Eingruppierung in „3“

## 9 Anhang

### 9.1 Auflistung der Befunde der untersuchten FIP-Katzen

Signalement, pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Befunde (paB und phB) bei FIP-Katzen

- Tagebuchnummer (TgbNr.) 526/03: Siam, weiblich, 9 Monate  
**paB:**  
mittelgradige (mgr.) Anämie, Ikterus, Aszites, perikarderguss, Thoraxerguss, fibrinöse Pleuritis  
großes Netz, Leber: Granulome  
**phB:**  
Leber: granulomatös-nekrotisierende Hepatitis und Peritonitis  
Niere: granulomatös-nekrotisierende Nephritis  
großes Netz, Zwerchfell: Granulome  
Lunge: katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie (BP)  
Thorax: pyogranulomatöse Pleuritis
- TgbNr. 543/03: Perser, weiblich, 6 Monate  
**paB:**  
Ikterus, Anämie, 10 ml Aszites  
Leber, Niere: Granulome  
Auge: Uveitis  
**phB:**  
Niere, Leber, Lunge, Mesenteriallymphknoten (MesLn), großes Netz, Darm: granulomatös-nekrotisierende Entzündung, teils herdförmige Vaskulitis, teils Pyogranulome  
Knochenmark (KM): stark aktiviert  
Auge: granulomatöse Uveitis und Retinitis  
Milz: akute Stauung  
ZNS: Granulome in Leptomeninx
- TgbNr. 1496/03: Karthäuser, weiblich, 1 Jahr  
**paB:**  
100 ml Aszites  
großes Netz, Niere, Darm, MesLn, Leber: Granulome  
Lunge: mgr. alveoläres Ödem

- phB:**  
Leber, Ln, Darm, Niere: zahlreiche Pyogranulome  
Lunge: alveoläres Ödem  
Milz: geringgradige (ggr.) folliculäre Hyperplasie
- TgbNr. 1582/03: Britsch Kurzhaar (BKH), männlich, 4 Monate  
**paB:**  
Ikterus, 40 ml Aszites, exsudative und granulomatöse Peritonitis  
Leber, Milz, großes Netz, Pankreas: Granulome  
**phB:**  
ZNS: herdförmige granulomatöse Meningitis, ein psammomatöses Meningeom  
Leber, großes Netz, Mesenterium, Milz: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
KM: relativ zellreich  
Lunge: alveoläres Ödem, akute Stauung
  - TgbNr. 1738/03: BKH, weiblich, Monate  
**paB:**  
Abmagerung, 100 ml Thoraxerguss, hochgradige (hgr.) diffuse granulomatöse Pleuritis  
Niere: beidseitss Granulome, gefäßassoziiert  
Lunge: hgr. fibrinös-granulomatöse Pleuritis  
Milz: Granulome  
**phB:**  
Niere, Pleura, Leber, Ln, Milz, Meninx: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung
  - TgbNr. 2021/03: BKH, weiblich-kastriert, 1 Jahr  
**paB:**  
V.a. Hydrocephalus, Niere: mehrere Zysten  
fokale fibroblastische Peritonitis an Uterushornstümpfen  
Leber, Niere, Lunge: akute Stauung  
ZNS: sackartiger Eindruck, leicht fluktuierend, symmetrische Dilatation beider Seitenventrikel, 2 glasige, graue Herde im Stammhirn  
**phB:**  
ZNS: hgr. granulomatös-nekrotisierende Enzephalitis mit periventrikulärer Lokalisation, perivaskulären Infiltraten, stellenweise Malazien, gleichartige meningeale Infiltrate, mgr. Erweiterung der beiden Hemisphären  
Rückenmark (RM): Medulla oblongata: deutliche lymphoplasmazelluläre perivaskuläre Infiltrate, ebenso in Meningen  
Leber und andere Organe der Bauchhöhle: fortgeschrittene postmortale Veränderungen (pmV)  
Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem
  - TgbNr. 2060/03: Europäisch Kurzhaar (EKH), männlich, 2 Jahre  
**paB:**  
Adipositas

Niere: Granulom

Milz: ggr. akute Stauung

**phB:**

ZNS: hgr. granulomatös-nekrotisierende Meningoenzephalitis, besonders periventrikuläre und meningeale Lokalisation

Leber und andere Organe der Bauchhöhle: beginnende pmV

Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem

Niere: herdförmige nicht-eitrige interstitielle Nephritis

- TgbNr. 2093/03: Siam, männlich, 7 Monate

**paB:**

Ikterus, 50 ml Aszites

großes Netz, Niere, Leber, Milz: Granulome

Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem

Niere, Milz: akute Stauung

Haut: multifokale teils konfluierende Alopezie dorsal und hinter Ohren, dort mit Krusten

**phB:**

Leber, großes Netz, Milz: granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit stellenweise massiven Fibrinauflagerungen

Niere: granulomatös-nekrotisierende sowie embolisch-eitrige Herdnephritis mit zentralem Bakterienrasen

- TgbNr. 2141/03: BKH, weiblich-kastriert, 9 Monate

**paB:**

300 ml Aszites, 50 ml Thoraxerguss, Fibrinauflagerungen auf Leber, Zwerchfell

Granulome in Nähe des Pankreas

Niere, Mesenterium: Granulome

großes Netz: haselnussgroße Blutungen

**phB:**

Leber, Milz, großes Netz, Pleura, Peritoneum: flächenhafte Fibrinablagerungen und granulomatös-nekrotisierende Entzündung

KM: zellreich

- TgbNr. 2150/03: EKH, männlich-kastriert, 6 Monate

**paB:**

Ikterus

großes Netz, Niere: multiple Granulome

Leber, Pleura: Fibrinauflagerungen

Lunge: mgr. alveoläres Ödem und Emphysem

**phB:**

Niere, Pleura: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung, stellenweise hgr. Fibrinauflagerungen

Milz, Lunge, großes Netz, Leber: einzelne Granulome mit Nekrosen

KM: zellreich

- TgbNr. 2176/03: BKH, männlich-kastriert, 2 Jahre  
**paB:**  
Ikterus, 200 ml Aszites  
Peritoneum, Darmserosa, MesLn, Milz, Leber: Granulome  
**phB:**  
Leber: hgr. periportale gemischtzellige Infiltrate und Nekrosen  
KM: aktiviert  
Lunge: mgr. alveoläres Ödem
- TgbNr. 82/04: EKH, männlich, 7 Monate  
**paB:**  
ggr. Thoraxerguss  
Niere: Granulome  
ZNS: submiliare Granulome in Meningen  
Milz: ggr. folliculäre Hyperplasie  
Lunge: akute Stauung und Ödem  
**phB:**  
Mesenterium, Lunge, Niere, ZNS, Meningen, RM: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Harnblase: subseröse und interstitielle Blutungen mit herdförmigen Makrophagenansammlungen in der Wand (hier kein FCoV-Antigen nachweisbar)  
Milz: ggr. folliculäre Hyperplasie und akute Stauung  
Leber: obB
- TgbNr. 121/04: Heilige Birma, männlich, 6 Monate  
**paB:**  
hgr. granulomatöse Nephritis  
Koprostase  
**phB:**  
Niere: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
ZNS: hgr. granulomatös-nekrotisierende Plexuschorioiditis, Ventrikulitis, Meningitis, herdförmige Axondegeneration im angrenzenden Neuropil
- TgbNr. 358/04: EKH, weiblich, 2 Wochen  
**paB:**  
4 ml Aszites  
Zwerchfell, Peritoneum, Lunge, großes Netz, Pankreas: Granulome  
Lnn Caecales: vergrößert  
**phB:**  
Lu: mgr. alveoläres Ödem  
großes Netz, Darmwand, Darmlumen, Leber, Lunge, Bauchwand, Zwerchfell: pyogranulomatöse perivaskuläre Entzündung
- TgbNr. 542/04: Heilige Birma, männlich, 1 Jahr  
**paB:**  
Magen: Luftballonreste

Leber, Lunge, Milz: akute Stauung

**phB:**

Lunge: hgr. alveoläres Ödem, mgr. akute Stauung

Leber, Niere: obB

KM: sehr zellreich

ZNS: mononukleäre Periventrikulitis und Meningitis mit zahlreichen Plasmazellen und Makrophagen

- TgbNr. 583/04: EKH, weiblich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

100 ml blutiger Aszites, hgr. Anämie und Abmagerung

Niere: multiple Granulome

Caecum: weiße Färbung und Verdickung der Wand

Thorax: 40 ml Erguss, multiple Granulome auf der Pleura costalis

**phB:**

Ln, Serosa, Darmwand: herdförmige granuomatös-nekrotisierende Entzündung mit Gefäßbezug

KM: zellreich

Leber: mgr. gemischtzellige periportale Infiltrate

- TgbNr. 755/04: Exotic Shorthair, männlich, 9 Monate

**paB:**

200 ml Aszites

großes Netz: Granulome

Leber, Milz: mgr. fibroplastische Serositis

Lunge: hgr. akute Stauung

**phB:**

großes Netz, Milzkapsel, Darmserosa: granulomatös-nekrotisierende Entzündung

Lunge: hgr. akute Stauung, alveoläres Ödem, pmV

Leber: pmV

- TgbNr. 890/04: Heilige Birma, männlich, 6 Monate

**paB:**

Niere: Granulome, gefäßassoziiert, 1 Infarkttnarbe

Meningen: multiple Granulome

**phB:**

ZNS, Niere: hgr. perivaskuläre gemischtzellige interstitielle Infiltrate

Lunge: hgr. alveoläres Ödem

Milz: mgr. akute Stauung

KM: aktiv

Leber: mgr. akute Stauung

- TgbNr. 1040/04: BKH, männlich, 4 Monate

**paB:**

fibrinös-exsudative Peritonitis

MesLn: vergrößert

Niere: multiple hirsekorngroße Zysten  
Lunge: akutes alveoläres Ödem, akute Stauung  
Niere, Leber: akute Stauung

**phB:**

Lunge: alveoläres Ödem, akute Stauung  
KM: aktiviert  
Peritoneum: fibrinös-nekrotisierende Entzündung  
Niere, Leber: akute Stauung, fibrinöse Perihepatitis  
Milz: fibrinöse Serositis  
Ln: folliculäre Depletion, granulomatöse Entzündung  
Thymus: Involution

- TgbNr. 1499/04: EKH, weiblich-kastriert, 9 Jahre

**paB:**

hgr. diffuse fibrinös-eitrige Peritonitis, 200 ml Aszites  
großes Netz, Leber: Granulome  
Lunge: Spitzenlappenemphysem

**phB:**

KM: hochaktiv  
Milz: extramedulläre Hämatopoese  
Peritoneum: diffuse granulomatöse Peritonitis mit Plasmazellinfiltraten  
Lunge: mgr. akute Stauung, alveoläres Ödem  
Leber: Bakterienhaufen im oberflächlichen Fibrin, mgr. mononukleäre periportale Infiltrate

- TgbNr. 1668/04: Maine Coon, männlich, 7 Monate

**paB:**

mgr. Ikterus, Abmagerung, Anämie  
Leber, Milz, Peritoneum, Lunge: Granulome  
Milz: hgr. gemischte Hyperplasie  
MesLn: mgr. vergrößert

**phB:**

Leber, Lunge: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
KM: sehr zellreich

- TgbNr. 1732/04: Heilige Birma, männlich-kastriert, 6 Jahre

**paB:**

Ikterus, 300 ml Aszites, 20 ml Thoraxerguss  
Zwerchfell, Peritoneum, Darm, Milz, Niere: Granulome  
Leber: hellbeige  
Lunge: akute Stauung  
KM: rötlich

**phB:**

Leber, Milz, Niere, Darmserosa, großes Netz, Lunge, Peritoneum: stellenweise hgr.

- granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
KM: sehr zellreich mit 1 Granulom
- TgbNr. 14/05: EKH, männlich, Alter unbekannt  
**paB:**  
200 ml Aszites, Fibrinablagerungen auf Leber, Milz, Darm, Peritoneum, Pleura visceralis  
Lu: alveoläres Ödem  
**phB:**  
Milz, Darm: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung der Serosa mit Fibrinablagerungen  
Leber: wie Milz und ein zystenartiges Gebilde  
Lunge: subseröse Cholesteringranulome
  - TgbNr. 38/05: Norwegische Waldkatze, männlich, 6 Monate  
**paB:**  
Anämie  
Milz: akute Stauung  
Niere: Granulome  
KM: aktiviert  
Lunge: mgr. akute Stauung, ggr. alveoläres Ödem  
**phB:**  
Niere: mononukleäre-nekrotisierende herdförmige Nephritis  
Milz: zentral lymphozytenarme Follikel, hgr. akute Stauung  
KM: mgr. Zellgehalt  
Leber: obB  
Lunge: alveoläres Ödem  
ZNS: mononukleäre-nekrotisierende Meningitis und Chorioiditis
  - TgbNr. 59/05: BKH, männlich, 8 Monate  
**paB:**  
Anämie  
Niere: stark vergrößert, multiple Granulome  
MesLn: vergrößert  
**phB:**  
Niere: granulomatös-nekrotisierende Nephritis  
Auge: granulomatös-nekrotisierende Entzündungsherde im Ciliarkörper und Pars plana  
ZNS: granulomatös-nekrotisierende Meningitis, teils Vaskulitis und Perivaskulitis
  - TgbNr. 112/05: Rasse unbekannt, weiblich, 6 Monate  
**paB:**  
150 ml Thoraxerguss  
Pleura: fibrinös-fibroplastische Entzündung  
Lungen-Lnn: vergrößert, derb  
Leber: verfettet

Milz: folliculäre Hyperplasie

Niere: akute Stauung

**phB:**

KM: zellreich

Pleura costalis: granulomatös-nekrotisierende Pleuritis

Lunge: Atelektase, granulomatös-nekrotisierende Pleuritis

Leber: hgr. akute Stauung

MesLn: Lymphadenitis simplex

- TgbNr. 154/05: EKH, männlich, 5 Monate

**paB:**

mgr. abgemagert, Ikterus, fibrinös-exsudative Peritonitis

Zwerchfell, Leber, Milz, Niere, Lunge: miliare Granulome

KM: dunkelrot

Lunge: alveoläres Ödem

MesLn: granulomatöse Lymphadenitis

Darm: granulomatöse Serositis

**phB:**

Peritoneum, Darmwand: granulomatös-nekrotisierende Entzündung

KM, Niere: obB

- TgbNr. 156/05: Heilige Birma, männlich, 9 Monate

**paB:**

mgr. Anämie, 15 ml Aszites

Lunge: multiple Granulome subpleural

Niere: multiple Granulome

Leber: wenige stecknadelkopfgroße Granulome

Milz: akute Stauung

KM: dunkelrot

Endokard li: spangenartige Bindegewebssepten in der Ausführungsbahn zum Truncus aorticus, Vorhöfe beidseits dilatiert, rechter Ventrikel dilatiert

MesLn: Granulome

**phB:**

Leber, Niere, Pleura, MesLn: granulomatös-nekrotisierende Entzündung, teils Vaskulitis

KM: hochaktiv

Milz, ZNS : akute Stauung

- TgbNr. 204/05: EKH, männlich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

Ikterus, 3 ml Perikarderguss, 10 ml rötlicher, gerinnender Thoraxerguss

Lunge: Stauung und Emphysem

MesLn: hgr. vergrößert

Niere, Leber: Granulome

Milz: folliculäre Hyperplasie

**phB:**

Ln: hgr. Sinushistiozytose, hgr. Nekrosen

Milz: akute Stauung

Lunge: akute Stauung, hgr. alveoläres Ödem

Niere: ggr. herdförmige nicht-eitrige interstitielle Nephritis

Leber: multifokale pyogranulomatöse Hepatitis mit periportaler Fibrose und Gallengangsproliferation

- TgbNr. 332/05: Perser, männlich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

mgr. Anämie, Abmagerung

hgr. Hydrothorax

Lunge: Kompressionsatelektase

Pankreas: Granulome

**phB:**

Lunge: hgr. subakute teils granulomatöse Pleuritis und Pneumonie, hgr. alveoläres Ödem, Atelektase

Zwerchfell: hgr. granulomatöse Pleuritis

KM: aktiviert

Ln: zahlreiche Follikel, granulomatös-nekrotisierende Entzündung

Leber: akute periportale gemischtzellige Infiltrate

- TgbNr. 345/05: Rasse unbekannt, weiblich, 9 Monate

**paB:**

Aszites, mgr. Anämie

großes Netz, Niere: Granulome

**phB:**

Darm: herdförmige lymphozytäre Infiltrate in Submukosa

Niere: granulomatös-nekrotisierende Entzündung

Milz: entspeichert, atrophische Follikel

KM: aktiv

Lunge: alveoläres Ödem

ZNS: Gefrierartefakte

- TgbNr. 353/05: EKH, weiblich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

Aszites, Hydrothorax, mgr abgemagert, mgr Anämie

Lunge, Pleura, Peritoneum, Milz, Leber: Granulome

**phB:**

Pleura, Lunge, Leber: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung

KM: aktiv

- TgbNr. 455/05: Rasse unbekannt, männlich, 6 Monate  
**paB:**  
Ikterus, 200 ml gelbl Aszites  
Leber, Milz: fibrinöse Serositis  
Niere: Granulom  
**phB:**  
Milz: Fibrinablagerungen auf der Kapsel  
Leber: massive fibrinöse Perihepatitis und kleine Granulome im Parenchym  
Niere: mehrere Granulome, gefäßassoziiert  
Lunge: einzelne Granulome  
Darm, großes Netz: subserosale Granulome
- TgbNr. 480/05: EKH, männlich-kastriert, 1 Jahr  
**paB:**  
Niere: multiple Granulome  
ZNS: fokal Granulome  
Milz: folliculäre Hyperplasie  
**phB:**  
Niere: granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit herdförmigen Fibrinablagerungen  
Herz: granulomatös-nekrotisierende Perikarditis  
Milz: folliculäre Hyperplasie  
ZNS: granulomatös-nekrotisierende Meningitis
- TgbNr. 1121/05: Rasse, Geschlecht, Alter unbekannt  
**paB:**  
FIP-spezifische Veränderungen  
**phB:**  
Bauchwand, großes Netz, Milz: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Niere, MesLn: pmV
- TgbNr. 1160/05: EKH, männlich, juvenil  
**paB:**  
Aszites  
Leber: fibrinöse Perihepatitis  
Milz: fibrinöse Perisplenitis  
Lunge: alveoläres Ödem  
großes Netz: Granulome  
KM: rot  
**phB:**  
großes Netz: diffuse granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Milz: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Perisplenitis, mgr. folliculäre Hyperplasie  
MesLn: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Leber: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Perihepatitis

Niere, KM, Darm: Gefrierartefakte  
Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem

- TgbNr. 1161/05: EKH, weiblich-kastiert, Alter unbekannt

**paB:**

Ikterus, Aszites, Thoraxerguss  
Niere, Mesenterium, Lunge, großes Netz: Granulome  
Leber, Milz: fibrinöse Serositis  
MesLn: vergrößert  
KM: rot

**phB:**

großes Netz, MesLn, Leber, Niere, Milz, Peritoneum: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Lunge: mgr. akute Stauung, herdförmiges alveoläres Emphysem

- TgbNr. 1163/05: EKH, männlich-kastriert, Alter unbekannt

**paB:**

Aszites  
Leber, Milz: fibrinöse Serositis  
Mesenterium, MesLn: Granulome  
Harnblase: Petechien in Blasenserosa  
Darm: fibrinöse Serositis

**phB:**

großes Netz, Darm, Harnblase, Milzserosa: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit Fibrinablagerungen  
Niere, Lunge, MesLn: Gefrierartefakte, akute Stauung  
KM: sehr zellreich

- TgbNr. 1164/05: EKH, männlich, juvenil

**paB:**

Thoraxerguss, Perikarderguss  
Milz: folliculäre Hyperplasie, fibrinöse Perisplenitis  
Lunge: alveoläres Ödem und Randemphysem  
MesLn: vergrößert

**phB:**

großes Netz, Milz, Leber, Zwerchfell, Darm, MesLn: granulomatös-nekrotisierende Serositis und Entzündung  
Lunge, Niere: Gefrierartefakte  
KM: sehr zellreich

- TgbNr. 1165/05: EKH, weiblich, juvenil

**paB:**

Aszites, Thoraxerguss  
Leber, Milz: fibrinöse Serositis  
MesLn: vergrößert, Granulome

Lunge: alveoläres Ödem  
großes Netz: Granulome

**phB:**

Milz: granulomatös-nekrotisierende Entzündung, folliculäre Hyperplasie

Milz: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Perisplenitis

MesLn, Leber, Serosa von Zwerchfell und Lunge: granulomatös-nekrotisierende Entzündung

KM: sehr zellreich

- TgbNr. 1248/05: EKH, weiblich, 4 Monate

**paB:**

ggr. Ikterus

Niere: multiple Granulome

ZNS: Granulome

Leber, Milz, Lunge: akute Stauung

**phB:**

Niere: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung

KM: sehr zellreich

Milz: mgr. folliculäre Hyperplasie

Darm: herdförmiger Schwund von Kryptenepithel

ZNS: granulomatöse Meningitis und Enzephalitis

- TgbNr. 1426/05: Exotic Shorthair, Geschlecht unbekannt, 3 Monate

**paB:**

Lunge: alveoläres Emphysem

Darmwand: mgr. verdickt

ZNS: ggr. Hydrozephalus internus

**phB:**

MesLn: granulomatös-nekrotisierende Entzündung, herdförmige Fibrinablagerungen

KM: zellreich

Lunge: alveoläres Emphysem und akute Stauung

ZNS: ggr. gemischtzellige Infiltrate in den Plexus chorioidei

- TgbNr. 1456/05: Karthäuser, männlich-kastriert, 1,5 Jahre

**paB:**

ggr. Anämie, Perikarderguss

Niere: Granulome

Milz, Leber: narbige Einziehungen

KM: aktiviert

Lunge: ggr. akute Stauung, alveoläres Ödem

Thorax: multifokal Fibrinablagerungen

ZNS: multiple kleine Granulome

**phB:**

Niere, Leber, Milz, Meningen: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung

- TgbNr. 1498/05: EKH, männlich, 7 Monate  
**paB:**  
Herz, Niere, Meninx: Granulome  
Lunge: alveoläres Ödem  
**phB:**  
Niere: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Myokard, Lunge: vereinzelt Granulome  
Leber: akute Stauung  
Milz: ggr. folliculäre Hyperplasie  
KM: leicht aktiviert  
ZNS: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Meningitis und hgr. Plexuschorioiditis
- TgbNr. 1534/05: EKH, weiblich, 10 Wochen  
**paB:**  
Anämie  
Darm: katarrhalische Gastroenteritis mit Blutaustritt  
Niere: akute Glomerulonephritis  
KM: flüssig und rot  
Lunge: herdförmig gerötet  
Leber, Milz: fibrinöse Serositis  
Auge: einseitig Keratitis  
**phB:**  
Lunge: interstitielle Pneumonie  
Leber: mgr. gemischtzellige Infiltrate, submiliare Granulome, akute fibrinös-eitrig-nekrotisierende Perihepatitis  
Niere: mgr. nicht-eitrig interstitielle Nephritis  
KM: hochaktiv  
Milz: zellarm mit Apoptosen  
Auge: chronische ulzerative Keratitis
- TgbNr. 241/06: Sphinxkatze, weiblich, 9 Monate  
**paB:**  
Niere, Lunge: Granulome  
Milz: akute Stauung, folliculäre Hyperplasie  
KM: rot  
MesLn: vergrößert  
Leber: kein Hinweis auf Shunt  
Lunge: Randemphysem, alveoläres Ödem  
**phB:**  
Niere: granulomatöse gefäßassoziierte Nephritis  
Lunge: hgr. alveoläres Ödem, submiliare Granulome  
KM: zellreich  
Ln: ggr. Sinushistiozytose  
Milz: mgr. akute Stauung, überwiegend Primärfollikel

- Leber: obB  
ZNS: granulomatöse Meningitis und Chorioiditis  
Auge: granulomatöse Chorioiditis und Dakryoadenitis
- TgbNr. 250/06: BKH, männlich, 3 Monate  
**paB:**  
Ikterus, fibrinös-exsudative Pleuritis und Peritonitis  
Leber, Niere: Granulome  
Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem  
MesLn: vergrößert  
**phB:**  
Leber: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Hepatitis  
Lunge: fibrinös-nekrotisierende Pleuritis  
Niere: granulomatös-nekrotisierende gefäßassoziierte Nephritis  
Darm, Ln: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
KM: zellreich  
Milz: Follikelatrophie  
ZNS: granulomatös-nekrotisierende Meningitis und Vaskulitis
  - TgbNr. 269/06: Perser, männlich, juvenil  
**paB:**  
fibrinös-exsudative Peritonitis  
Leber, Milz: fibrinöse Serositis  
Lunge: Randemphysem  
**phB:**  
Milz, Leber: fibrinös-nekrotisierende Peritonitis mit Lymphozyten und Plasmazellen
  - TgbNr. 1093/06: EKH, weiblich, 2 Monate  
**paB:**  
Ikterus, exsudative Pleuritis und Peritonitis  
MesLn, Leber, großes Netz, Lunge: Granulome  
**phB:**  
Leber, großes Netz, MesLn: hgr. granulomatöse Entzündung  
Lunge: kleines Granulom im Parenchym
  - TgbNr. 1132/06: EKH, weiblich, 4 Monate  
**paB:**  
Lunge: graurot gefärbt, verdichtet, linker cranialer Lappen 2 nekrotisierte Herde, mgr. alveoläres Ödem  
Milz: einzelner heller Herd auf der Milzkapsel  
Niere: multifokal kleine Einziehungen  
**phB:**  
Lunge: stellenweise hgr. katrrhalisch-eitrige BP, teils eitrig-nekrotisierend mit massenhaft Bakterienrasen  
Milz: follikuläre Hyperplasie

Niere: verinzelt kleine Zysten im Parenchym

ZNS: fokal in der Leptomeninx gemischtzellige Infiltrate, teils herdförmige nekrotisierende Vaskulitis, Meninxödem

- TgbNr. 1210/06: Karthäuser, weiblich, 10 Monate

**paB:**

70 ml Aszites, hgr. fibrinöse Peritonitis

MesLn: vergrößert

**phB:**

Leber: herdförmige pyogranulomatöse Entzündung

Milz: pyogranulomatöse Serositis

Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem

- TgbNr. 1287/06: BKH, männlich, 8 Monate

**paB:**

2 ml Thoraxerguss

Niere, MesLn, Leber, Lunge, Myokard: Granulome

Milz: folliculäre Hyperplasie

Lunge: hgr. alveoläres Ödem

**phB:**

Niere, Myokard, Darm, Milz, Ln, Pankreas, Lunge, Leber: pyogranulomatöse Entzündung

KM: zell- und blastenreich

ZNS: pyogranulomatös-nekrotisierende gefäßassozierte Meningitis, teils auf Neuropil übergreifend, RM ebenso

- TgbNr. 1293/06: Heilige Birma, männlich-kastriert, 1 Jahr

**paB:**

hgr. Ikterus, Thoraxerguss, Perikarderguss

Niere: Granulome

Lunge: alveoläres Ödem, akute Stauung

**phB:**

Milz: lymphozytenarm

Niere: hgr. pyogranulomatös-nekrotisierende Nephritis mit Bindegewebs-Proliferation

Lunge: alveoläres Ödem

Leber: einzelne subliliare Nekrosen

- TgbNr. 1313/06: EKH, männlich, 2 Monate

**paB:**

180 ml Aszites, 2 ml Thoraxerguss, 1 ml Perikarderguss, fibrinös-eitrig-granulomatöse Peritonitis

Leber: sehr hell, brüchig, lederartige Kapsel

Niere: ggr. akute Stauung

Lunge: Kompressionsatelektase beidseits, mgr. granulomatöse Pleuritis

**phB:**

Peritoneum, Niere: multifokale granulomatös-nekrotisierende Entzündung

- TgbNr. 1343/06: BKH, männlich, 6 Monate  
**paB:**  
fibrinöse Peritonitis  
Niere: Granulome, Kapsel verdickt mit Einblutung und Ödem in Umgebung  
Auge: Fibrin in vorderer Augenkammer  
Lunge: alveoläres Ödem  
**phB:**  
Niere: granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit subkapsulärer Blutung  
KM: zellreich, viele Apoptosen  
Ln: hgr. Sinushistiozytose  
Lunge: hgr. alveoläres Ödem  
ZNS: hgr. granulomatös-nekrotisierende Meningitis und Ependymitis  
Auge: granulomatös-nekrotisierende Iridozyklitis
- TgbNr. 1371/06: EKH, weiblich, 5 Monate  
**paB:**  
fibrinös-eitrige Pleuritis und Peritonitis  
Leber, Niere, Lunge: Granulome  
linke Tibia: pflaumengroßer Knoten cranial, derb, nicht verschieblich  
**phB:**  
Leber: granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit fibrinreichen Granulomen auf der Kapsel, mehrere Granulome im Parenchym  
Milz: granulomatös-nekrotisierende Entzündung der Kapsel mit Fibrinablagerungen  
Niere, Lunge: granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit Fibrinauflagerungen  
Tibia: fibröse Dysplasie
- TgbNr. 1383/06: EKH, männlich, 4 Monate  
**paB:**  
ggr. Anämie, mgr. Ikterus, 5 ml Thoraxerguss  
MesLn, Lunge, Leber, Niere: Granulome  
Milz: mgr. folliculäre Hyperplasie  
Magen: chronisches Ulcus  
Lunge: ggr. alveoläres Ödem und Emphysem  
ZNS: multiple bis linsengroße Granulome submeningeal  
Augen: beidseits trüber Inhalt in der vorderen Augenkammer  
**phB:**  
Leber, Niere, MesLn, Lunge, Thymus: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Milz: folliculäre Hyperplasie  
Augen: beidseits granulomatös-nekrotisierende Iridozyklitis  
ZNS: hgr. granulomatös-nekrotisierende Leptomeningitis mit Fibrinablagerungen, kleine Granulome im Parenchym
- TgbNr. 1491/06: EKH, weiblich, 2 Jahre  
**paB:**  
mgr. Ikterus

Peritoneum, Milz, Leber, MesLn, Lunge: Granulome

**phB:**

Leber: granulomatös-nekrotisierende Perihepatitis

Milz: entspeichert, granulomatös-nekrotisierende Perisplenitis

Lunge, großes Netz: multifokale granulomatös-nekrotisierende Entzündungsherde

KM: mgr. aktiviert

- TgbNr. 1525/06: EKH, weiblich-kastriert, 1 Jahr

**paB:**

abgemagert, Ikterus, 30 ml Aszites, 20 ml Hydrothorax

Blutungen linkes Hinterbein, Kehle

Niere, Leber, Lunge, MesLn: Granulome

**phB:**

Lunge: granulomatös-nekrotisierende Pleuritis und Pneumonie

Leber: hgr. granulomatös-nekrotisierende Hepatitis

Milz: pulpöse Hyperplasie, kleine Follikel

Harnblase: multiple Granulome

Niere: Granulome mit Vaskulitis und Thromben

Ln: pyogranulomatöse Entzündung

- TgbNr. 1540/06: Heilige Birma, männlich, 17 Wochen

**paB:**

Thoraxerguss, Perikarderguss, Ikterus, hgr. fibrinöse Perihepatitis

Niere, Lunge: Granulome

**phB:**

Leber: hgr. akute Stauung, multifokale gemischtzellige periportale Infiltrate und im Parenchym

Lunge: hgr. desquamativ-eitrige Pneumonie

Niere: ggr. eitrige Ausscheidungsnephritis, Glomerula blastenreich und verquollen

Milz: akute Stauung

ZNS: vereinzelt kleine Granulome in Meningen, mit Beteiligung von Neutros und karyorhektischen Zellen sowie perivaskulär mononukleäre Infiltrate im Parenchym

- TgbNr. 63/07: Heilige Birma, weiblich, 4 Monate

**paB:**

mgr. Anämie, 15 ml Hämoperikard

Niere: Granulome

Milz: folliculäre Hyperplasie

Lunge: mgr. alveoläres Ödem, Randemphysem, mgr. akute Stauung

ZNS: Hydrocephalus internus

**phB:**

ZNS: hgr. granulomatös-nekrotisierende Meningitis, Plexuschorioiditis und periventriculäre Enzephalitis, RM ebenso

Niere: plasmazellreiche multifokale rindennahe Infarkte

Leber, Milz, Lunge: akute Stauung

Auge: granulomatös-nekrotisierende Iridozyklitis mit Fibrinausfällung

- TgbNr. 88/07: Devon Rex, weiblich, 5 Monate

**paB:**

mgr. Ikterus, 60 ml Aszites, 10 ml serofibrinöser Thoraxerguss

Milz: ggr. fibrinöse Perisplenitis

großes Netz, Peritoneum, Mediastinum, Lunge, Niere: Granulome

Lunge: ggr. alveoläres Ödem und akute Stauung

Leber: Ruptur des Lobus caudatus mit anhaftendem Blutkoagel, Barbituratkristalle

**phB:**

Niere, Mesenterium, Milz, Serosa, Thymus, Mediast: pyogranulomatöse Entzündung

Leber: periportale gemischtzellige Infiltrate

KM: aktiv

Lunge: alveoläres Ödem, akute Stauung

- TgbNr. 116/07: Maine Coon, männlich, 6 Monate

**paB:**

8 ml serosanguinöser Thoraxerguss, rechte Thoraxhälfte mit rechter Lunge verklebt, Lungenlymphknoten vergrößert

Niere: hgr. granulomatöse Nephritis

Leber: 1 Granulom, ggr. verfettet

Auge: Fibrinpartikel in der vorderen Augenkammer

**phB:**

Leber, Niere: granulomatös-nekrotisierende Entzündung

Mediastinum: fibrinös-nekrotisierende Entzündung

Lunge: granulomatös-nekrotisierende Serositis, Kompressionsatelektase

KM: aktiviert

Augen: beidseits granulomatöse Uveitis

ZNS: pyogranulomatöse Ventrikulitis und Meningitis

- TgbNr. 246/07: Norwegische Waldkatze, weiblich, 5 Jahre

**paB:**

Ikterus, Anämie, Abmagerung, 100 ml Aszites, granulomatöse Peritonitis

Niere: Granulome

Leber: hellbeige, brüchig

**phB:**

Lunge: herdförmige eitrig-nekrotisierende Pleuritis, alveoläres Ödem

Ni: granulomatös-nekrotisierende Entzündung

granulomatöse Peritonitis

- TgbNr. 379/07: Rasse, Geschlecht, Alter unbekannt

**paB:**

20 ml Aszites, 15 ml Thoraxerguss, fibrinöse Peritonitis

Niere: multiple Granulome

- phB:**  
Leber: pyogranulomatöse Hepatitis und Perihepatitis
- TgbNr 550/07: Rasse unbekannt, männlich, 8 Monate
  - paB:**  
Niere, MesLn, Lunge, ZNS: Granulome
  - phB:**  
Leber, Niere, Lunge, ZNS: Granulome
- TgbNr. 582/07: Norwegische Waldkatze, männlich, 4 Monate
  - paB:**  
fibrinös-exsudative Peritonitis  
Leber, Peritoneum, Darmserosa, MesLn: Granulome  
KM aktiviert
  - phB:**  
Leber, MesLn, Darm, Pankreas, Milz: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Niere, ZNS: Fibrinthromben in Gefäßen
- TgbNr. 695/07: Russisch Blau, weiblich, 7 Monate
  - paB:**  
Ikterus  
Lunge: graurot, verdichtet  
MesLn: Granulome
  - phB:**  
Leber: Nekroseherde  
Ln: granulomatös-nekrotisierende Entzündung, Makrophagen mit granulärem Zytoplasma  
ZNS: pyogranulomatöse Meningitis  
Lunge: eitrig-nekrotisierende Pneumonie
- TgbNr. 1039/07: Norwegische Waldkatze, männlich, 3 Wochen
  - paB:**  
30 ml proteinreicher Aszites  
großes Netz, Niere, Leber: Granulome  
Milz, Leber, Peritoneum: fibrinöse Auflagerungen  
Lunge: ggr. alveoläres Ödem und Emphysem
  - phB:**  
Leber, Niere, Darm, großes Netz, MesLn, Milz: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
ZNS: multifokale granulomatös-nekrotisierende Meningitis
- TgbNr. 1172/07: BKH, weiblich-kastriert, 3 Jahre
  - paB:**  
Ikterus, 80 ml Aszites  
Bauchnaht: Fettgewebsnekrose, Darmnaht mit Netz verklebt  
Peritoneum, Darmserosa, großes Netz: Granulome

**phB:**

Leber: akute fibrinöse Perihepatitis, periportale mononukleäre Infiltrate, mäßige kleintropfige Verfettung von Hepatozyten

Milz: mäßig depletiert, akute fibrinöse Perisplenitis

Darm, Peritoneum: multiple Pyogranulome

Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem

Naht: herdförmige eitrige Entzündung

- TgbNr. 1173/07: Siam, männlich, 2 Monate

**paB:**

hgr. Ikterus, 50 ml Aszites

Niere: Granulome

Milz, Leber, Pleura, Peritoneum: granulomatöse Polyserositis

**phB:**

Niere, Milz, Leber: multiple Granulome

Lunge: granulomatöse Pleuritis

Ln: Sinushistiozytose

- TgbNr. 1207/07: EKH, weiblich, 4 Monate

**paB:**

100 ml Aszites, ggr Hydrothorax, hgr. fibrinöse Peritonitis

Leber, Milz: fibrinöse Serositis

Darmserosa, Niere: Granulome

**phB:**

Leber, Milz, Darm: teils pyogranulomatöse, teils fibrinöse Serositis

KM: hoch aktiv

Lunge: alveoläres Ödem

- TgbNr. 1216/07: EKH, männlich, 6 Monate

**paB:**

ggr. Thoraxerguss

Niere: gefäßassoziierte Granulome, perirenales Ödem

ZNS: stecknadelspitzgroße Granulome in Meninx

Leber: Granulome

**phB:**

Niere: multiple umfangreiche Herde mit pyogranulomatöser Entzündung

Lunge: fibrinöse Pleuritis mit pyogranulomatösen Infiltraten, alveoläres Ödem

Leber: multiple kleine pyogranulomatös-nekrotisierende Entzündungsherde, periportale mononukleäre Infiltrate

ZNS: gefäßassoziierte submeningeale pyogranulomatöse Herde

- TgbNr. 1377/07: Heilige Birma, männlich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

Abmagerung

multiple haselnusskerngroße weiße weich-elastische Knoten im präkardialen Mediastinum, zwischen Magen und Leber und am Caecum  
Ektoparasitenbefall

**phB:**

"Tumoren": granulomatös-nekrotisierende Lymphadenitis

Leber: Gefrierartefakte, akute periportale mononukleäre Infiltrate

Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem

- TgbNr. 1413/07: BKH, männlich, 6 Monate

**paB:**

ggr. Ikterus

Lunge: hgr. alveoläres Ödem

Milz: ggr. gestaut

Leber: ggr. akute Stauung, mehrere Granulome

Niere: mehrere Granulome

MesLn: Granulome, vergrößert

**phB:**

Milz: akute Stauung, hyperplastische Follikel

Ln: granulomatöse Entzündung

Leber: einzelne Granulome

Lunge: granulomatöse Vaskulitis

Niere: granulomatöse Nephritis

ZNS: hgr. granulomatös-nekrotisierende, teils pyogranulomatöse Meningitis

- TgbNr. 1469/07: EKH, männlich, 6 Monate

**paB:**

Ikterus, hgr. granulomatös-exsudative Peritonitis

Darm, Milz: granulomatöse Serositis

Leber: ziegelrote Farbe, derb

Lunge: ggr. alveoläres Ödem und Emphysem

**phB:**

Leber: hgr. multifokale granulomatös-nekrotisierende Hepatitis

Pankreas: multifokale granulomatöse Peripankreatitis

KM: zellreich

Milz, Darm: granulomatöse Serositis

ZNS: granulomatöse Meningitis

- TgbNr. 83/08: Norwegische Waldkatze, männlich, 5 Monate

**paB:**

15 ml Thoraxerguss, fibrinös-granulomatöse Pleuritis

Lunge, Großhirn, Niere, Leber: Granulome

Milz: folliculäre Hyperplasie

MesLn vergrößert

**phB:**

Leber, Milz, Niere, Pleura, Sternallymphknoten, Leptomeninx und Plexus: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung, herdförmige Fibrinablagerungen  
KM: sehr zellreich

- TgbNr. 138/08: EKH, weiblich, 6 Monate

**paB:**

80 ml Aszites, Fibrin in Bauchhöhle, 8 ml Thoraxerguss mit Blutbeimengung  
Darm, Milz, Leber: granulomatöse Serositis  
Lunge: hgr. alveoläres Ödem

**phB:**

Leber, Niere: fibrinöse Serositis, pyogranulomatös-nekrotisierende Hepatitis  
Lunge: alveoläres Ödem, akute Stauung  
KM: aktiviert  
Darm: granulomatöse Serositis  
MesLn: fibrinös-nekrotisierende herdförmige Steatitis, Sinushistiozytose

- TgbNr. 203/08: Orientalisch Kurzhaar, Männlich, 6 Monate

**paB:**

Darm: ggr. diffuse katarrhalische Enteritis  
Herz: linke Herzkammer stark dilatiert, Tötungsmittelkristalle

**phB:**

ZNS: granulomatös-nekrotisierende Meningitis, herdförmige Periventrikulitis, Plexuschorioiditis  
RM: granulomatös-nekrotisierende Meningitis, dezente mononukleäre Infiltrate  
Leber, Niere, Milz, Lunge: akute Stauung

- TgbNr. 248/08: EKH, männlich-kastriert, 3 Jahre

**paB:**

1 ml Aszites mit Fibrinbeimengungen, granulomatöse Peritonitis  
Leber: granulomatöse Perihepatitis

**phB:**

Milz: fibrinös-eitrige Serositis, extramedulläre Hämatopoese  
Leber: fibrinös-eitrige Serositis, ggr. Hämosiderose, Makrophagen in Sinus  
Darm, MesLn: chronisch-eitrige Serositis  
Pankreas: chronisch-eitrige Steatitis  
Niere: Tubulusverfettung, 2 kleine Zysten  
KM: hgr. aktiviert

- TgbNr. 267/08: EKH, weiblich-kastriert, adult

**paB:**

300 ml Aszites  
Peritonaeum, Darm, Milz, großes Netz: Granulome  
Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem  
KM: aktiviert

**phB:**

Leber: Gefrierartefakte, fibrinöse Perihepatitis und gemischtzellige Infiltrate

Milz, Niere: granulomatös-nekrotisierende Nephritis mit Fibrinablagerungen

Ln: teils nekrotische Herde

Darm: flächenhafte fibrinöse Serositis, ggr. gemischtzellige Infiltrate

Lunge: alveoläres Emphysem

Bauchwand: massive granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit Fibrinauflagerungen

- TgbNr. 555/08: EKH, weiblich, 1 Jahr

**paB:**

120 ml Aszites, hgr. granulomatöse Peritonitis

Darmserosa, Niere: Granulome

Darm: diffuse hämorrhagische Enteritis

Leber: fibrinöse Perihepatitis mit multiplen Granulomen

Lunge: hgr. alveoläres Emphysem

**phB:**

Zwerchfell, großes Netz, Pankreas, Leber, Niere, MesLn: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung, herdförmige Fibrinablagerungen

KM: sehr zellreich

großes Netz: einzelne Nekrosen von Makrophagen

Lunge: alveoläres Emphysem und Ödem, akute Stauung

## 9.2 Auflistung der Befunde der untersuchten Kontroll-Katzen

Signalement, pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Befunde (paB und phB) und Diagnose (D) der Kontroll-Katzen

- TgbNr. 27/03: EKH, weiblich-kastriert, 1 Jahr

**paB:**

hgr. Anämie, Adipositas

Leber: hypoxische Verfettung

KM: weiß

Lunge: hgr. alveoläres Ödem

Koprostase

**phB:**

Leber: zentrolobuläre großtropfige Verfettung

Lunge: zahlreiche Alveolarmakrophagen sowie mehrkernige Zellen

FELV: negativ

D: unklar

- TgbNr. 1505/03: EKH, weiblich-kastriert, 7 Jahre  
**paB:**  
Hämothorax, Hämaskos, V.a. Milzruptur, aufgefaserte Krallen  
**phB:**  
Leber: herdförmige chron Pericholangitis  
Milz: folliculäre Depletion  
Lunge: alveoläres Emphysem  
D: Trauma
- TgbNr. 1625/03: EKH, weiblich, Alter unbekannt  
**paB:**  
Haut: Petechien und Suggilationen im Kopfbereich, Blutungen in der Temporalismuskulatur, subdurale Blutungen, leptomeningeale Blutungen  
Lunge: ggr. akute Stauung und alveoläres Ödem  
**phB:**  
ZNS: mgr. frische subdurale Blutungen  
Lunge: fokale chronisch-eitrige Bronchopneumonie  
Leber, Niere: ggr. akute Stauung  
D: Trauma
- TgbNr. 1892/03: Rasse unbekannt, männlich, 3 Monate  
**paB:**  
Lunge: alveoläres Ödem  
Leber, Niere: akute Stauung  
**phB:**  
Lunge: hgr. alveoläres Ödem  
Leber: periportale Sklerose und ggr. mononukleäre Infiltrate, Gefrierartefakte, pmV  
Niere, KM, Darm, Milz: pmV, ansonsten obB  
D: unklar
- TgbNr. 2140/03: EKH, männlich-kastriert, 8 Jahre  
**paB:**  
Milz: vergrößert, folliculäre Hyperplasie  
KM: aktiviert  
Leber, Lunge: weiße Herde  
Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem  
Pankreas: diffus verteilte helle Herde  
**phB:**  
KM: sehr zellreich  
Ln: keine Follikel zu erkennen  
Milz: hgr. folliculäre Hyperplasie  
Niere: mgr. Sklerosierung der Glomerulumschlingen  
Leber: deutliche Itozellverfettung, mgr. akute Stauung  
Lunge: akute Stauung, hgr. alveoläres Ödem  
Pankreas: multiple Regeneratknoten und beginnende Autolyse

ZNS: ggr. herdförmige mononukl meningeale Infiltrate

D: unklar

- TgbNr. 32/04: EKH, weiblich-kastriert, Alter unbekannt

**paB:**

Ohr: blutgefüllt, subkutane und intramuskuläre Blutungen bei C1-C2 dorsal und an der linken Brustwand auf Höhe der Gliedmaße, Exartikulation des Atlanto-Occipitalgelenkes mit Trümmerfraktur, Trümmerfraktur caudales Drittel der Schädelkalotte, Kleinhirn abgetrennt, Unterkiefer-Symphyse frakturiert

Lunge: hgr. alveoläres Emphysem, Blut in Trachea

**phB:**

ZNS: multifokal frische Blutungen, Organe: obB

D: Trauma

- TgbNr. 380/04: EKH, männlich-kastriert, 10 Jahre

**paB:**

Laryngitis, Tonsillitis

MDT: akute katarrhalische Gastroenteritis mit Blutungen in die Magenschleimhaut

Zwerchfell: auf 7cm Länge mit Einzelheften an Bauchwand angeheftet

Lunge: hgr. alveoläres Ödem, mgr. Emphysem, mgr. akute Stauung

Leber: Fettleber und fokal stecknadelkopfgroße weiße Herde

**phB:**

Milz: entspeichert

ZNS: Meninxfibrose

Leber: subkapsuläre Fettgewebsbildung, mgr. Itozellverfettung, mgr. Gallengangsproliferation

Tonsillen: mgr. folliculäre Hyperplasie

Larynx: ggr. nicht-eitrige Laryngitis und Ödem

Lunge: mgr. Desquamation von Alveolarmakrophagen, mgr. alveoläres Ödem und akute Stauung

D: Calicivirus-Infektion

- TgbNr. 803/04: EKH, weiblich-kastriert, 9 Monate

**paB:**

zweifache Zwerchfellruptur, Vorfall des rechten Leberlappens

2 ml Hämorthorax, 2,5 ml Hämaskos, multiple Leberrupturen, multiple Lungenblutungen, Unterkiefer-Symphyse frakturiert, Hautverletzungen

**phB:**

ZNS, Lunge, Leber, Muskel, Mesenterium: herdförmige frische Blutungen

KM: aktiv

Ln: folliculäre Hyperplasie

D: Trauma

- TgbNr. 1444/04: EKH, weiblich, 8 Wochen  
**paB:**  
Thymusinvolution  
Darm: akute katarrhalische Enteritis  
KM: ggr. zerfließlich  
Milz: linsengroßer dunkelroter Herd  
**phB:**  
Milz: frisches Hämatom  
Leber: obB  
Ln: Sinushistiozytose, Erythrophagie  
Niere: Verkalkung einzelner Tubuli  
D: unklar/Trauma
- TgbNr. 1510/04: EKH, männlich-kastriert, Alter unbekannt  
**paB:**  
20 ml Hydrothorax  
Niere: Infarkt  
Darm: mgr. akute diffuse katarrhalische Enteritis, eingesunkene Peyersche Plaques  
Lunge: dunkelrot  
**phB:**  
Leber: hgr. Itozellverfettung, pmV  
Niere: alte Infarktnarbe, pmV  
restliche Organe: fortgeschrittenen pmV, sonst obB  
D: unklar
- TgbNr. 1764/04: EKH, weiblich, 2 Jahre  
**paB:**  
Becken: Trümmerfraktur des rechten Darmbeinsegments, Blutung in Bindegewebe und Bauchhöhle, Hämatom dorsal des Rectums  
Leber: akute Stauung  
Lunge: sehr groß, linke Seite bläulich und dicht  
Hals: eitrig-eitrige Unterhautentzündung, Muskulatur mit Ösophagus verklebt  
**phB:**  
Lunge: Atelektase, nicht-eitrig ggr. Peribronchitis  
Hals: chronisch-eitrig Steatitis  
Ln: Sinushistiozytose, Erythrophagie  
Milz: pulpöse Hyperplasie, extramedulläre Hämatopoese  
KM: hgr. aktiviert, überwiegend Leukopoese  
Leber: Nekrosen in Zone 3, multiple gemischtzellige submiliare Infiltrate, extramedulläre Hämatopoese  
Niere: ggr. multifokale gemischtzellige interstitielle Nephritis  
D: Trauma

- TgbNr. 68/05: EKH, weiblich, 8 Monate  
**paB:**  
Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem  
Leber, Niere: akute Stauung  
**phB:**  
Lunge, Leber: hgr. akute Stauung  
D: unklar
- TgbNr. 214/05: EKH, männlich, 8 Monate  
**paB:**  
linkes Herz: Muskulatur etwas verdickt  
Leber: ggr. Fettleber  
**phB:**  
Leber, Niere: akute Stauung  
Lunge: akute Stauung, hgr. alveoläres Ödem  
Ln: Lymphadenitis simplex  
D: Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)
- TgbNr. 297/05: EKH, männlich, 8 Jahre  
**paB:**  
Anämie, 100 ml Hämothorax  
Lunge: linker Hauptbronchus durchtrennt, Truncus pulmonalis abgerissen, Öffnung ca 6 mm  
Leber: ggr. Fettleber  
**phB:**  
Leber: deutliche Itozellverfettung, ggr. periportale gemischtzellige Infiltrate  
Niere: herdförmige chronische interstitielle Nephritis  
D: verblutet
- TgbNr. 323/05: Rasse unbekannt, weiblich, 10 Monate  
**paB:**  
150 ml gelblicher, leicht gelierender Thoraxerguss  
Becken: Trümmerfraktur  
rechter Talus: abgesprengt, korrespondierende Blutung in Muskulatur und Unterhaut  
Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem  
**phB:**  
Lunge: hgr. Emphysem, teils Makrophagen und Fibrin in den Alveolen, teils hyaline Thromben und Fibrinthromben in kleinen Kapillaren, fokal subakute alveoläre Blutungen  
Leber, Milz, Niere: akute Stauung  
Darm: pmV  
D: Trauma

- TgbNr. 381/05: Rasse unbekannt, weiblich, 8 Monate  
**paB:**  
Magen-Darm-Trakt (MDT): futterleer  
KM: rot  
Milz: hgr. folliculäre Hyperplasie  
Lunge: rechte Hälfte dunkelrot verdichtet (Hypostase)  
**phB:**  
Niere: akute Stauung  
Leber: mgr. diffuse großtropfige Verfettung  
Lunge: hgr. akute Stauung und alveoläres Ödem  
Milz: folliculäre Hyperplasie, akute Stauung  
D: unklar
- TgbNr. 428/05: EKH, weiblich, 12 Jahre  
**paB:**  
Krallen aufgefasert  
Leber: einzelne helle Herde  
Nase: Schleimhaut gerötet  
Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem  
**phB:**  
Leber: hgr. herdförmige Gallepigmentspeicherung, gemischtropfige Verfettung von Hepatozyten und Itozellen, mgr. periportale gemischtzellige und mononukleäre interstitielle Infiltrate  
Milz: mgr. akute Stauung  
Lunge: akute Stauung und herdförmige Emphysem  
restliche Organe: pmV und Gefrierartefakte  
Nasenschleimhaut: ggr. chronisch-eitrige Entzündung  
D: unklar
- TgbNr. 479/05: EKH, weiblich-kastriert, Alter unbekannt  
**paB:**  
Ovar: Ligaturen obB  
Lunge: schlaff  
**phB:**  
Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem, Atelektasen  
Leber: mgr. diffuse gemischtropfige Verfettung, akute Stauung  
Milz: follicelarm  
KM: zellreich, alle Elemente der Hämatopoese in normaler Verteilung  
D: unklar
- TgbNr. 568/05: Maine Coon, weiblich, 7 Monate  
**paB:**  
Zwerchfell: Ruptur auf der linken Seite mit Vorfall von Magen und Leber bis zum Herzen  
Lunge: kollabiert

Thorax: Blutungen im ventrolateralen Bereich

Becken: Fraktur beider Darmbeinäste

**phB:**

Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem

Niere, Leber: pmV

Zwerchfell: Muskulatur obB

D: Trauma

- TgbNr. 717/05: Perser, männlich, 17 Jahre

**paB:**

15 ml Hydroperikard, linker Vorhof hgr. dilatiert, Lumen des rechten Ventrikels relativ eng, hypertrophes Myokard, Wulst unter Aortenursprung, Klappenfibrose links

Lunge: schlecht kollabiert, mgr. alveoläres Ödem und Emphysem

Leber: walnussgroße Zyste und mehrere kleine Zysten

Niere: mehrere kleine Zysten

ZNS: Hydrocephalus internus

**phB:**

Milz: folliculäre Depletion

Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem und Emphysem, Desquamation von Alveolar-makrophagen

Ln: folliculäre Hyperplasie

Leber: deutliche Fibrose periportal, Gallengangsproliferation und gemischtzellige peri-portale Infiltration, kleine Regeneratknoten?

Niere: „Zyste“: Hämatom mit Blutabbau

ZNS: deutliche Druckatrophie der periventrikulären weißen Substanz

D: HCM, Polycystic kidney disease (PKD), Hydrocephalus internus

- TgbNr. 745/05: EKH, weiblich, 3 Jahre

**paB:**

5 ml Hämothorax, Zwerchfellruptur rechts 4cm, Vorfall von Netz und Darm in den Thorax

Milz: Blutung ventraler Milzpol

mehrere Blutungen im Netz und Mesenterium

Lunge: mgr. Parenchymlutungen, mgr. Emphysem

Hals: mgr. Blutungen ins Bindegewebe ventral

Thoraxmuskulatur rechts blutig

**phB:**

Leber: ggr. gemischttröpfige Verfettung von Hepatozyten

D: Trauma

- TgbNr. 818/05: EKH, männlich-kastriert, 7 Jahre

**paB:**

aufgefaserte Krallen

Leber: multiple stecknadelkofgroße weiße septierte Zysten

Lunge: ggr. alveoläres Emphysem

Auge: Hyphaema

**phB:**

Niere: mgr. nicht-eitrige interstitielle Nephritis

Leber: hgr. Itozellverfettung, gekammerte Zyste mit einschichtigem Epithel, sklerosiertes Interstitium, ggr. miliare nicht-eitrige interstitielle Hepatitis

Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem

KM: ggr. erhöhter Zellgehalt

Auge: obB

Herz: Papillarmuskel: Narbenbildung, ggr. gemischtzellige Infiltrate mit Entzündungszellen

Darm: ggr. herdförmige gemischtzellige Mukosainfiltrate

D: Trauma

- TgbNr. 910/05: EKH männlich-kastriert, 3 Jahre

**paB:**

Herz: Perikard verdichtet, beide Vorhöfe hgr. erweitert, linker Ventrikel kugelig und muskelstark, Endokardspangen

Leber: chronische Stauung

Lunge: ggr. alveoläres Ödem und Emphysem

**phB:**

Herz: hgr. peri-, epi- und endokardiale Fibrose sowie Fibrose und Missbildung der Bikuspidalklappe

Leber, Milz, Niere: mgr. akute Stauung

D: Restriktive Kardiomyopathie (RCM)

- TgbNr. 962/05: EKH; männlich-kastriert, 1 Jahr

**paB:**

seröser Aszites, seröser Thoraxerguss, Perikarderguss

Lunge: hgr. alveoläres Ödem

Leber: sehr derb

Milz: hgr. akute Stauung

Herz: dilatierter rechter Vorhof, abgerundete Kammer, Aortenthrombus an der Aufzweigung

**phB:**

Leber: Hepatozytenabbau in Zone 3, mgr. großtropffige Verfettung in Zone 2 und Zone 3

Milz: ggr. extramedulläre Hämatopoese, ungleiche Blutverteilung

Lunge: herdförmige Desquamationspneumonie

D: Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

- TgbNr. 969/05: EKH, weiblich, 13 Jahre

**paB:**

HCM, Thrombus in Aortenaufzweigung

Niere: flächige weißgelbe Herde in der Rinde

Lunge: mgr. alveoläres Ödem, Randemphysem

Milz: ventraler Pol: zirkuläre dunkelrote Verfärbung

**phB:**

Milz: herdförmige Hyperämie/Blutung?

Herz: multiple zellreiche Narben

Lunge: Hyperplasie der glatten Muskulatur am Bronchio-alveolären Übergang

D: HCM

- TgbNr. 1007/05: EKH, weiblich, Alter unbekannt

**paB:**

ggr. Hydrothorax

Herz: Hypertrophie des linken Ventrikels, dilatierter linker Vorhof

Lunge: insgesamt hell, linker Hauptlappen caudal verdichteter Herd, Schnittfläche: speckiger Rand, flüssiger Inhalt

**phB:**

Milz: entspeichert

Leber: hgr. Itozellverfettung, mgr. akute Stauung

Lunge: tubuläres Adeno-Carcinom, teils mit Zilien/Bürstensaum

D: HCM, Bronchialcarcinom

- TgbNr. 1098/05: EKH, männlich, 3 Jahre

**paB:**

Zwerchfellruptur 10cm, 10 ml Hämorthorax, Vorfall der Leber

Lunge: mgr. Atelektase

Perforation der linken Thoraxwand im Intercostalraum (ICR) 7-9 mit korrespondierenden Blutung in die Unterhaut

Leber: Ruptur

Milz: mgr. folliculäre Hyperplasie

KörperLnn: mgr. vergrößert

**phB:**

Ln, Milz: folliculäre Hyperplasie

Lunge: fokal atelektatisch

Darm: pmV

Leber: akute Stauung

Niere: multifokale chronische interstitielle Nephritis

D: Trauma

- TgbNr. 1109/05: EKH, Geschlecht unbekannt, 10 Jahre

**paB:**

Darm: Duodenum: fokale weiße Verfärbung, Ileum/Caecum-Schleimhaut gerötet, Follikelhyperplasie, Ln ileocaecales: geschwollen und gerötet

Milz: ggr. akute Stauung

Leber: mgr. akute Stauung, mgr. verfettet

Lunge: akute Stauung

Herz: subepikardiale Fetteinlagerungen

ZNS: ggr. Meninxfibrose

Niere: leicht granuliert

**phB:**

ZNS: obB

Lunge: alveoläres Emphysem

Myokard: obB

Leber: deutliche Itozellhyperplasie und -verfettung, mgr. Gallengangsproliferation sowie gemischtzellige periportale Infiltrate

Darm: obB

D: unklar

- TgbNr. 1176/05: EKH, männlich-kastriert, 4 Monate

**paB:**

Hydrothorax, Hydroperikard

Herz: linker Ventrikel sehr muskelstark, wenig Lumen, linker Vorhof hgr. dilatiert

Lunge: Atelektase, alveoläres Emphysem, akute Stauung

Leber: verfettet, akute Stauung

**phB:**

Leber: mgr. akute Stauung

Herz: obB

D: HCM

- TgbNr. 1183/05: Maine Coon, männlich, 3 Jahre

**paB:**

Herz: Kammerseptum stark verdickt, linke Ventrikelwand ebenso, subaortaler Wulst

Lunge, Leber: akute Stauung

**phB:**

Leber, Milz, Niere, Lunge: akute Stauung, restliche Organe: obB

D: HCM

- TgbNr. 1218/05: EKH, männlich, 5 Monate

**paB:**

Lnn: geschwollen

Tonsillen: beidseits vergrößert

Konjunktiven: beidseits folliculäre Hyperplasie

Leber: hellbeige

Milz, Leber, Lunge, Niere: mgr. akute Stauung

**phB:**

Ln: aktiviert, Milz, Leber: hgr. akute Stauung

Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem

D: unklar

- TgbNr. 1298/05: Ägyptische Mau, männlich, 7 Jahre

**paB:**

Thoraxerguss, 2 ml Perikarderguss

Herz: alle Kompartimente geweitet, verdünnte Wände

Lunge: hgr. akute Stauung, mgr. alveoläres Ödem

Leber: multifokale helle Herde

Harnblase: 1 Blasenstein

Milz, Leber: mgr. akute Stauung

**phB:**

Leber: hgr. Verfettung von Hepatozyten der Zone 3

Milz: akute Stauung

Myokard: herdförmige Fibrosen (Goldner, v Giesson: pos)

Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem

D: DCM

- TgbNr. 1596/05: EKH, weiblich-kastriert, 11 Jahre

**paB:**

Herz: linke Ventrikelwand: Infarkt, Wand teils dick, teils dünn, Trabekel sehr weit distal,

Aorta: reitender Thrombus

Niere: Infarkt

**phB:**

Myokard: linker Ventrikel: herdförmige starker Schwund der Muskulatur mit Bindegewebs- und Granulationsgewebs-Ersatz, herdförmige Fibrosen, thrombosierte Gefäße nicht zu erkennen

Leber: herdförmige gemischttröpfige Verfettung in Zone 3 und Gallepigmentspicherung

Niere: ischämischer Infarkt

D: Myokardfibrose

- TgbNr. 45/06: EKH, weiblich, 8 Wochen

**paB:**

5 ml Aszites, 5 ml Thoraxerguss

hgr. Spulwurm+Bandwurmbefall

Lunge: Blutungen und Emphysem, ggr. alveoläres Ödem

**phB:**

Ln: ggr. Sinushistiozytose

großes Netz: multiple Fettgewebsnekrosen

Thymus: atrophisch

Lunge: Thrombose einzelner Pulmonalisäste, miliare frische Blutungen/Blutaspiration, herdförmige Ödem, ggr. Desquamation von Alveolarmakrophagen

Leber: mgr. akute Stauung

D: Hypoalbuminämie

- TgbNr. 151/06: Norwegische Waldkatze, männlich, 1,5 Jahre

**paB:**

Organe gestaut

Herz: linke Herzkammer muskelstark

**phB:**

Milz: Follikel zentral lymphozytenarm, einige Apoptosen

Leber: akute Stauung

- Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem, fokal desquamiierte Alveolarepithelien  
D: unklar
- TgbNr. 251/06: EKH, weiblich, 1 Jahr  
**paB:**  
Lunge: mgr. alveoläres Ödem, hgr. akute Stauung  
Milz: akute Stauung  
Leber: mgr. Fettleber  
**phB:**  
Lunge: hgr. akute Stauung, alveoläres Ödem  
Leber: Gefrierartefakte und mgr. großtropfige Verfettung  
ZNS: Gefrierartefakte  
D: unklar
  - TgbNr. 295/06: Perser, männlich-kastriert, 2 Jahre  
**paB:**  
Herz: muskelstarker linker Ventrikel mit engem Lumen  
MesLn: leicht vergrößert  
**phB:**  
Leber, Milz, Niere: akute Stauung und pmV  
Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem  
Darm, KM, Ln: pmV sonst obB  
D: DCM
  - TgbNr. 300/06: EKH, männlich, 7 Monate  
**paB:**  
Lunge: ggr. Randemphysem, akute Stauung, alveoläres Ödem  
Herz: muskelstarker linker Papillarmuskel  
Leber: ggr. verfettet  
Niere: akute Stauung  
**phB:**  
Leber: ggr. gemischtropfige Verfettung von Hepatozyten und hgr. akute Stauung  
Lunge: akute Stauung, mgr. alveoläres Ödem, herdförmige alveoläres Emphysem  
Milz: folliculäre Hyperplasie und akute Stauung  
Pankreas, Niere: akute Stauung  
D: unklar
  - TgbNr. 322/06: EKH, männlich-kastriert, Alter unbekannt  
**paB:**  
Lunge: linke Hälfte graurot  
**phB:**  
Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem und Emphysem  
Leber, Milz, Niere: mgr. akute Stauung  
D: unklar

- TgbNr. 421/06: EKH, männlich-kastriert, 15 Jahre  
**paB:**  
Herz: rechter und linker Vorhof erweitert  
rechte Hintergliedmaße: Muskulatur etwas blass  
Niere: feinhöckrig, an einer Stelle eingezogen  
Leber: Peliosis hepatis  
Magenschleimhaut: fokal hyperplastisch  
**phB:**  
Herz: linke Kammer und Septum herdförmige interstitielle Fibrose und ggr. mononukleäre Infiltrate  
Skelettmuskulatur: keine Anzeichen für Muskelnekrosen  
Leber: mgr. Itozellverfettung  
Niere: segmental chronisch-sklerosierende Nephritis  
D: HCM
- TgbNr. 614/06: EKH, männlich-kastriert, 1 Jahr  
**paB:**  
4 ml Hydroperikard  
linker Ventrikel: exzentrische Hypertrophie, linker Vorhof deutlich dilatiert  
Organe: ggr. akute Stauung  
Lunge: hgr. alveoläres Ödem und Emphysem  
**phB:**  
Lunge: Hyperplasie von Typ 2 Pneumozyten und Desquamation von Alveolarmakrophagen  
Leber: akute Stauung  
Herz: hgr. interfazikuläre und subendokardiale Fibrose, teils chondroide Metaplasie (Goldner: pos)  
D: HCM
- TgbNr. 683/06: Maine Coon, männlich-kastriert, 2 Jahre  
**paB:**  
Lunge: mgr. akute Stauung, dunkelrote Färbung  
chronisch-katarrhalische Tonsillitis und Pharyngitis  
Leber, Milz: mgr. akute Stauung  
Milz: vereinzelt prominente Follikel  
**phB:**  
KM: aktiv  
Tonsillen: follikuläre Hyperplasie, Plica aryepiglottica: follikuläre Hyperplasie  
Lunge, Leber: hgr. akute Stauung  
D: Narkosezwischenfall
- TgbNr. 958/06: BKH, weiblich, 5 Jahre  
**paB:**  
gravid, 6 Feten intrauterin  
Pankreas: multifokal Petechien

Lunge: akute Stauung, mgr. alveoläres Ödem

Leber: beige-braun (Fettleber?)

**phB:**

Lunge: mgr. akute Stauung, mgr. alveoläres Ödem

Leber: Zellen dissoziiert und kernlos

D: unklar

- TgbNr. 1018/06: EKH, weiblich-kastriert, 4 Jahre

**paB:**

ggr. Anämie, 2 ml Hämoperikard, 25 ml Hämothorax, 45 ml Hämaskos

hgr. Blutungen subpeural am Zwerchfell und subperitoneal

Serosariss an linker Niere, Blutkoagel am Mesenterium, Zerreißung von großem Netz und Mesenterium

Leber: kleine Ruptur mit anhaftendem Blutkoagel

Perikard: Blutung mit anhaftendem Koagel, keine Ruptur mehr

Lunge: ggr. alveoläres Ödem

Blutung zwischen Ösophagus und caudalem Mediastinum

RM: Ende der caudalen Schwellung punktförmige Blutung

**phB:**

Leber: hgr. Itozellverfettung

Lunge: hgr. alveoläres Ödem

RM: frische Blutungen in Zentralkanal und Neuropil, Ependym teils nicht geschlossen

D: Trauma

- TgbNr. 1086/07: EKH, männlich-kastriert, 6 Jahre

**paB:**

Adipositas

Herz: linker Vorhof dilatiert, linker Ventrikel: AV-Klappen verdickt

Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem

Leber, Niere, Milz: akute Stauung

**phB:**

Herz: hgr. subendokardiale und interstitielle Fibrose beider Kammern

Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem

Leber, Milz, Niere: akute Stauung

D: restriktive Kardiomyopathie (RCM)

- TgbNr. 1113/06: EKH, männlich-kastriert, 10 Jahre

**paB:**

Thrombus in Aortenaufzweigung

Herz: V.a. HCM links

**phB:**

Herz: ggr. mononukleäre interstitielle Infiltrate

Leber: hgr. Itozellverfettung und akute Stauung

Milz, Niere, Lunge: mgr. akute Stauung

D: HCM

- TgbNr. 1122/06: EKH, männlich-kastriert, 2,5 Jahre  
**paB:**  
100 ml Hydrothorax mit Fibrinflocken  
Herz: linker Vorhof stark dilatiert, endokardiale Thromben, linke Kammerwand hypertroph und sehr derb  
Lunge: hgr. alveoläres Emphysem  
Leber: chronische Stauung  
**phB:**  
Herz: mgr. interstitielle Fibrose, verstärkt in endokardnahen Bereichen, organisierender Thrombus mit herdförmige Verkalkungen  
Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem  
Leber, Milz, Niere: akute Stauung  
D: HCM
  
- TgbNr. 1182/06: EKH, männlich-kastriert, 9 Jahre  
**paB:**  
Herz: hgr. dilatierter linker Vorhof, linke Kammer hypertroph  
Thrombus Aortenaufzweigung  
Lunge: hgr. alveoläres Ödem  
Leber: deutliche Läppchenstruktur, aufgeheilt  
Muskulatur Hintergliedmaße: hell  
**phB:**  
Leber: Itozellhyperplasie und Verfettung  
D: HCM
  
- TgbNr. 1204/06: EKH, weiblich-kastriert, 6 Jahre  
**paB:**  
Thoraxerguss, hgr. Perikarderguss, ggr. Aszites  
Herz: hgr. dilatierter linker Vorhof, linke Kammer hypertroph, verdicktes Endokard  
Lunge: fokales Emphysem, schwartige Pleura  
Leber: leicht höckrige Oberfläche  
**phB:**  
Leber: akute Stauung , Itozellhyperplasie und -verfettung  
Ln: depletierte Follikel  
KM: inaktiv  
Lunge: deutliche interstitielle Fibrose, teils Makrophagen in Alveolen  
Haut: allergische Dermatitis  
Myokard: hgr. subendokardiale Fibrose bis ins Myokard reichend  
D: HCM
  
- TgbNr. 1240/06: EKH, weiblich-kastriert, 5 Monate  
**paB:**  
vergrößerte MesLn

Ovar: 4 sitzende Ligaturen, Bauchnaht obB

**phB:**

Ln: folliculäre Hyperplasie

Darm: folliculäre Hyperplasie des GALT

KM: zell- und blastenreich

Leber: mgr. akute Stauung

Lunge: mgr. akute Stauung und alveoläres Ödem, ggr. nicht-eitrige Peribronchitis, herdförmige Hyperplasie der Bronchialdrüsen

D: unklar

- TgbNr. 1277/06: EKH, männlich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

Kreuzbeinfraktur, Beckenfrakturen und ausgedehnte korrespondierende Blutungen, Krallen aufgefasert

Herz: linke Kammer und Septum verdickt, linker Vorhof erweitert

Lunge: mgr. alveoläres Ödem

**phB:**

Lu: akute Stauung und alveoläres Ödem, Gefrierartefakte

Leber, Milz, Niere: akute Stauung, Gefrierartefakte, pmV

Herz: vereinzelt hyalinschollige Degeneration von Muskelfasern, stellenweise interstitielle Fibrose

ZNS: hgr. herdförmige multifokale Perivaskulitis, Meningitis, Neuropilinfiltrate, RM: ebenso, Protozoenzyten im ZNS, Apoptosen von Infiltratzellen

D: Trauma

- TgbNr. 1339/06: EKH, männlich, 2 Jahre

**paB:**

ggr. Anämie

Herz: linker Vorhof und linker Ventrikel mgr. dilatiert, Thrombus in Aortenaufzweigung

Lunge: ggr. Hypostase, herdförmige alveoläres Emphysem

Flohbefall

**phB:**

KM: hochaktiv

Milz: entspeichert

Ln: Blutresorption

Herz: ggr. gemischtzellige Infiltrate

Lunge: hgr. Desquamationspneumonie

D: DCM

- TgbNr. 1410/06: EKH, männlich-kastriert, Alter unbekannt

**paB:**

Adipositas

Herz: linker Ventrikel sehr muskelstark

Leber: mgr. diffuse Verfettung

Niere: diffuse Tubulusverfettung

Lunge: ggr. alveoläres Ödem und interstitielles Emphysem  
Zahnstein und Gingivitis

**phB:**

Leber: hgr. Itozellverfettung  
Lunge: hgr. akute Stauung und alveoläres Ödem  
KM: ggr. aktiviert  
Milz: entspeichert  
D: unklar

- TgbNr. 1467/06: EKH; männlich-kastriert, 9 Jahre

**paB:**

Endokard verdickt und milchig-weiß, besonders links, linke Kammer: Myokard hypertroph

Leber: hell, wabenartige Zeichnung

Fettgewebe neben linkem Ureter: Knoten, kirschgr.oß, derb, nekrotisch und verkalkt

**phB:**

Lunge: hgr. akute Stauung, mgr. alveoläres Ödem, mgr. Anthrakose  
Herz: Endokardfibrose, multifokale Myokardfibrose  
Leber: mgr. akute Stauung und Itozellverfettung  
Knoten: Bindegewebe, verkalkt mit Fremdmaterial  
D: RCM

- TgbNr. 1483/06: EKH, weiblich-kastriert, 4 Jahre

**paB:**

Herz: linker Vorhof hgr. dilatiert, linker Ventrikel muskelstark, deutliche Trabekelausbildung, linkes Herz insgesamt vergrößert, unterhalb der Aortenklappe dünne Falte

Aorta: Thrombus in der Aufzweigung

Lunge: mgr. alveoläres Ödem

Leber: ggr. akute Stauung, deutliche Läppchenzeichnung

**phB:**

Herz: in einzelnen Bereichen ggr. Bindegewebszubildung  
Milz: Follikelnarben  
Leber: akute Stauung, Itozellverfettung  
Lunge: Fibrose, Muskelhypertrophie  
D: RCM

- TgbNr. 1496/06: EKH, männlich-kastriert, 3 Jahre

**paB:**

Herz: linker Ventrikel netzförmige Querverbindungen zwischen Septum und Wand

Lunge: ggr. alveoläres Ödem und Emphysem

Leber: ggr. Verfettung

**phB:**

Leber: hgr. akute Stauung  
Lunge: mgr. alveoläres Ödem und akute Stauung  
Milz: entspeichert

KM: zellreich

Thymus: unvollständig involuiert

MesLn: große lymphozytenarme Follikel

D: RCM

- TgbNr. 1511/06: EKH, männlich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

rechte Vordergliedmaße: 5. Zehe: Ballen geschwollen, dickflüssiges Sekret abpressbar, Axillarlymphknoten rechts geschwollen

Tonsillen, Milz: ggr. folliculäre Hyperplasie

Ln Mandibularis: relative Hyperplasie

Niere, Leber, Milz: akute Stauung

Lunge: ggr. alveoläres Ödem, akute Stauung

**phB:**

Ballen: chronische eitrige Pododermatitis

Thymus: frische Markblutung

Tonsille: folliculäre Hyperplasie

Leber: hgr. akute Stauung

Niere: ggr. herdförmige nicht-eitrige interstitielle Nephritis

Lunge: hgr. alveoläres Ödem, akute Stauung

D: unklar

- TgbNr. 1542/06: EKH, weiblich-kastriert, 4 Jahre

**paB:**

rechte Niere: etwas klein

Leber: akute Stauung

Lunge: alveoläres Ödem

**phB:**

Leber: Gefrierartefakte, akute Stauung

Lunge: hgr. alveoläres Ödem

Niere: multifokale nicht-eitrige interstitielle Nephritis

D: unklar

- TgbNr. 1569/06: EKH, weiblich-kastriert, 13 Jahre

**paB:**

Herz: alle Herzräume dünnwandig und dilatiert

Leber: gelb-rot gefleckt

Niere: landkartenartiges Relief

Lunge: mgr. akute Stauung und alveoläres Ödem

**phB:**

Herz: deutliche subendokardiale Fibrose, Thrombus mit beginnender eitriger Entzündung

Niere: herdförmige interstitielle Verkalkungen sowie herdförmige nicht-eitrige interstitielle Nephritis und Sklerose einzelner Glomerula

Leber: Itozellhyperplasie und -verfettung, teils Verkalkung von Leberzellen der Zone 1,

dilatierte subkapsuläre Sinusoide und Stauung

D: DCM

- TgbNr. 12/07: EKH, männlich-kastriert, Alter unbekannt

**paB:**

KM: aktiviert

Herz: linke Kammer sehr muskelstark, kleines Lumen

Milz: folliculäre Hyperplasie

**phB:**

Lunge: hgr. akute Stauung und alveoläres Ödem

Herz: dezente mononukleäre interstitielle Infiltrate

Leber, Niere, Milz: akute Stauung

D: HCM

- TgbNr. 14/07: EKH, männlich-kastriert, 4 Jahre

**paB:**

Lunge: alveoläres Ödem

ggr. Koprostase mit Papierschnitzeln

**phB:**

Lunge: mäßige akute Stauung

Leber: ggr. diffuse gemischtropfige Verfettung von Hepatozyten, akute Stauung

Niere, Milz, akute Stauung

D: unklar

- TgbNr. 33/07: EKH, männlich, 1 Jahr

**paB:**

ggr. Perikarderguss

Lunge: hgr. alveoläres Ödem, Trachealschleimhaut gerötet (Tracheitis/Aspiration?)

alle Lnn vergrößert

Darm: folliculäre Hyperplasie in Colon und Rektum

Milz: hgr. akute Stauung

Niere: vereinzelt weiße weiche linsengroße Herde

**phB:**

Leber: mgr. gemischtropfige Verfettung

Milz, Darm, Ln: mgr. lymphatische Hyperplasie

KM: zellreich

Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem, Trachea: obB

Niere: herdförmige mononukleäre interstitielle Infiltrate

D: unklar

- TgbNr. 65/07: Maine Coon, weiblich, 1 Jahr

**paB:**

Lunge: alveoläres Ödem, akute Stauung

linke Bulla: fast vollständig verknöchert, in Hohlraum Granulationsgewebsbildung

Haut caudal der Ohren: frische und alte Narbe

Lnn: peripher und intestinal vergrößert

**phB:**

Bulla: amphophiles Material mit zellgroßen Hohlräumen (nekrotischer Knochen?)

Ohr: chronische Entzündung und Granulationsgewebsbildung

KM: zellreich

Milz, Niere, Leber: akute Stauung

Ln: einige eosinophile Granulozyten im Sinus

Lunge: hgr. Stauung, mgr. alveoläres Ödem

Haut: eitrig-nekrotisierende Entzündung mit mehrkernigen Riesenzellen und vielen eosinophilen Granulozyten, herdförmige Nekrosen

D: Narkosezwischenfall

- TgbNr. 133/07: EKH, weiblich, 6 Monate

**paB:**

multiple Beckenfrakturen, starke Blutungen korrespondierend in der Muskulatur

Schwanz: totaler Abriss mit Durchtrennung des RM

hgr. Koprostase und hgr. Blasenfüllung, Krallen aufgefasert

**phB:**

Blase: herdförmige eitrig-nekrotisierende Zystitis

Lunge: alveoläres Ödem, Gefrierartefakte

D: Trauma

- TgbNr. 136/07: EKH, weiblich, 3 Monate

**paB:**

20 ml Hämothorax

Bauchbruch mit Austritt von Darmkonvolut unter die Haut, deutliche Einblutungen in Rupturränder und Unterhaut, Krallen aufgefasert

Mesenterium rupturiert

Einrisse der Pleura mit anhaftenden Blutkoageln

multiple Beckenfrakturen

**phB:**

Bauchwand: frische Blutung

restliche Organe: obB

D: Trauma

- TgbNr. 162/07: EKH, männlich-kastriert, 9 Jahre

**paB:**

Herz: Linksherzhypertrophie, linker Vorhof stark dilatiert

Organe gestaut

Lunge: alveoläres Ödem

**phB:**

Herz: Muskulatur obB

KM: zellreich

Leber: hgr. Itozellverfettung, hgr. akute Stauung

- Lunge: mgr. akute Stauung und alveoläres Ödem  
D: HCM
- TgbNr. 196/07: EKH, weiblich-kastriert, 1,5 Jahre  
**paB:**  
1 ml Perikarderguss  
Lunge: alveoläres Ödem, akute Stauung  
Thymus: deutlich ausgebildet  
OP-Wunde: obB  
**phB:**  
Milz: viele Apoptosen in roter Pulpa  
Thymus: obB  
Ln: viele Apoptosen  
Lunge: hgr. akute Stauung und alveoläres Ödem  
D: Narkosezwischenfall
  - TgbNr. 236/07: Heilige Birma, männlich-kastriert, 8 Monate  
**paB:**  
Lunge: hgr. alveoläres Ödem  
Niere, Leber: akute Stauung  
**phB:**  
Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem  
Leber: hgr. akute Stauung  
Nier: 1 miliare Zyste in der Rinde, mgr. akute Stauung  
D: unklar
  - TgbNr. 328/07: EKH, weiblich-kastriert, 2 Jahre  
**paB:**  
2 ml Aszites  
OP-Stelle: Nähte sitzen fest  
Hautnaht: obB  
**phB:**  
Milz: ggr. depletiert  
Leber: akute Stauung  
Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem  
D: unklar
  - TgbNr. 333/07: EKH, männlich, Alter unbekannt  
**paB:**  
Koprostase  
OP-Bereich: obB  
**phB:**  
Leber: akute Stauung  
Lunge: hgr. akute Stauung, alveoläres Ödem, teils Fibrin und neutrophile Granulozyten in Alveolen

- Myokard: teils neutrophile Granulozyten im Interstitium  
D: unklar
- TgbNr. 345/07: EKH, weiblich-kastriert, 9 Jahre  
**paB:**  
200 ml Thoraxerguss, 100 ml Aszites  
dilatative KMP  
Leber: multiple stecknadelkopfgroße hellgelbe Herde  
Lunge: alveoläres Ödem  
Ln: allgemein vergrößert  
großes Netz, Ösophagus, Darmserosa, Harnblase: Petechien  
**phB:**  
Myokard: hgr. interfaszikuläre und subendokardiale Fibrose  
Leber: mgr. Vakuolisierung und Verfettung von Hepatozyten der Zone 3, teils Degeneration und Nekrose  
Lunge: interstitielle Fibrose, Kompressionsatelektase  
D: DCM
  - TgbNr. 363/07: BKH, männlich, 1 Jahr  
**paB:**  
Herz: double chambered right ventricle, Hypertrophie der linken Kammer, dilatierter linker Vorhof  
Lunge: alveoläres Ödem, hgr. akute Stauung  
Leber: akute Stauung  
Haut an Nase und Ohren: zyanotisch  
**phB:**  
Lunge: hgr. akute Stauung, alveoläres Ödem  
Leber: hgr. akute Stauung  
Thymus: frische Blutungen  
D: doppelter rechter Ventrikel
  - TgbNr. 397/07: EKH, männlich-kastriert, 6 Jahre  
**paB:**  
30 ml Hämorthorax, Blutkoagel im Thorax  
Leber: multiple Rupturen, beige, brüchig  
Krallen: ausgefranst  
**phB:**  
Leber: mgr. Itozellhyperplasie und -verfettung, daneben periportale Fibrose und gemischtzellige Infiltrate, fokal pmV  
Niere: herdförmige interstitielle Nephritis  
Lunge: alveoläres Emphysem und Ödem, akute Stauung  
D: Trauma

- TgbNr. 408/07: Rasse unbekannt, männlich, Alter unbekannt  
**paB:**  
Serienrippenfraktur der rechten 7.-10. Rippe, umgebende Blutungen  
Leber: rupturiert  
Zwerchfell: 1-Euro-Stück-große Blutung  
Blutung in Perikard, Lungenparenchym  
1 Diabolo im Netz und 1 Diabolo in der rechten Vordergliedmaße, reaktionslos  
**phB:**  
Zwerchfell, Leber, Perikard: ausgedehnte frische Blutungen  
Muskulatur Vordergliedmaße: obB, keine Entzündung  
Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem, beginnende pmV  
restliche Organe: pmV, sonst obB  
D: Trauma
- TgbNr. 444/07: Perser, weiblich, 9 Jahre  
**paB:**  
Ovar: beidseits Zysten  
Herz: linke AV-Klappe: stecknadelkopfgroße Knötchen  
KM: gerötet  
**phB:**  
Leber: mgr. diffuse gemischttröpfige Verfettung von Hepatozyten, akute Stauung  
Milz, Niere, Lunge: akute Stauung  
D: Fettleber
- TgbNr. 518/07: Maine Coon, männlich, 14 Jahre  
**paB:**  
Leber: ggr. vergrößert, multiple Fettherde  
Koprostase, dilatierte Harnblase  
Herz: multiple Bindegewebspangen quer von Wand zu Septum  
erosive Stomatitis und Abszess am weichen Gaumen  
**phB:**  
Leber: deutliche klein- bis mittelgroßtropfige Verfettung von Hepatozyten der Zone 3, Itozellverfettung  
Pankreas: Regeneratknoten, herdförmige lymphozytäre Infiltrate  
Myokard: obB  
KM: aktiviert  
Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem  
Niere: ggr. herdförmige interstitielle Nephritis, vereinzelt Glomerula mit verdickter Bowman'scher Kapsel  
D: unklar
- TgbNr. 593/07: Norwegische Waldkatze, männlich, 6 Monate  
**paB:**  
Lunge: mgr. alveoläres Ödem  
Lnn: alle peripheren vergrößert

Milz: folliculäre Hyperplasie

**phB:**

Milz: akute Stauung

Darm: lymphatische Hyperplasie der Peyers´schen Plaques

MesLn: folliculäre Hyperplasie

FeLV: neg

D: Narkosezwischenfall

- TgbNr. 598/07: EKH, männlich, 9 Monate

**paB:**

Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem

Leber: akute Stauung

**phB:**

Lunge, Leber: akute Stauung

Herz: ggr. subendokardiale Fibrose

D: Narkosezwischenfall

- TgbNr. 642/07: EKH, männlich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

Herz: linker Ventrikel hypertroph, rechter Ventrikel dilatiert

Thymus: Petechien

Niere, Leber: akute Stauung

Lunge: alveoläres Ödem, Randemphysem

**phB:**

Herz: deutliche interfaszikuläre Fibrose (Goldner, v.Giesson: pos)

Niere: Infarktnarben

Ln: folliculäre Hyperplasie

Milz, Leber, Lunge: akute Stauung

Lunge: alveoläres Ödem

Thymus: frische Blutungen

D: HCM

- TgbNr. 815/07: Maine Coon, weiblich, 1 Jahr

**paB:**

7 ml Perikarderguss

Lunge: Randemphysem

MesLn: vergrößert

**phB:**

Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem

Leber, Milz: akute Stauung

Herz: Arteriosklerose größerer Arterien

D: Narkosezwischenfall

- TgbNr. 839/07: BKH, männlich-kastriert, 3 Jahre  
**paB:**  
40 ml Perikarderguss  
Harnblase: Konkrement, Blutungen  
Niere, Lunge: akute Stauung  
**phB:**  
Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem  
Leber: akute Stauung, Itozellverfettung  
Harnblase: frische Blutungen  
D: Narkosezwischenfall
- TgbNr. 944/07: EKH, weiblich-kastriert, Alter unbekannt  
**paB:**  
40 ml Hämorthorax, 3 ml brauner dickflüssiger Inhalt in Bauchhöhle  
Lunge: Kompressionsatelektase  
Leber: mgr. Verfettung  
**phB:**  
Milz: Fäulnisemphysem  
Lunge: alveoläres Emphysem  
KM: blastenreich  
Niere: pmV  
Leber: obB  
Darm: herdförmige lockere Entzündungszellinfiltrate am Gekröse  
ZNS: in einzelnen Kapillaren zahlreiche kurze Stäbchen (Fäulnisbakterien), sonst pmV  
D: unklar
- TgbNr. 1020/07: BKH, männlich, 5 Tage  
**paB:**  
Leber: ggr. Fettleber  
**phB:**  
alle Org: obB  
D: E.coli-Infektion
- TgbNr. 1021/07: BKH weiblich, 5 Tage  
**paB:**  
echte Hernie des Zwerchfells  
**phB:**  
Lunge: mgr. intertitielle Pneumonie  
D: Hernia diaphragmatica
- TgbNr. 1045/07: Norwegische Waldkatze, weiblich-kastriert, 5 Jahre  
**paB:**  
Leberparenchym derb (chronische Stauungsleber?)  
**phB:**  
Leber: mgr. gemischtzellige periportale Infiltrate

Lunge: mgr. akute Stauung und alveoläres Ödem, herdförmige alveoläres Emphysem  
Milz: hgr. entspeichert  
Aorta: gemischtzellige Infiltrate mit Plasmazellen und Apoptosen in äußeren Anteilen der Aortenwand  
D: unklar

- TgbNr. 1065/07: EKH, weiblich-kastriert, 9 Jahre

**paB:**

5 ml Thoraxerguss, 3 ml Perikarderguss, 100 ml Hämaskos, zur Leber ziehendes Blutkoagel

Leber: 3mm lange Leberruptur

Bauchwand: 5-Cent-Stück-große Blutung

Lunge: multiple stecknadelkopfgroße weiße Herde, kondensiert

Darm: Blutaustritt im Colon, hgr. Darmwandödem

**phB:**

Leber: hgr. Itozellverfettung

Milz: kaum Follikel

Lunge: alveoläres Emphysem, Deckzeldesquamation, Hypertrophie der glatten Muskulatur am bronchio-alveolären Übergang

Darm: Kryptenschwund, hgr. überwiegend plasmazelluläre Mukosainfiltrate

Niere: einzelne Glomerula sklerotisch? (PAS: obB)

Ln: kleine Follikel, herdförmige blastenreiche T-Zellareale

ZNS: mgr. Verkalkung des Plexus chorioideus

FIV:neg

D: akutes Herz-Kreislaufversagen

- TgbNr. 1225/07: EKH, männlich, 4 Jahre

**paB:**

umfangreiche Einblutungen subkutan und in der Bauchdecke, im gesamten Abdomen, und im linken Oberschenkel, Bauchdecke rechts rupturiert

Krallen aufgefasert

2cm langer Riss in der Zunge rechte Niere: Ureter angerissen, beidseits perirenale Blutungen

Leber: multiple Kapselrupturen, ggr. Hämaskos

D: Trauma

- TgbNr. 1355/07: EKH, weiblich, 4 Monate

**paB:**

hgr. vergrößerte LnMes und mandibulares

Darmwand: stark hyperämisch

Lunge:alveoläres Ödem

Milz: ggr. akute Stauung

**phB:**

Leber: hgr. akute Stauung

Lunge: hgr. akute Stauung, ggr. alveoläres Ödem

Ln: 2 miliare Nekroseherde (Ziehl-Neelsen: neg, PAS: neg)

ZNS: im Hirnstamm perivaskuläre mononukleäre Infiltrate, fokal in Leptomeninx ggr. mononukleäre perivaskuläre Infiltrate

D: unklar

- TgbNr. 1637/07: Maine Coon, männlich-kastriert, 14 Jahre

**paB:**

100 ml Thoraxerguss

Herz: dilatative Kardiomyopathie

Leber: subakute Stauung

Lunge: Kompressionsatelektase

**phB:**

Leber: hgr. Stauung in Zone 3

Lunge: Atelektase, hgr. interstitielle Fibrose, teils proliferierende glatte Muskelfasern, teils deutliche Desquamation und mononukleäre Infiltration, teils eosinophile Granulozyten

Myokard: obB (Goldner: pos, Berliner Blau: neg)

D: DCM

- TgbNr. 53/08: Rasse unbekannt, männlich, 4 Monate

**paB:**

Exsikkose und Abmagerung

Darm: katarrhalische Enteritis, Darmwandränder gerötet und aufgewölbt

LnMes: geschwollen

KM: zerfliesslich

**phB:**

Darm: hgr. pmV, herdförmiger Kryptenschwund mit Kryptendilatation und Anzeichen von Epithelregeneration

Ln: pmV

KM: sehr zellarm mit Sinushyperämie

Leber, Milz, Niere: mgr. akute Stauung, beginnende pmV

Lunge: hgr. akute Stauung

D: Parvovirose

- TgbNr. 57/08: BKH, männlich, 6 Monate

**paB:**

Anämie, ggr. Perikarderguss

Magen: futterleer

LnMes: geschwollen

Larynx: Follikel am Kehlkopf deutlich sichtbar

Milz: folliculäre Hyperplasie

Leber: brüchig

Lunge: inhomogen gefärbt (Atelektasen?)

**phB:**

Milz, Ln: deutliche Follikelausbildung bei erhaltener Organstruktur

Niere, Lunge, Leber: akute Stauung

Kelhdeckel: ggr. Hyperplasie der Schleimhautfollikel

KM: zellreich

D: unklar

### 9.3 Ergebnisse der Immunhistologie bei FIP-Katzen

Tabelle 9.1: Ergebnisse der Auswertung des immunhistologischen Nachweises von IL-1 $\beta$  und FCoV (letzte 2 Spalten); Zur Erläuterung der Werte siehe Kapitel 4; \*: FCoV nur in anderen Organen außer der Leber nachgewiesen, FCoV 1.: 1. Auswertung, FCoV 2.: 2. Auswertung

Tagebuchnummer	Kupferzellen	Monozyten	Makrophagen in Granulomen	Gallengangsepithelien	FCoV 1.	FCoV 2.
526/03	2	0	1	0	0	2
543/03	0	2	2	0	0	1
1400/03	1	2	0	0	*	*
1496/03	1	0	1	0	1	1
1582/03	2	0	3	0	3	3
1738/03	0	1	0	0	0	0
2021/03	0	0	0	0	*	*
2060/03	0	0	0	1	*	*
2093/03	2	2	1	0	3	3
2141/03	1	0	0	1	0	0
2150/03	1	0	1	0	0	1
2176/03	3	2	2	0	*	*
82/04	0	0	0	2	*	*
121/04	0	0	0	0	0	1
358/04	0	0	1	0	*	*
542/04	1	2	0	1	*	*
583/04	0	0	0	0	0	1
890/04	0	0	0	0	*	*
1040/04	1	1	0	1	*	*
1499/04	1	2	1	0	*	*
1668/04	0	0	0	0	*	*
1732/04	1	0	2	0	*	*
14/05	0	0	0	0	2	2
38/05	0	0	0	0	*	*
59/05	0	0	0	0	*	*
112/05	0	0	0	0	0	0
154/05	0	1	1	0	1	1
156/05	0	0	1	0	2	2
204/05	0	1	1	1	*	*
332/05	0	0	1	1	0	1
345/05	0	0	0	0	0	1
353/05	0	0	2	0	0	1

<i>Tab.9.1 Fortsetzung</i>						
Tagebuch- nummer	Kupffer- zellen	Mono- zyten	Makrophagen in Granulomen	Gallengangs- epithelien	FCoV 1.	FCoV 2.
455/05	0	0	1	0	3	3
480/05	0	1	0	0	*	*
1121/05	0	0	0	0	1	1
1160/05	0	0	0	0	0	0
1161/05	0	2	3	0	*	*
1163/05	0	0	0	0	*	*
1164/05	0	0	0	0	0	0
1165/05	1	0	0	0	0	0
1248/05	0	0	0	0	0	1
1426/05	1	0	0	0	0	0
1456/05	0	0	0	0	*	*
1498/05	0	0	0	2	0	1
1534/05	1	1	1	0	1	1
241/06	1	1	0	0	*	*
250/06	0	1	1	0	2	2
269/06	0	0	0	0	*	*
1093/06	0	0	1	0	3	3
1132/06	1	0	0	0	1	1
1210/06	0	0	0	0	1	1
1287/06	0	0	1	0	*	*
1293/06	3	3	2	1	0	0
1313/06	0	0	0	0	2	2
1343/06	1	1	0	1	0	0
1371/06	1	0	0	0	2	2
1383/06	0	0	1	0	*	*
1491/06	0	0	1	0	2	2
1525/06	0	0	1	0	*	*
1540/06	1	0	0	0	0	2
63/07	0	0	0	1	0	0
88/07	0	0	0	0	*	*
116/07	1	0	0	0	2	2
246/07	0	0	1	0	1	1
379/07	0	0	0	0	0	2
550/07	0	0	0	0	0	0
582/07	0	0	0	0	1	1
695/07	0	0	0	0	*	*
1172/07	0	0	0	0	0	0
1173/07	0	0	0	0	1	1
1216/07	0	0	0	0	2	2

<i>Tab.9.1 Fortsetzung</i>						
Tagebuchnummer	Kupferzellen	Monozyten	Makrophagen in Granulomen	Gallengangsepithelien	FCoV 1.	FCoV 2.
1377/07	1	0	1	0	*	*
1413/07	0	0	0	0	0	1
1469/07	0	0	1	0	*	*
83/08	3	0	0	1	2	2
138/08	0	1	2	0	2	2
203/08	0	0	0	0	*	*
248/08	1	2	0	0	1	1
267/08	0	0	0	0	*	*
555/08	0	0	2	0	0	1

## 9.4 Ergebnisse der Immunhistologie bei Kontroll-Katzen

Tabelle 9.2: Ergebnisse der Auswertung des immunhistologischen Nachweises von IL-1 $\beta$  und FCoV (letzte Spalte); Zur Erläuterung der Werte siehe Kapitel 4; neg.: negativ, FCoV: Nachweis von FCoV

Tagebuchnummer	Kupfferzellen	Monozyten	Makrophagen in Infiltraten	Gallengangsepithelien	FCoV
27/03	1	0	0	2	neg.
1505/03	0	0	0	2	neg.
1625/03	0	0	0	0	neg.
1892/03	0	0	0	0	neg.
2140/03	1	0	2	2	neg.
32/04	0	0	0	0	neg.
380/04	2	1	0	1	neg.
452/04	0	0	3	2	neg.
803/04	0	0	0	2	neg.
1444/04	0	0	0	2	neg.
1510/04	0	0	0	0	neg.
1764/04	1	2	0	0	neg.
68/05	0	0	0	2	neg.
214/05	0	0	0	1	neg.
297/05	0	0	0	1	neg.
323/05	0	0	0	0	neg.
381/05	0	0	0	2	neg.
428/05	1	1	0	2	neg.
479/05	0	0	0	1	neg.
568/05	0	0	0	0	neg.
717/05	0	0	0	2	neg.
745/05	0	0	0	2	neg.
818/05	0	0	0	0	neg.
910/05	1	0	0	0	neg.
962/05	0	0	0	1	neg.
969/05	0	0	0	1	neg.
1007/05	0	0	0	2	neg.
1098/05	1	0	0	2	neg.
1109/05	1	1	0	0	neg.
1176/05	1	0	0	1	neg.
1183/05	0	0	0	1	neg.
1218/05	0	0	0	1	neg.
1298/05	0	0	0	1	neg.

<i>Tab.9.2 Fortsetzung</i>					
Tagebuch- nummer	Kupffer- zellen	Mono- zyten	Makrophagen in Infiltraten	Gallengangs- epithelien	FCoV
1596/05	0	0	0	0	neg.
45/06	0	0	0	3	neg.
151/06	0	0	0	1	neg.
251/06	0	0	0	2	neg.
295/06	0	0	0	1	neg.
300/06	1	0	1	2	neg.
322/06	1	0	0	2	neg.
421/06	0	0	0	1	neg.
614/06	0	0	0	0	neg.
683/06	1	0	0	3	neg.
958/06	0	0	0	1	neg.
1018/06	0	0	0	2	neg.
1086/06	0	0	0	1	neg.
1113/06	0	0	0	0	neg.
1122/06	0	0	0	1	neg.
1182/06	0	0	0	1	neg.
1204/06	0	0	0	1	neg.
1240/06	2	0	0	2	neg.
1277/06	0	0	0	0	neg.
1339/06	0	0	0	1	neg.
1410/06	2	1	0	2	neg.
1467/06	2	0	1	3	neg.
1483/06	0	0	0	2	neg.
1496/06	1	0	0	2	neg.
1511/06	0	0	0	2	neg.
1542/06	0	0	0	1	neg.
1569/06	0	0	2	0	neg.
12/07	0	0	0	1	neg.
14/07	0	0	0	2	neg.
33/07	0	0	0	2	neg.
65/07	0	0	0	1	neg.
133/07	0	0	0	1	neg.
136/07	0	0	0	2	neg.
162/07	0	0	0	2	neg.
196/07	0	0	0	0	neg.
236/07	0	0	0	2	neg.
328/07	0	0	0	1	neg.
333/07	1	0	0	2	neg.
345/07	0	0	0	1	neg.

<i>Tab.9.2 Fortsetzung</i>					
Tagebuchnummer	Kupferzellen	Monozyten	Makrophagen in Infiltraten	Gallengangsepithelien	FCoV
363/07	0	0	1	3	neg.
397/07	0	0	1	2	neg.
408/07	1	1	0	2	neg.
444/07	0	0	0	1	neg.
518/07	2	0	0	2	neg.
593/07	0	0	0	1	neg.
598/07	0	0	0	1	neg.
642/07	0	0	0	2	neg.
815/07	0	0	0	1	neg.
839/07	0	0	0	0	neg.
944/07	0	0	0	0	neg.
1020/07	0	0	0	0	neg.
1021/07	0	0	0	0	neg.
1045/07	0	0	0	0	neg.
1065/07	2	0	2	0	neg.
1225/07	0	0	0	2	neg.
1355/07	0	0	0	1	neg.
1637/07	1	0	1	1	neg.
53/08	1	2	0	0	neg.
57/08	0	0	0	0	neg.

## 9.5 Bezugsquellen

- Custom Monoclonals International, Sacramento, CA, USA:  
Maus anti-felines Coronavirus (Klon FCV 3-70), Proteinkonzentration: 1,3 mg/ml
- Dako Diagnostika, Hamburg:  
Dako Cytomation Target Retrieval<sup>®</sup>S2368
- Dianova GmbH, Hamburg:  
Ratte anti Maus IgG (H&L) 415-005-100  
PAP Maus 223-005-025  
Kaninchen anti Ziege IgG (H&L) 305-005-003  
PAP Ziege 123-005-024
- Fluka Feinchemikalien GmbH, Neu-Ulm:  
Imidazol puriss. p.a., 56750  
3,3'-Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid (DAB) purum p.a., 32750  
Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, 93352  
Kaliumdihydrogenphosphat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), 60218  
NaCl, 71381  
Natriumzitat, purum p.a., 71406  
Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, 93352  
Paraformaldehyd, 76240
- GE Healthcare/Amersham Biosciences:  
HiTrap Protein G HP 1ml 17-0404-03
- Jackson Immunoresearch:  
Bovines Serum-Albumin (BSA), IgG-frei, Protease-frei, 001-000-162
- Janke & Kunkel:  
Magnetrührer Ikamag<sup>®</sup>EOA9 electronic
- Life Science Int. GmbH, Frankfurt/Main:  
Coverplates<sup>™</sup>  
Sequenza<sup>™</sup>-Einsätze
- Menzel Gläser, Braunschweig:  
SuperFrost<sup>®</sup>Plus-Objektträger, 041300
- Merck Eurolab GmbH, Darmstadt:  
Natriumchlorid reinst, 6400  
Natriumphosphat, 1.06580.1000  
Papanicolaou-Lösung 1b, 9254  
Perhydrol<sup>®</sup>30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> p.a., 7210  
2-Propanol (Isopropylalkohol) reinst, 995  
Titrisol<sup>®</sup>(1 N HCL) 1 M/l, 1.09970

Titrisol® (1 N NaOH) 1 M/l, 1.09956  
Zitronensäure 6490.1

- Messgerätewerk Lauda, Dr. R. Wobser KG:  
Lauda Thermostat Wasserbad S15/12 mit Universal Relaisbox R10/3
- R&D Systems: Ziege anti-felines IL-1 $\beta$ , AF 1796
- Roth C. GmbH & Co KG, Karlsruhe:  
Ammoniaklösung reinst, 5460.1  
Roti®-Histol, 6640  
Ethanol p.a., 9065  
Formaldehyd 35%, 4980  
Methanol, 7342  
Xylol, 7913
- Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen:  
Ziegennormalserum
- Shimadzu Europa GmbH, Duisburg:  
Shimadzu Photospektrometer UV-1202
- Vogel GmbH & Co KG, Gießen:  
Paraffin, rein, 137212  
TissueTec® Mod. 4765

## 9.6 Lösungen und Puffer

- 3.3'-Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid-Lösung:  
100 mg DAB in 200 ml 0,1 M Imidazol, pH 7,1, lösen und mischen (Magnetrührer), anschließend filtrieren und direkt vor der Benutzung 70  $\mu$ l H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %) zugeben
- Imidazolpuffer:  
6,81 g Imidazol einwiegen und in wenig Aq. dest. lösen, ad 1000 ml mit Aq. dest. auffüllen, 500 ml Titrisol (0,1 N HCl) dazugeben, pH auf 7,1 einstellen mit Titrisol (0,1 N HCl)
- Kardasewitsch:  
800 ml 70 % Alkohol mit 200 ml 25 % Ammoniak mischen
- Papanicolaous Lösung:  
Papanicolaous-Hämatoxylin und Aq. dest. im Verhältnis 1:10 mischen
- PBS:  
200 mg KCl, 8000 mg NaCl, 1150 mg Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> einwiegen und ad 1000 ml mit Aq. dest. auffüllen, pH 7,2 einstellen mit 1N HCl

- TBS-Stammlösung:  
60,57 g Tris(hydroxymethyl)-aminomethan einwiegen und in 600 ml Aq. bidest. lösen, ad 610 ml auffüllen, ad 1000 ml mit Titrisol (1N HCl) auffüllen und pH 7,65 einstellen mit Titrisol (0,1 N HCl)
- TBS-Gebrauchslösung:  
Stammlösung 1:10 mit 0,8 % NaCl verdünnen
- TBS-BSA 1 %:  
1 g BSA einwiegen und in wenig TBS-Gebrauchslösung lösen, ad 100 ml mit TBS-Gebrauchslösung auffüllen
- Zitratpuffer 10 mM, pH 6,0:  
Stammlösung A: 0,1 M Zitronensäure (21,01 g  $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$  in 1000 ml Aq. dest.)  
Stammlösung B: 0,1 M Na-Zitrat (29,41 g  $C_6H_5O_7Na_3 \cdot H_2O$  in 1000 ml Aq. dest.)  
Ansatz: 9 ml Stammlösung A mit 41 ml Stammlösung B mischen, ad 500 ml auffüllen mit Aq. dest.  
pH 6,0 mit Titrisol (0,1 N HCl) einstellen

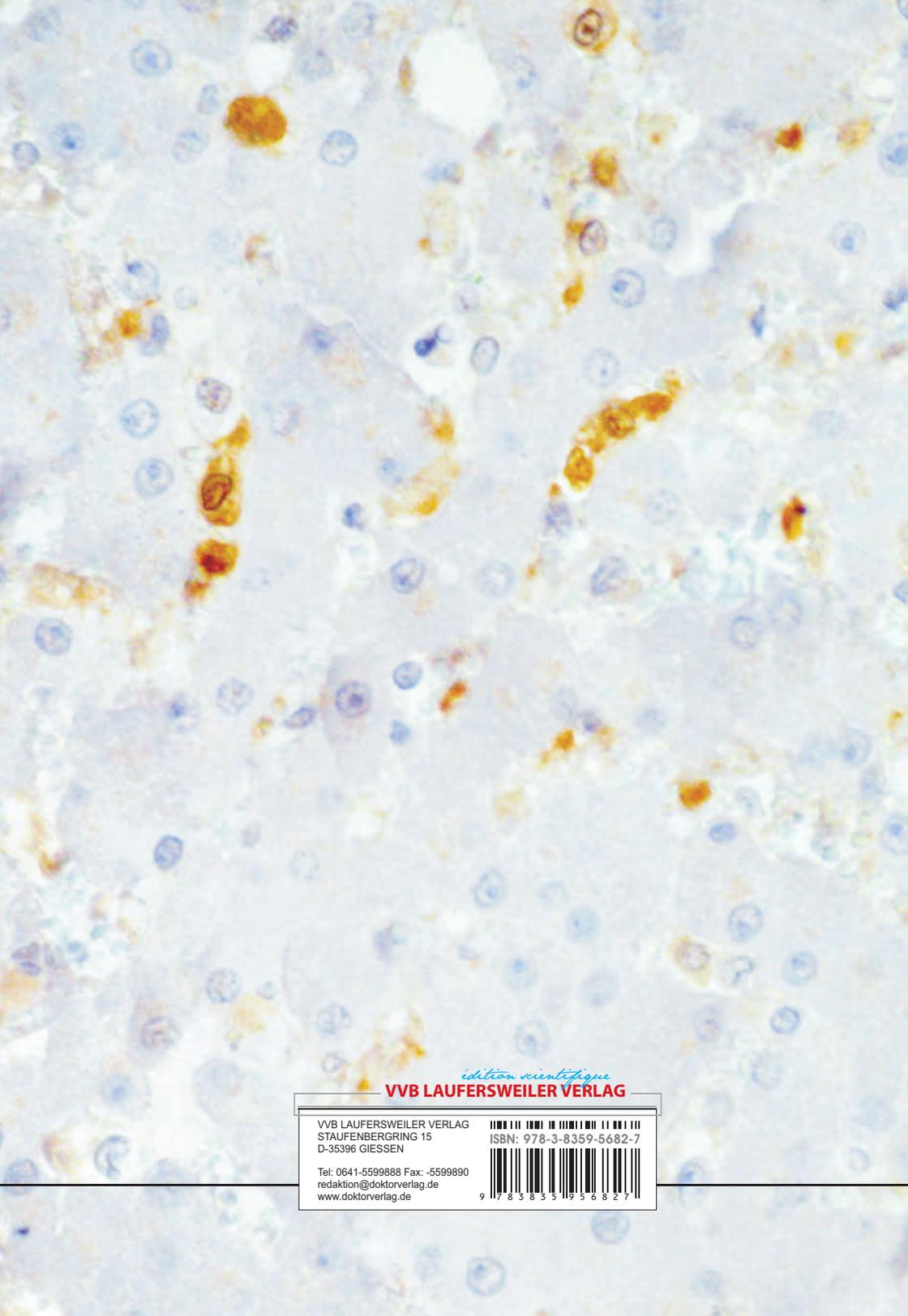
## 9.7 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	=	Abbildung
aPP	=	akute-Phase-Proteine
Aq. dest.	=	Aqua destillata
BKH	=	British Kurzhaar
BP	=	Bronchopneumonie
ca.	=	circa
CRH	=	Corticotropin releasing hormone
CRP	=	C-reaktives Protein
CSF	=	colony-stimulating factor
DAB	=	Diaminobenzidin
DCM	=	Dilatative Kardiomyopathie
DIC	=	disseminierte intravasale Gerinnung
EKH	=	Europäisch Kurzhaar
FCoV	=	felines Coronavirus
FECV	=	felines enterales Coronavirus
FIP	=	feline infektiöse Peritonitis
FIPV	=	felines infektiöse Peritonitisvirus
GG	=	Gallengangsepithelien
HCM	=	Hypertrophe Kardiomyopathie
ICAM-1	=	intercellular adhesion molecule-1
IFN	=	Interferon
IL	=	Interleukin
IL-1 $\beta$	=	Interleukin-1 $\beta$
IL-1ra	=	Interleukin-1 Rezeptor-Antagonist
INOS	=	inducible nitric oxide synthase
kb	=	Kilobasen
KM	=	Knochenmark
Ln	=	Lymphknoten
LPS	=	Lipopolysaccharid
MesLn	=	Mesenteriallymphknoten
MMP	=	Matrix-Metalloprotease
N.	=	Nervus
NF $\kappa$ B	=	nuclear factor $\kappa$ B
NK-Zelle	=	natürliche Killerzelle
NO	=	Stickstoffmonoxid
obB	=	ohne besonderen Befund
ORF	=	open reading frame
paB	=	pathologisch-anatomischer Befund
PAF	=	platelet activating factor
PECAM-1	=	platelet/endothelial cell adhesion molecule-1
phB	=	pathologisch-histologischer Befund

p.i.	=	post infectionem
p.m.	=	post mortem
pmV	=	post mortale Veränderungen
proIL-1 $\beta$	=	Vorstufe von IL-1 $\beta$
RCM	=	Restriktive Kardiomyopathie
RM	=	Rückenmark
RNA	=	Ribonukleinsäure
RT-PCR	=	reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SAA	=	Serum-Amyloid A
s.o.	=	siehe oben
STH	=	somatotropes Hormon
s.u.	=	siehe unten
TbgNr	=	Tagebuchnummer
TGF	=	transforming growth factor
TNF	=	Tumor Nekrose Faktor
v.a.	=	vor allem
VCAM-1	=	vascular cell adhesion molecule-1
vgl.	=	vergleiche
z.B.	=	zum Beispiel
ZNS	=	zentrales Nervensystem

## **9.8 Ehrenwörtliche Erklärung**

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



*édition scientifique*

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

ISBN: 978-3-8359-5682-7

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de



9 783835 193682 7



**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2010

© 2010 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

Aus dem Institut für Veterinär-Pathologie  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Betreuer: Prof. Dr. M. Reinacher

**Interleukin-1 $\beta$  in der Leber von Katzen mit  
Feline Infektiöser Peritonitis (FIP)**

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

eingereicht von

**Cordula Liebner-Keller**

Tierärztin aus Seeheim-Jugenheim

Gießen 2010

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

Dekan: Prof. Dr. Dr. habil. G. Baljer

---

Gutachter: Prof. Dr. M. Reinacher

Prof. Dr. T. Rügenapf

Tag der Disputation: 23.8.2010

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich einen ganz großen Dank an alle aussprechen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Besonderer Dank an Prof. Dr. Manfred Reinacher für die freundliche Überlassung des Themas und die stete Diskussionsbereitschaft sowie die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität gilt mein Dank für die freundliche Aufnahme und Unterstützung bei allen fachlichen Fragestellungen, und für die schöne Zeit, die mir bereitet wurde.

Ein großer Dank richtet sich an Dr. Kernt Köhler für die Erläuterungen der Histologie und die vielen Anregungen.

Dem technischen Personal, Frau Artelt, Frau Wack und Frau Gantz, herzlichen Dank für die Einführung in die technischen Methoden der Immunhistologie.

Vor allem Jan, meiner Familie und meine Freunden danke ich sehr für die stetige Unterstützung und Hilfsbereitschaft. Hier gilt mein Dank insbesondere Elena und Tilman für die vielen außergewöhnlichen Mittel, die Mühe und Geduld bei der technischen Umsetzung der Dissertation.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Literaturübersicht</b>	<b>3</b>
2.1	Coronaviren . . . . .	3
2.1.1	Morphologie und Virionenstruktur . . . . .	3
2.1.2	Replikation und Translation . . . . .	4
2.1.3	Klassifikation . . . . .	4
2.1.4	Coronaviren der Katze . . . . .	7
2.2	FIP . . . . .	8
2.2.1	Epizootiologie der FIP . . . . .	8
2.2.2	Klinische Symptomatik, pathologisch-anatomische und histologische Befunde der FIP . . . . .	9
2.2.3	Veränderungen in der Leber bei FIP . . . . .	11
2.2.4	Pathogenese der FIP . . . . .	12
2.3	Zytokine . . . . .	14
2.3.1	Überblick . . . . .	14
2.3.2	Interleukin-1 $\beta$ . . . . .	18
2.3.3	Zytokinbeziehungen . . . . .	21
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>26</b>
3.1	Untersuchungsmaterial . . . . .	26
3.2	Bearbeitung der Proben für die histologische und immunhistologische Untersuchung . . . . .	26
3.2.1	Fixierung der Gewebe . . . . .	26
3.2.2	Histopathologische Präparation . . . . .	27
3.3	Immunhistologie . . . . .	27
3.3.1	Seren und Antiseren . . . . .	27
3.3.2	Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ . . . . .	29
3.3.3	Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen . . . . .	30
3.3.4	Immunhistologische Kontrollen . . . . .	31
3.3.5	Beurteilung der Immunhistologie . . . . .	32
3.3.6	Semiquantitative Auswertung . . . . .	32
3.3.7	Validierung der Nachweisdauer . . . . .	32
3.3.8	Statistische Auswertung . . . . .	32
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>

4.1	Auswertung der Immunhistologie . . . . .	35
4.1.1	Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen . . . . .	35
4.1.2	Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ . . . . .	35
4.1.3	Vergleich des Auftretens von FCoV-Antigen und IL-1 $\beta$ . . . . .	48
4.2	Auswertung der Nachweisdauer von IL-1 $\beta$ . . . . .	51
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>52</b>
5.1	Erkenntnisse aus den durchgeführten immunhistologischen Tests . . . . .	54
5.2	Bedeutung der Erkenntnisse für die Pathogenese der FIP . . . . .	59
5.3	Bedeutung der Erkenntnisse für die Entstehung von Fieber bei Katzen mit FIP	62
5.4	Auswirkungen des Zytokinvorkommens auf die Leber . . . . .	64
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
6.1	Summary . . . . .	70
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungen</b>	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b>	<b>96</b>
9.1	Auflistung der Befunde der untersuchten FIP-Katzen . . . . .	96
9.2	Auflistung der Befunde der untersuchten Kontroll-Katzen . . . . .	118
9.3	Ergebnisse der Immunhistologie bei FIP-Katzen . . . . .	146
9.4	Ergebnisse der Immunhistologie bei Kontroll-Katzen . . . . .	149
9.5	Bezugsquellen . . . . .	152
9.6	Lösungen und Puffer . . . . .	153
9.7	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen . . . . .	155
9.8	Ehrenwörtliche Erklärung . . . . .	157

# 1 Einleitung

Die Feline Infektiöse Peritonitis (FIP) ist eine immunvermittelte, gewöhnlich tödlich verlaufende Infektionskrankheit der Hauskatze und anderer Feliden. Erreger ist das FIP-Virus (FIPV), ein Coronavirus [Pedersen 1987, Herrewegh et al. 1995a, Vennema et al. 1995]. Die Krankheit entsteht durch Mutation des harmlosen felines enteralen Coronavirus (FECV) in das FIP-Virus [Poland et al. 1996]. Obwohl die Durchseuchung der Katzenpopulationen mit FECV recht hoch ist, entwickelt nur ein geringer Anteil der infizierten Katzen eine FIP. Bis heute ist unklar, unter welchen Umständen es zu einer Mutation kommt und wie genau diese aussieht, respektive warum eine Katze plötzlich empfänglich für das FIPV ist. Einige Autoren gehen davon aus, dass es sich um verschiedene Biotypen des FCoV handelt, die sich in ihrer Virulenz unterscheiden [Hoskins 1997, Vennema 1999].

Die FIP äußert sich in 2 Formen: der trockenen und der feuchten Form. Bei der trockenen Form finden sich Granulome im Bereich der kleinen Venen von verschiedenen Organen [Ward und Pedersen 1969, Ward et al. 1974, Montali und Strandberg 1972, Hayashi et al. 1977], darunter Bauch- und Brusthöhlenorgane, aber auch Meningen und Augen. Bei der feuchten Form treten Ergüsse in die Körperhöhlen auf, gekennzeichnet als fibrinös-exsudative Peritonitis/Pleuritis. Diese Ausprägung war ursprünglich namensgebend für die Krankheit. Die klinische Symptomatik ist oft unspezifisch, es treten therapieresistentes Fieber, Anorexie und Apathie auf. Die Ergüsse sind charakteristisch gelb und fadenziehend und daher diagnostisch hilfreich.

Die Pathogenese der FIP ist bis heute zum großen Teil nicht geklärt. Es ist bekannt, dass nicht das Virus allein für alle morphologischen Schäden verantwortlich ist, sondern dass die FIP eine immunvermittelte Krankheit ist [Paltrinieri et al. 1998, Pedersen und Boyle 1980, Weiss et al. 1980, 1981]. Das Immunsystem ist nicht in der Lage, die Infektion zu beherrschen und den Erreger zu eliminieren. Vor allem Katzen mit schwacher zellulärer Immunität erliegen dem Virus. Antikörper sind nicht in der Lage, eine belastbare Immunität aufzubauen. Diese Umstände machen auch die Wirkungsfähigkeit von Impfungen schwierig [Leukert 2002]. Die Infektion kann therapeutisch nur schwer beeinflusst werden und nur sehr selten, wenn überhaupt, zur Heilung gebracht werden. Da Katzen mit granulomatöser FIP teilweise

Antigen­gruppe	Virus	Wirtsspezies	Krankheit/Infektionstyp
I	HCoV-229E	Mensch	respiratorische Infektion
	HCoV-NL63	Mensch	respiratorische Infektion
	TGEV	Schwein	porzine transmissible Gastroenteritis
	PRCoV	Schwein	respiratorische Infektion
	CCoV	Hund	gastrointestinale Infektion
	FECV	Katze	enterale Infektion
	FIPV	Katze	FIP
	RbCoV	Kaninchen	enterale Infektion
	FCoV	Frettchen	intestinale und systemische Infektion
II	HCoV-OC43	Mensch	respiratorische Infektion
	SARS-CoV	Mensch	respiratorische und enterale Infektion
	MHV	Maus	Hepatitis, Enzephalomyelitis, respiratorische und enterale Infektion
	SDAV	Ratte	Sialodacryoadenitis
	HEV	Schwein	Vomitus, Kümmern
	BCoV	Rind	Enzephalomyelitis
	RECV	Kaninchen	enterale Infektion
	TCoV	Truthahn	enterale und respiratorische Infektion
III	IBV	Huhn	infektiöse Tracheobronchitis

HCoV-229E: humanes respiratorisches Coronavirus; TGEV: porcines transmissible Gastroenteritis Virus; PRCoV: porcines respiratorisches Coronavirus; CCoV: kanines Coronavirus; FECV: felines enterales Coronavirus; FIP: Feline Infektiöse Peritonitis Virus; RbCoV: Kaninchen Coronavirus; FCoV: Frettchen-Coronavirus; HCoV-OC43: humanes respiratorisches Coronavirus; SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus; MHV: Maus Hepatitis Virus; SDAV: Sialodacryoadenitis-Virus; HEV: porcines haemagglutinierendes Encephalomyelitis Virus; BCoV: bovines Coronavirus; RECV: enterales Coronavirus der Hasenartigen; TCoV: Truthahn-Coronavirus; IBV: aviäres infektiöse Bronchitis Virus.

Tabelle 2.1: Einteilung der Coronaviren (modifiziert nach Lai und Holmes, 2001)

## 2.1.4 Coronaviren der Katze

Zu den felinen Coronaviren (FCoV) werden das feline enterale Coronavirus (FECV) und das Feline Infektiöse Peritonitis Virus (FIPV) gerechnet. Isoliert wurde als Erstes 1963 [Holzworth 1963] das FIPV. Erst 1981 wurde als Ursache milder Darminfektionen das FECV entdeckt und als zweites Coronavirus vom FIPV differenziert [Pedersen et al. 1981a]. Auf Grund dieser unterschiedlichen Virulenz werden FECV und FIPV als zwei Biotypen der FCoV bezeichnet, die weder serologisch noch morphologisch unterschieden werden können [Vennema 1999]. Bis heute werden Versuche unternommen, die beiden Viren eindeutig von einander zu differenzieren [Tekes et al. 2008] und dadurch ihre unterschiedliche Virulenz und die Pathogenese der FIP zu erklären. Unter Berücksichtigung der Verwandtschaft zu den caninen CoV (CCoV) und der Aminosäuresequenz ihrer S-Proteine werden die FCoV in die Serotypen I und II eingeteilt [Pedersen et al. 1984, Vennema 1999, Hohdatsu et al. 1991a, b], von denen Typ I FCoV für die Mehrzahl der natürlichen Infektionen verantwortlich sind [Shiba et al. 2007, Hohdatsu et al. 1992] und Typ II FCoV aus einer Rekombination von Typ I FCoV und CCoV entstanden sind [Herrewegh et al. 1998]. Typ II FCoV haben dabei die S-Region des CCoV-Genoms übernommen [Herrewegh et al. 1998].

In der Hauskatzenpopulation ist die FCoV-Infektion sehr häufig. Einzeln gehaltene Katzen weisen zu 10 % - 50 % FCoV-Antikörper auf, in größeren Haltungen (Tierheime und Zuchten) liegt die Prävalenz bei 80 % - 90 % [Pedersen 1976, Pedersen et al. 1981a, b, Sparkes et al. 1992]. Die klinische FIP kommt im Verhältnis zur häufigen FECV-Infektion nur selten vor [Pedersen et al. 1981a, Pedersen 1995], jedoch oft in Mehrkatzen-Haushalten. 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], ist aber nicht unmöglich [Leukert 2002]. Daraus schließen einige Autoren, dass das FIPV in der Regel nicht von Katze zu Katze übertragen wird, sondern auf Grund des hohen Infektionsdrucks als Mutante des FECV in der jeweiligen Einzelkatze entsteht [Evermann et al. 1991, Herrewegh et al. 1995a, Poland et al. 1996, Vennema et al. 1998].

Obwohl nicht klar ist, welche Veränderungen im FCoV-Genom verantwortlich sind für die Generierung von FIPV aus FECV, wird angenommen, dass Mutationen in der S-Region und akzessorischen Genen damit in Verbindung stehen [Kennedy et al. 2001, Vennema et al. 1998]. Deshalb treten in geschlossenen Katzenpopulationen, die FECV-infiziert sind, sporadisch FIP-Fälle auf [Foley et al. 1997a, b]. Pro 10000 kb lässt die RNA-Polymerase des FIPV eine Mutation entstehen [Lai und Holmes 2001]. Daraus ist ersichtlich, dass das FIPV als RNA-Virus, verglichen DNA-Viren, eine sehr hohe Mutationsrate hat [Lai und Holmes 2001]. Heute weiß man, dass FIPV als Mutation aus endemischen FECV entstehen kann. Dabei

kommt es den Autoren zufolge zu einer Deletion in den 3c- und 7b-Genen, die beide für Nichtstrukturproteine mit unbekannter Funktion kodieren [Herrewegh et al. 1995b, Hickman et al. 1995, Poland et al. 1996, Vennema et al. 1998]. Außerdem wurde eine Mutation im Genom des S-Proteins gefunden [Tekes et al. 2008], welches maßgeblich am Eintritt des Virus in die Wirtszelle beteiligt ist. Dies wird unterstützt von einer früheren Studie, in der festgestellt wurde, dass FECV und FIPV begrenzte Unterschiede im Genom der N-Region sowie beträchtliche Unterschiede im Genom der S-Region aufweisen [Gunn-Moore et al. 1999].

## 2.2 FIP

### 2.2.1 Epizootiologie der FIP

Das Auftreten von Neuerkrankungen an FIP in einer FeCV-durchseuchten Katzenpopulation scheint v.a. von der FECV-FIPV Mutationsrate abzuhängen und weniger von der Anwesenheit verschiedener FIPV-Varianten [Vennema et al. 1998]. Dagegen werden in naiven Katzenpopulationen anscheinend auch hochvirulente FIPV horizontal übertragen [Leukert 2002].

Die Aufnahme des Virus erfolgt oronasal, wobei die orale Aufnahme wahrscheinlich die größere Rolle spielt [Vennema et al. 1995, Addie et al. 1996, Poland et al. 1996]. Infizierte Katzen scheiden FCoV intermittierend über mehrere Monate mit dem Kot aus [Foley et al. 1997b, Herrewegh et al. 1998, Harpold et al. 1999], wobei die Virusausscheidung und Serum-Antikörpertiter meistens nicht korreliert sind [Herrewegh et al. 1997, Addie et al. 2001]. So kommen Trägertiere vor, die das Virus intermittierend teilweise länger als 9 Monate ausscheiden [Pedersen 1983, Addie et al. 2001]. Der Nachweis des Virus im Kot ist mittels Elektronenmikroskopie (Negativ-Staining-Technik) oder mittels RT-PCR möglich [Herrewegh et al. 1995a, Kipar 2002]. Beim Nachweis einer Monozyten-assoziierten Virämie mittels RT-PCR wurde eine über 12 Monate andauernde Virämie gefunden [Gunn-Moore et al. 1998b, Addie et al. 2001]. Zusammen mit dem Virusnachweis im Kot spricht dies für eine Persistenz des Virus in Enterozyten und/oder Monozyten [Herrewegh et al. 1997, Gunn-Moore et al. 1998b, Kipar 2002]. Neben der enteralen Ausscheidung kommen eine Reihe weiterer Ausscheidungsmöglichkeiten in Frage. Nach experimenteller Infektion wurde unabhängig vom Infektionsweg zwischen dem 2. und 9. oder 10. Tag post infectionem (p.i.) auch eine oropharyngeale Ausscheidung nachgewiesen [Stoddart et al. 1988]. Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine Ausscheidung mit dem Harn, da die orale Applikation von Urin an FIP erkrankter Katzen bei einer von drei Katzen zu FIP führte [Hardy und Hurvitz 1971]. Hök gelang 1989 der FCoV-Antigen-Nachweis und die Virusisolierung aus der Membrana nictitans, so dass

man eine Virusausscheidung auch mit den Augensekreten annehmen kann.

Das Virusreservoir im Tier selbst scheinen, wie immunhistologische Untersuchungen belegen, die Epithelzellen der hinteren Darmabschnitte (Ileum, Kolon, Rektum) sein zu können [Herrewegh et al. 1997]. Neben der Hauskatze sind noch einige andere Feliden anfällig für eine FCoV-Infektion. Dazu gehören Löwe, Puma, Leopard, Jaguar, Gepard, Luchs, Sandkatze und Palastkatze [Pedersen 1987].

FCoV kommen praktisch in allen Umgebungen, in denen eine große Anzahl an Katzen zusammen leben, enzootisch vor [Hoskins 1997]. Die FIP-Mortalitätsrate liegt in Katzenhaushalten mit ein oder zwei älteren Tieren bei 1:5000, während sie in dicht gehaltenen Katzensgruppen bei 5 % liegt [Addie et al. 1995, Fehr et al. 1995]. Dies bedeutet also eine niedrige Morbidität der FIP, während die Mortalität nahezu 100 % erreicht [Pedersen et al. 1981a, 1983].

Foley et al. [1997a] sprechen von einer „triad of FIP risk factors“: 1) eine eng zusammenlebende Katzenpopulation, in der eine fäkal-orale Übertragung leicht möglich ist, 2) chronische Virusausscheider und 3) ein hoher Prozentsatz an empfänglichen Tieren. Nach neueren Studien besteht eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für junge (6 Monate bis 2 Jahre), reinrassige, nicht kastrierte Katzen, in den Monaten Januar bis April an FIP zu erkranken.

Der Beobachtung, dass Rassekatzen häufiger betroffen sind, kann zu Grunde liegen, dass in dieser Katzensgruppe aufwändigere und umfangreichere Diagnostik betrieben wird. Außerdem leben sie meist in Mehrkatzenhaushalten und stehen damit unter höherem Infektionsdruck [Rohrbach et al. 2001].

### **2.2.2 Klinische Symptomatik, pathologisch-anatomische und histologische Befunde der FIP**

Die klinische FIP äußert sich in zwei Krankheitsbildern, der feuchten oder effusiven und der trockenen oder granulomatösen Form, wobei auch bei der feuchten Form immer Granulome nachweisbar sind. Erkrankte Katzen werden vorstellig wegen therapieresistentem intermittierendem Fieber, Apathie, Abmagerung, Dehydratation, Anämie, Ikterus, Bauchumfangsvermehrung, Augenveränderungen, Dyspnoe oder neurologischen Ausfällen. Labordiagnostisch sind Monozytose, Lymphopenie und erhöhte  $\gamma$ -Globuline feststellbar [Rohrer et al. 1993]. Der Krankheitsverlauf ist progressiv und meist fatal. Es handelt sich um eine systemische Erkrankung.

Wolfe und Griesemer [1966] erfassten erstmals bei 16 Katzen mit Aszites und fibrinöser Peritonitis die charakteristischen Alterationen unter dem Krankheitsbild der Felinen Infektiösen Peritonitis. Während früher zu etwa 70 % die feuchte Form bei Sektionskatzen festgestellt

wurde, liegt das Vorkommen der feuchten FIP heute bei nur noch 40 %. Auch in der vorliegenden Arbeit liegt das Verhältnis von Katzen mit exsudativer zu Katzen mit trockener FIP bei 28:53 Tieren (35 % : 65 %). Dies kann daran liegen, dass die Tierärzteschaft heute besser über FIP informiert ist und eine Katze mit effusiver FIP seltener zur Sektion eingesandt wird. Die häufigsten klinischen Anzeichen einer trockenen FIP sind auf granulomatös- nekrotisierende Entzündungen in den Abdominalorganen, den Augen und den Meningen sowie den Plexus des ZNS zurückzuführen. Etwa 50 % aller Katzen mit nicht-effusiver FIP werden aufgrund abdomineller Beschwerden vorgestellt, circa 60 % zeigen entweder ZNS-Symptomatik oder Anzeichen einer Augenbeteiligung oder beides [Pedersen 1976, Weber 2000].

Bei der feuchten Form der FIP sind Ergüsse in die Körperhöhlen klinisch und mittels Bildgebung diagnostizierbar. Das Exsudat ist sehr charakteristisch und daher diagnostisch hilfreich. Es stellt sich als gelbliche, klare, teils aber auch leicht getrübte, fadenziehende Flüssigkeit mit Fibrinflocken dar, welche v.a. in der Bauchhöhle ein Volumen von wenigen Millilitern bis zu mehr als einem Liter erreichen kann [Hirschberger et al. 1995].

In der Sektion werden charakteristische, fokale oder konfluierende, oberflächliche und in die Tiefe ziehende granulomatös- nekrotisierende sowie fibrinöse entzündliche Veränderungen gefunden. Die am häufigsten beteiligten Organe der Bauchhöhle sind Niere, Leber, Milz, Mesenteriallymphknoten, Netz und Serosaflächen. Neben den Serosen des Thorax sind im ZNS vor allem die Meningen sowie das Plexusepithel betroffen. Bei der feuchten Form der FIP ist das Sektionsbild gekennzeichnet durch die Ergüsse sowie Fibrinablagerungen auf den Organoberflächen der betroffenen Körperhöhle. Auch hier sind Granulome zu finden. Bei der trockenen FIP fehlen die typischen Ergüsse, man findet stecknadelspitzgroße bis walnussgroße, weiße derbe Knötchen auf und in den betroffenen Organen.

Pathologisch-histologisch stellen sich die Läsionen der FIP („FIP-Granulome“) als Ansammlungen von Makrophagen vermischt mit Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten dar. Teilweise tritt eine zentrale Nekrose auf. Die Alterationen erscheinen meistens gefäßassoziiert und in Verbindung mit fibrinös- nekrotisierenden Vaskulitiden [Weiss et al. 1980, Weiss und Scott 1981, Kipar et al. 1998, 2002]. In den lymphatischen Organen fällt eine Depletion der Lymphfollikel auf, in Lymphknoten tritt häufig (78 %) [Euler 2005] eine Sinushistiozytose auf. Es handelt sich hierbei um CD18-positive Makrophagen [Euler 2005]. Als weitere Veränderungen finden sich Stauung, Ödem, Hämosiderose, Erythrophagie (60 %) [Euler 2005] und/oder eine Hyperplasie der „retikuloendothelialen“ Zellen der Rinde [Wolfe und Griesemer 1966]. Das Knochenmark stellt sich sehr zellreich dar.

Bei 40 % der Fälle treten ZNS-Veränderungen, häufig in Kombination mit Augenläsionen

(ca. 35 %), auf [Pedersen 1983]. Die klinischen neurologischen Symptome sind dabei auch unspezifisch und umfassen v.a. Verhaltens- und Bewusstseinsstörungen, Nystagmus, Tremor, Ataxie und Paresen [Kornegay 1978]. Am Auge kann die FIP in Uvea, Chorioidea, Retina und Nervus opticus zu Läsionen führen [Slauson und Finn 1972, Weber 2000]. In der Regel stellen sich die Augenveränderungen aber als Uveitiden dar, was sich aus der besonderen immunologischen Situation der Uvea ergibt [Schmidt 1998].

### **2.2.3 Veränderungen in der Leber bei FIP**

Die Leber ist das am häufigsten von FIP-Veränderungen betroffene parenchymatöse Organ der Bauchhöhle [Wolfe und Griesemer 1966]. Es können eine Perihepatitis mit Fibrinablagerungen und eingestreuten Entzündungszellen, Granulome auf der Oberfläche und im Parenchym sowie Perivaskulitiden gefunden werden. Dabei handelt es sich vor allem um pyogranulomatös-fibrinös-nekrotisierende Periphlebitiden und Phlebitiden [Hayashi et al. 1977, Kipar 2002]. Sie gehen teils mit Thrombenbildung, Akkumulation von Entzündungszellen im Gefäßlumen und vollständigem Gefäßverschluss einher. Sie können im Bereich der Portalfelder besonders deutlich beobachtet werden [Kipar 2002]. Dagegen ist die Zentralvene nicht so häufig betroffen, was möglicherweise auf den Blutfluss und die damit verbundene Verbreitung der Infektion zurückzuführen ist. Kipar [2002] stellte heraus, dass von den Phlebitiden vor allem kleine und mittlere Venen betroffen sind. Den Vaskulitiden wurde in früheren Studien eine Typ-III-Hypersensivität zu Grunde gelegt. Die Entstehung der Vaskulitis scheint von FCoV-infizierten Monozyten auszugehen [Kipar 2002]. Jedoch entspricht die Morphologie der FIP-Vaskulitiden nicht dem Bild der Immunkomplex-Vaskulitis, das am Beispiel der Aleuten-Krankheit der Nerze definiert wurde [Porter et al. 1973]. Bei letzterer finden sich eine Beteiligung von Arterien mit zirkulärer Nekrose der Media und eine deutliche Infiltration mit neutrophilen Granulozyten. Im Gegensatz dazu sind bei der FIP oft herdförmige anstatt zirkuläre Veränderungen zu beobachten und es fehlt durchweg das nach 48 Stunden einsetzende unspezifische lymphozytäre „Cuffing“ [Sams et al. 1976, Jorizzo 1993]. Kipar [2002] folgert daraus, dass es sich bei den FIP-Vaskulitiden ursächlich nicht um eine Typ-III-Überempfindlichkeit handelt.

Die Granulome bestehen im Anfangsstadium hauptsächlich aus Makrophagen, die sich im weiteren Verlauf mit Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten vermischen. Zentral kann das Granulom eine Nekrose entwickeln. In diesen nekrotischen Bereichen kann zellfrei FCoV-Antigen nachgewiesen werden [Kipar 2002]. Das Verteilungsmuster in der Leber reicht von Ansammlungen von Entzündungszellen und Fibrin auf der Leberkapsel (Perihepatitis) über vermehrte perivaskuläre Infiltrate bis zu diffusen Granulomen im Parenchym. Dabei können

die Veränderungen von Ansammlungen weniger (unter 10) Zellen bis zu mehreren Zentimetern im Durchmesser reichen. In den Makrophagen der Granulome ist regelmäßig FCoV-Antigen nachweisbar [Kipar 2002].

Bei einigen Tieren ist ein Ikterus auffällig. Es ist jedoch noch nicht geklärt, ob es sich um einen hepatischen oder posthepatischen Ikterus handelt. Denkbar ist sowohl die Unfähigkeit der Leber zur Glukoronidierung von Bilirubin bei fortschreitender Leberschädigung als auch die Verlegung der Gallenkanälchen durch Granulombildung in den Portalfeldern.

Als Produktionsstätte vieler Proteine, darunter der Komplementfaktoren, fällt der Leber eine besondere Rolle bei der Immunabwehr zu. Die Leber ist maßgeblich am Intermediärstoffwechsel des Körpers beteiligt. Sie ist verantwortlich für die Metabolisierung von Fetten, Aminosäuren und Kohlenhydraten. Die Leber produziert Albumin, die Gerinnungsfaktoren 1, 2, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, die Komplementfaktoren, Plasminogen und Fibrinogen. Die Leber stellt Glykogen her und speichert es. Sie bildet Glucose aus Nichtkohlenhydraten, sie baut Lipoproteine ab, sie synthetisiert Ketonkörper bei der beta-Oxidation von Fettsäuren. Eine wichtige Aufgabe der Leber ist die Freisetzung von akute-Phase-Proteinen (aPP), die innerhalb von 6-48 Stunden nach einem lokalen Entzündungsreiz vermehrt auftreten. Dieser Vorgang wird stimuliert durch IL-1 und IL-6. Die Leber synthetisiert Kininogen, eine Vorstufe von Bradykinin und Kallidin, Proteinen, die durch Vasodilatation, Erhöhung der Kapillarpermeabilität und Förderung der Leukozytenmigration wichtig für die Entzündungsreaktion sind [Tizard 2008]. Die Leber ist somit wichtig für die Immunabwehr. Vor allem das Immunsystem reagiert empfindlich auf Störungen der Leberfunktion. Beachtet man diese Umstände, ist leicht verständlich, dass gerade bei einer immunvermittelten Krankheit wie der FIP, die aus dem Darm aufsteigt, eine Schädigung der Leber erhebliche Folgen haben muss.

### **2.2.4 Pathogenese der FIP**

Die Pathogenese der FIP ist sehr komplex und gibt bis heute Anlass zur Forschung. Die wahrscheinlich wichtigsten beteiligten Zellen sind wandernde Gewebsmakrophagen und Monozyten sowie ihre sessilen Verwandten. Zellvermittelte Immunabwehr ist wirksamer in der Abwehr von FCoV als humorale Faktoren. Seit längerem ist das für FIP typische „antibody-dependant enhancement“ bekannt [Weiss und Scott 1981], das unter experimentellen Bedingungen beobachtet wurde. Hier wurden mit Antikörpern opsonierte Viren leichter von Makrophagen aufgenommen als zirkulierende nicht opsonierte Viren. Die infizierten Makrophagen können die aufgenommenen Viren jedoch nicht abtöten, sondern werden selbst zu Wirtszellen. Das

Antigen wird somit nicht den T-Zellen präsentiert, sondern mittels der mononukleären Phagozyten (MP) über die Blutbahn im Körper verteilt. Infizierte Monozyten sind außerdem beteiligt an der Entstehung der Vaskulitiden [Kipar et al. 2002, 2005a, b].

Bis heute ist unklar, unter welchen Umständen es von einer FECV-Infektion zur FIP kommen kann. Es ist noch nicht gelungen, einen definitiven morphologischen, genetischen oder antigenetischen Unterschied zwischen den Viren herauszustellen. Früher wurde angenommen, dass der entscheidende Unterschied zwischen FECV und FIPV darin besteht, Makrophagen zu infizieren und in ihnen zu überleben. Dadurch kann das Virus die Blut-Schleimhaut-Barriere überwinden [Pedersen 1976, 1983, 1987]. Diese Vorstellung ist jedoch überholt, da nachgewiesen wurde, dass sich das Genom von FCoV auch im Serum gesunder Katzen finden lässt. Unterschiedlich ist jedoch, dass sich FIPV in peripheren Makrophagen wesentlich effektiver vermehren kann als FECV, wodurch ein Unterschied in der Quantität der Virusbelastung entsteht [Kipar et al. 2005b], und dass FECV-Infektionen immer selbstlimitierend verlaufen [Dewerchin et al. 2005].

Mittlerweile wird die Entstehung der FIP durch Immunkomplexablagerungen (siehe Kapitel 2.2.3) kontrovers diskutiert. So kamen mehrere Autoren zu dem Schluss, dass es sich eher um eine Fehlregulation der Zytokinausschüttung handelt, die zu einer übermäßigen Aktivierung von Makrophagen sowie deren Anheftung am Endothel und nachfolgender Auswanderung führt [Dean et al. 2003, Gunn-Moore et al. 1998a, b, Kipar 2002, Kipar et al. 2006, Kiss et al. 2004]. Bereits 1987 wurde eine IL-1-Ausschüttung durch Peritonealexsudatzellen bei Katzen mit FIP festgestellt und auf eine direkte Stimulation durch die Virusinfektion zurückgeführt [Goitsuka et al. 1987].

Im Jahr 1990 folgte dann der Nachweis einer erhöhten IL-6 Aktivität bei FIP, die ebenfalls auf einer direkten Stimulation durch die Infektion beruhen soll [Goitsuka et al. 1990].

Weiterhin wurde eine Aufregulation von TNF [Kipar 2002, Kipar et al. 2006], eine vermehrte Expression von IL-10 [Dean et al. 2003] sowie eine verminderte Expression von IL-4 und IL-12 festgestellt [Gunn-Moore et al. 1998a, b, Kipar et al. 2006].

Während die Aufregulation der genannten Zytokine allgemein zu einer Aktivierung von Entzündungszellen führt, somit entzündliche Prozesse auslöst, fördert und aufrechterhält und dadurch zu den typischen FIP-Läsionen (Vaskulitiden, Aszites, Granulome) führen kann [Kipar 2002], kommt es durch die verminderte Expression von IL-4 und IL-12, welche regulatorisch wirken und die Zytokinproduktion hemmen, bei gleichzeitiger Aufregulation von IL-6, das stimulierend auf die Zytokinproduktion wirkt, zu einer Dysregulation der Zytokinproduktion und daraus resultierend zu einem *circulus vitiosus* der entzündlichen Prozesse [Dean et al. 2003]. In diesem Zusammenhang bleibt zu klären, inwieweit die Zytokinausschüttung

insgesamt durch fehlende Regulationsmechanismen beeinflusst ist und ob an einer Stelle regulierend eingewirkt werden kann.

Eine erste Dokumentation für das Phänomen, dass seropositive Katzen schneller und stärker an FIP erkranken als seronegative, gab es bereits 1980 [Pedersen und Boyle 1980]. Dies gab einen Hinweis auf die Beteiligung des Immunsystems an der Pathogenese der FIP. Zwischen dem Beginn der klinischen Erkrankung und dem Auftreten von Serumantikörpern besteht eine Korrelation [Pedersen und Boyle 1980]. Weiss und Scott demonstrierten das frühere Einsetzen von Virämie, klinischen Symptomen, Thrombozytopenie, Lymphopenie sowie das Auftreten viraler Antigene und nekrotisierender Veränderungen in den betroffenen Organen bei seropositiven Katzen im Vergleich zu seronegativen Tieren [Weiss und Scott 1981a, b]. Bemerkenswert ist die klinisch und histologisch feststellbare Lymphopenie [Rohrer et al. 1993, Euler 2005]. In der Studie von Euler [2005] wurde eine mittel- bis hochgradige Depletion der B- und T-Lymphozyten in Lymphknoten festgestellt. Damit ist eine adäquate zelluläre Immunantwort nicht mehr möglich.

Wie Hasegawa und Hasegawa [1991] demonstrierten, sind Zellen auf den serösen Oberflächen von Katzen mit FIP in der Lage, IL-1 $\beta$  zu synthetisieren. Es wird vermutet, dass IL-1 $\beta$  über eine mögliche Endothelzellaktivierung, seine chemotaktische Wirkung und die Freisetzung anderer Zytokine eine Rolle bei der Entstehung der entzündlichen Prozesse spielt [Hasegawa und Hasegawa 1991].

## 2.3 Zytokine

### 2.3.1 Überblick

Zytokine spielen eine zentrale Rolle in der Regulation der Zelldifferenzierung, Zellproliferation und Zell-zu-Zell-Kommunikation [Balkwill und Burke 1989]. Unterschiede in ihrer Expression sind unter anderem verbunden mit dem Krankheitsverlauf von immunvermittelten und entzündlichen Störungen [Mosmann und Sad 1996].

Die Zytokine sind eine uneinheitliche Gruppe von Proteinen, die trotzdem eine Reihe von Eigenschaften teilen: Sie werden während der Aktivierungs- und Effektorphase der unspezifischen und spezifischen Immunantwort produziert und sind von essentieller Bedeutung für deren Regulation [Dinarello 1996]. Sie fungieren oft nur autokrin und parakrin als regulatorische Botenstoffe. Im Gegensatz zu klassischen Hormonen überwinden sie meist keine langen Strecken im Körper, sondern wirken zumindest auch in ihrer direkten Umgebung.

Dennoch hat die Ausschüttung von Zytokinen auch systemische Folgen. Darunter fallen die Ausschüttung von akute-Phase-Proteinen (aPP) und das Auftreten von Fieber [Dinarello 1987, Endres et al. 1987, Loftis et al. 2008] (siehe auch dieses Kapitel im Folgenden). Zytokine sind Peptide mit einem Molekulargewicht von bis zu 30 kD, einige bilden Oligomere. Sie werden unterteilt in die Gruppen Interleukine, Wachstumsfaktoren, Chemokine und Interferone.

Zytokine haben häufig multiple Wirkungen auf verschiedene Zellen, während sich die biologischen Aktivitäten der verschiedenen Zytokine bei ein und derselben Zelle oft überschneiden. Sie beeinflussen über positives und negatives Feedback gegenseitig ihre Synthese und Aktivität oder die Expression des Rezeptors eines anderen Zytokins. Die biologische „Idee“ dahinter ist die Möglichkeit, dass ein Zytokin den Verlust oder die Defizienz eines anderen ausgleichen kann [Nicola 1997].

Trotz ihrer hohen Diversität wurden verschiedentlich Anstrengungen unternommen, die Zytokine in Klassen einzuordnen. Zur Zeit wird eine Einteilung nach 3 Prinzipien vorgenommen: eine Einteilung nach Rezeptorarten, nach dreidimensionaler morphologischer Struktur oder nach biologischer Aktivität [Nicola 1997]. Auch wird der Grad der Übereinstimmung der Aminosäuresequenz berücksichtigt, z.B. bei den Interferonen. Andere werden anhand ihrer Tertiärstruktur und damit ihrer räumlichen Organisation zueinander gruppiert, z.B. IL-2 und IL-4 [Dinarello 1996].

Zytokine sind sehr stabile Proteine. Sie sind mit protektiven Kohlenhydraten sowie Disulfidbrücken versehen, um eine bessere Löslichkeit und Proteaseresistenz zu erreichen. Um die Wirkung der Zytokine zu beenden und um unkontrollierte Effekte der Zytokine zu vermeiden, können diese von ihren Zielzellen via Endozytose aufgenommen werden [Nicola 1997].

Alle Zytokine, die im Extrazellulärraum gefunden werden, interagieren mit spezifischen Zielzellen, um Informationen bezüglich des Status des Organismus zu kommunizieren und als Resultat daraus eine angemessene biologische Antwort im Zielgewebe zu bewirken. Nach neueren Erkenntnissen ist keine scharfe Abgrenzung zwischen Hormonen und Zytokinen mehr möglich. Im Unterschied zu Hormonen, die ebenfalls von bestimmten Zellen ausgeschüttet werden, um an anderen speziellen Zielgeweben, die die entsprechenden Rezeptoren aufweisen, zu wirken, werden Zytokine selten im Kreislauf gefunden, sondern von Zellen exprimiert, die an vielen Stellen im Körper vorkommen, vor allem, um dort lokal zu wirken. Sie wirken entweder auf die exprimierende Zelle selbst (autokrin) oder auf in der Nähe liegende Zellen (parakrin). Hierdurch sollen die Effekte der Zytokine an anderen Stellen im Körper vermieden

werden [Nicola 1997].

Zytokine haben nicht wie Hormone eine bestimmte Wirkung auf eine Zielzelle, sondern sie haben viele überlappende Wirkungen [Dinarello 1997]:

- Redundanz: mehrere Zytokine können die gleiche Wirkung auf eine Zellart haben wobei hierfür keine strukturelle Ähnlichkeit notwendig ist
- Pleiotropie: ein Zytokin wirkt auf mehrere Arten von Zielzellen
- Kaskadenwirkung: ein Zytokin kann die Wirkung eines anderen verstärken oder abschwächen
- Rezeptormodulation: ein Zytokin kann die Rezeptorexpression für ein anderes Zytokin verstärken oder abschwächen

Die stimulierte Expression von Zytokinen ist oft gegenüber der konstitutiven extrem erhöht. Die Produktion wird durch verschiedene Stimuli auf der Ebene der Transkription oder Translation reguliert. Die vermehrte Produktion von Zytokinen ist vorübergehend und kurzlebig, auch die örtliche Verbreitung ist gering, woraus eine auto- und parakrine Wirkweise gefolgert wird. Die Zytokinproduktion ist ein kurzer, selbstlimitierender Prozess. Ihre mRNA ist sehr instabil und fertige Zytokine werden nicht gespeichert, sondern schnell von der Zelle sezerniert, was zu einem „cytokine burst“ führt [Abbas et al. 1997].

Die meisten Aktionen von Zytokinen sind auf ein verändertes Muster der Genexpression der Zielzelle zurückzuführen. Es kann beobachtet werden, dass Zytokine zu einer Zunahme oder Abnahme der Zellproliferation oder Änderung der Zelldifferenzierung führen. Dabei haben z.B. Interleukine mitogene und differenzierende Wirkungen, vor allem auf Lymphozyten und Makrophagen [Dinarello 1991].

Erkennt eine Zelle einen Mikroorganismus, z.B. via TLR-Membranrezeptor, so werden Zytokine ausgeschüttet [Endres et al. 1987, Schindler 1990b]. Den Zytokinen fällt die wichtige Aufgabe zu, die Erkennung des eingedrungenen fremden Organismus an andere Zellen zu kommunizieren und damit Abwehrmaßnahmen auszulösen. Wird z.B. ein Virus auf Grund einer doppelsträngigen RNA erkannt, so bindet eine intrazelluläre Proteinkinase daran und sorgt für die Sekretion von  $IFN\alpha$  und  $IFN\beta$ , oder eine Natürliche Killerzelle (NK-Zelle) erkennt Fremdpartikel anhand des Fehlens eines MHC I-Rezeptors und schüttet daraufhin  $IFN\gamma$  und TNF aus. Beim Eindringen eines Bakteriums erkennen mononukleäre Phagozyten anhand ihres Lipidrezeptors (CD14), dass es sich um Fremdlipide handelt und schütten TNF,

IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-15 und Chemokine aus und sorgen so für die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten und weiteren mononukleären Phagozyten [Konsman et al. 2002].

In ihrer Wirkweise verwenden Zytokine ähnliche Rezeptortypen oder stoßen nach Rezeptorbesetzung intrazellulär ähnliche molekulare und biochemische Prozesse an. Auch die Rezeptoren werden anhand struktureller Gemeinsamkeiten in Familien unterteilt. Die größte Gruppe bilden die Typ I-Zytokin-Rezeptoren, an die z.B. IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, GM-CSF, G-CSF und die Hormone Erythropoetin, Prolaktin und STH binden [Bazan 1989, Kishimoto et al. 1994, Taga und Kishimoto 1995]. Es handelt sich um Heterodimere oder Heterotrimere [Heim 1996]. Oft werden die Rezeptoren nur nach Stimulation, wie z.B. auto- und parakrine Wirkung des Zytokins auf die Zielzelle, exprimiert.

Zur Familie der Typ II-Zytokin-Rezeptoren gehören die Interferonrezeptoren, die strukturell mit den Typ I-Rezeptoren verwandt sind [Bazan 1990]. Des Weiteren wird in die Familien der TNF-Rezeptoren und die der IL-1-Rezeptoren (siehe Kapitel 2.3.2), die der TGF $\beta$ -Rezeptoren [Ventura et al. 1994] und die der Chemokin-Rezeptoren unterteilt.

Die Art der Informationsübermittlung durch die Zytokinrezeptoren wird durch verschiedene Signalübertragungsmuster vermittelt. Dabei haben verschiedene Rezeptoren ihre eigene Signalkaskade. Ein Wirkprinzip wurde erstmals 1993 verstanden mit der Entdeckung der Jak-Tyrosin-Kinase (Janus-Kinase) und dem STAT(signal transducer and activator of transcription)-Protein [Pellegrini und Schindler 1993]. Hierbei handelt es sich um eine sehr schnelle und effektive Art der Informationsübertragung in der Zelle, da Komponenten des Rezeptors bereits in unstimulierten Zellen vorhanden sind. Dieser Mechanismus wird z. B. von IFN $\alpha/\beta$  und IFN $\gamma$  verwendet. Intrazelluläre Rezeptordomänen binden an Jak-Tyrosin-Kinase, welche durch die Besetzung des Rezeptors mit seinem Liganden aktiviert wird. Daraus folgt die Phosphorylierung von Tyrosin und die Aktivierung der STAT-Proteine. Diese wandern durch die Zelle zum Zellkern und binden an Promoterregionen für Interferon-codierende Gene und aktivieren so deren Transkription. Andere Rezeptoren (z. B. IL-2-Rezeptor) verwenden die Ras-abhängige MAP-Kinase [Taniguchi et al. 1995] oder NF $\kappa$ B.

Die Affinität der Zytokine zu ihren Rezeptoren ist sehr hoch. Die Dissoziationskonstante ( $K_d$ ) wird mit  $10^{-10}$  bis  $10^{-12}$  M angegeben und zeigt, dass diese Bindungsaffinität deutlich stärker ist als bei Antigen-Antikörperbindungen ( $K_d = 10^{-7}$  bis  $10^{-10}$  M). Daher müssen nur kleine Mengen Zytokin produziert werden, um eine biologische Antwort zu erreichen [Nicola 1997].

Die hauptsächliche Bildung der Zytokine liegt bei den Leukozyten, da sie wichtige Rollen in der Immunantwort und dem Entzündungsablauf übernehmen. Für IL-1 $\beta$  wird dies im

Folgenden beschrieben (siehe Kapitel 2.3.2). Als Zytokin-produzierende Zellen kennt man Makrophagen, Monozyten und sessile mononukleäre Phagozyten, Lymphozyten, Granulozyten, Fibroblasten, glatte Muskulatur, B-Zellen des Pankreas und Hepatozyten.

### 2.3.2 Interleukin-1 $\beta$

Interleukin-1 (IL-1) spielt eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr durch Erhöhung der Körpertemperatur, der Induktion der Synthese verschiedener Lymphokine und der Produktion von akute-Phase Proteinen (aPP) durch die Leber. Es wirkt als chemotaktischer Stoff für Lymphozyten [Dinarello et al. 1987].

Zusammen mit IL-1 $\alpha$  und IL-1ra (IL-1-Rezeptor-Antagonist) gehört IL-1 $\beta$  zur Gruppe der Interleukin-1-Zytokine. In der Wirkung sind IL-1 $\alpha$  sowie seine Vorstufe und IL-1 $\beta$  vollständige Agonisten, wogegen IL-1ra als Antagonist wirkt. Ebenso spielen die Rezeptoren, an die IL-1 bindet, eine entscheidende Rolle. Es handelt sich um Typ II-Zytokin-Rezeptoren (siehe Kapitel 2.3.1), die weiter unterteilt werden. Der membranständige Typ I-IL-1-Rezeptor wirkt über Signaltransduktion, bei Bindung an den Typ II-IL-1-Rezeptor ist keine Signaltransduktion bekannt. Der Effekt ist entsprechend wiederum antagonistisch. Des Weiteren kann keine Weiterleitung eines Signals erfolgen, wenn der Typ I-IL-1-Rezeptor nicht membranständig ist, sondern in Lösung vorliegt. Er wirkt dann selbst als kompetitiver Antagonist. Wichtiger Bestandteil für die Signaltransduktion ist die intrazelluläre Domäne des Typ I-IL-1-Rezeptors, deren Wirkung in der Steigerung der MAP-Kinase-Aktivität und der NF $\kappa$ B-Bindung an DNA liegt, aber teilweise noch immer unklar ist [Nicola 1997].

Die Hauptquelle für IL-1 bilden aktivierte Gewebsmakrophagen, daneben wird es aber auch von einer Reihe anderer, zum Teil verwandter Zellen wie Monozyten, Histozyten, Gliazellen, Kupfferzellen, T- und B-Lymphozyten, Granulozyten, B-Zellen des Pankreas, Fibroblasten und glatten Muskelzellen ausgeschüttet.

Stimulierende Faktoren für die IL-1-Bildung sind beinahe alle Bakterien und ihre Abbauprodukte (LPS), Komplementkomponente C5a [Schindler et al. 1990b], Hypoxie [Ghezzi et al. 1991] sowie Koagulation des Blutes [Mileno et al. 1995]. Interessanterweise wird hierdurch zwar die Expression von IL-1 $\beta$ -mRNA gesteigert, diese wird jedoch nicht im gleichen Maße in Protein translatiert. Diese Diskrepanz zwischen Transkription und Translation wurde bisher als charakteristisch für IL-1 $\beta$  und TNF festgestellt [Schindler et al. 1990a]. Diese Information ist wichtig für die Interpretation von Studien, die nur die mRNA-Level von IL-1 $\beta$  getestet haben. Jedoch wurde festgestellt, dass die vermehrt anfallende mRNA, die zunächst nicht

translatiert wurde, durch weitere Stimulierung mit LPS oder IL-1 $\beta$  selbst umgehend translatiert und nicht abgebaut wurde [Schindler et al. 1990a, b].

Bemerkenswert ist das geringe Aufkommen von membranständigen Rezeptoren und die geringe Konzentration von IL-1 $\beta$ , die nötig sind für eine biologische Antwort nach Signalübertragung [Orencole und Dinarello 1989]. Da der Typ I-IL-1-Rezeptor nach Ligandenbindung phosphoryliert ist [Gallis et al. 1989], folgt der Signalweiterleitung wahrscheinlich eine mehrfache Phosphorylierung oder Dephosphorylierung durch Kinasen, woraufhin Transkription und Translation aktiviert werden.

IL-1ra wirkt antagonistisch zu IL-1 $\beta$ . Möglicherweise ist auch dies ein Mechanismus, der eine eventuelle übermäßige Wirkung von IL-1 $\beta$  verhindern soll („Feinabstimmung“). IL-1ra bindet an den Typ I-IL-1-Rezeptor und verhindert eine Signaltransduktion durch kompetitive Hemmung. Dies ist der einzige bekannte natürliche Antagonist, der spezifisch für ein Zytokin ist [Nicola 1997].

Der Sekretionsmechanismus von IL-1 $\beta$  ist noch nicht genau bekannt. Bisher weiß man, dass IL-1 $\beta$  auf Grund von Spaltung durch das Interleukin-converting-enzyme (ICE) aus seiner Vorstufe „proIL-1 $\beta$ “ hervorgeht [Nicola 1997]. proIL-1 $\beta$  ist ein um 116 Aminosäuren längeres Protein als IL-1 $\beta$  [March et al. 1985] (IL-1 $\beta$  hat eine Länge von 267 Aminosäuren).

Nach der Synthese bleibt die IL-1 $\beta$ -Vorstufe im Zytosol, bis sie zwischen den Aminosäuren 116-117 durch das ICE gespalten wird und damit in ihre aktive Form überführt wird. Jedoch wurde auch proIL1 $\beta$  extrazellulär gefunden. proIL-1 $\beta$  ist biologisch kaum aktiv [Jobling et al 1988].

ICE gehört zu den intrazellulären Cystein-Proteasen, genannt Caspasen, und heißt daher auch Caspase-1. Der Name stammt von der gemeinsamen Eigenschaft der Caspasen (C-asp-ase), Substrate nach einem Aspartat-Rest zu spalten. ICE spaltet nicht IL-1 $\alpha$  [Nicola 1997]. Kontrovers diskutiert wird die Rolle des ICE in Bezug auf die Verkürzung der Zell-Lebensdauer, vor allem die malignen Zellen. Die Hemmung von ICE hat in Studien zur Reduktion der Zellproliferation bei akuter myeloischer Leukämie geführt [Stosic-Grujicic et al. 1995].

Als Stimulus für Makrophagen, IL-1 abzugeben, wirken viele Faktoren. Einige davon sind bakterielle Zellwandbestandteile, Zymosan, Leukotriene, aktivierte Komplementfaktoren, TNF, Immunkomplexe, GM-CSF und IL-1 selbst [Dinarello 1987]. Die Produktion von IL-1 wird gesenkt durch Prednisolon, TGF $\beta$  und Retinoinsäure sowie Hemmung des ICE. Beachtet werden muss, dass die Ausschüttung von Zytokinen ein kurzer, selbstlimitierender Prozess

ist und keine Speicherung in Zellen vorkommt. Die Halbwertszeit von IL-1 $\beta$  liegt bei ca. 2-3 Minuten, von IL-2 und IL-6 ebenfalls bei 3 Minuten, TNF ist 10 Minuten lang zu finden, IL-10 2 Stunden und IL-12 30 Stunden [Kipar 2002].

Das Wirkspektrum von IL-1 ist mannigfaltig. Eine lange bekannte Wirkung ist sein Effekt als Pyrogen mit direkter Wirkung auf den Hypothalamus, es wurde daher auch ursprünglich als „endogenes Pyrogen“ betitelt [Nicola 1997]. Bereits 1987 wurde eine IL-1-Ausschüttung durch Peritonealexsudatzellen bei Katzen mit FIP festgestellt und auf eine direkte Stimulation durch die Virusinfektion zurückgeführt [Goitsuka et al. 1987]. Im Jahr 1990 folgte dann der Nachweis einer erhöhten IL-6 Aktivität bei FIP, die ebenfalls auf einer direkten Stimulation durch die Infektion beruhen soll [Goitsuka et al. 1990].

IL-1 wirkt stimulierend auf die Fibroblastenproliferation sowie auf die Sekretion von IL-6, Kollagenase, G-CSF und auf die Synthese von Cyclooxygenasen und damit die Produktion von Prostaglandinen. Auf glatte Muskulatur und Keratinozyten wirkt IL-1 proliferativ und sorgt für eine vermehrte Freisetzung von IL-6 aus Keratinozyten. An Endothelzellen wird die TNF-Sekretion und die Adhäsionsmolekül-Expression gefördert. An Osteoklasten wird die Leistung der Protonenpumpen gesteigert, was zu einer vermehrten Knochenresorption führt. Chondrozyten reagieren auf IL-1 mit Metalloprotease-Sekretion und konsekutiver Chondrodeletion sowie Proteoglykan-Freisetzung. An Hepatozyten steht die Produktion von akute-Phase-Proteinen wie C-reaktives-Protein (CRP) und GM-CSF sowie eine gesteigerte TNF-Produktion im Vordergrund [Frede 1996]. IL-1 wirkt auf die Differenzierung unreifer B-Zellen und ihre IgM-Expression. Ebenso wird die Proliferation reifer B-Zellen sowie die Differenzierung von T-Zellen zu T<sub>H</sub>2-Zellen angeregt. Monozyten und neutrophile Granulozyten sezernieren unter dem Einfluss von IL-1 IL-8 und ebenfalls IL-1. In vitro wurde die Verlängerung der Lebensdauer von neutrophilen Granulozyten gezeigt. Die Inselzellen des Pankreas steigern die Produktion von Insulin, gleichzeitig aber auch ihre eigene Apoptoserate. Außerdem ist IL-1 beteiligt am Entstehen des septischen Schocks, der rheumatoiden Arthritis und der Arteriosklerose des Menschen. TNF und IL-1 steigern die Anzahl von Adhäsionsmolekülen auf Leukozyten und Endothelzellen und fördern so die Auswanderung von Leukozyten aus den Gefäßen und erhöhen den Insulinspiegel [Dinarello 1987]. In den Untersuchungen von Kipar [2002] wurde deutlich, dass IL-1 $\beta$  zusammen mit TNF die Expression von MMP 9 steigern kann, was die Auflösung der vaskulären Basalmembran durch Spaltung von Kollagen IV zur Folge hat und zum Austreten von Ergussflüssigkeit führen kann. Generell erhöhen IL-1 $\beta$  und TNF die Gefäßpermeabilität [Foley et al 2003]. Des Weiteren stimuliert

IL-1 $\beta$  mononukleäre Phagozyten, Chemokine auszuschütten und so weitere Leukozyten zum Entzündungsgeschehen zu rekrutieren.

Mittlerweile wurde ein erhöhtes Vorkommen von IL-1-mRNA im peripheren Blut und in Monozyten bei Katzen mit FCoV-Infektion im Vergleich mit spezifisch pathogen-freien (SPF) Katzen beschrieben [Gelain 2006]. Außerdem induziert IL-1 $\beta$  die Bildung von TNF in Hepatozyten [Frede 1996]. In diesem Zusammenhang ist interessant, ob auch Hepatozyten bei FIP IL-1 $\beta$  und/oder TNF produzieren, oder ob Makrophagen in der Leber durch IL-1 $\beta$ -Ausschüttung eine parakrine Wirkung auf die Hepatozyten haben. Die Hepatozyten werden durch IL-1 $\beta$  stimuliert, aPP wie SAA auszuschütten.

In vielerlei Hinsicht sind die Wirkungen von IL-1 $\beta$  und TNF ähnlich, jedoch gibt es auch einige Unterschiede: IL-1 $\beta$  induziert keine Apoptose, erhöht nicht die MHC-Expression und es potenziert die Effekte von CSFs auf das Knochenmark [Broudy et al. 1987]. Es wurde nachgewiesen, dass IL-1 $\beta$  zusammen mit IL-6 die Differenzierung der B-Lymphozyten steuert. Dabei ist IL-6 der eigentliche stimulierende Faktor, kann jedoch nur in Anwesenheit von IL-1 $\beta$  wirken [Vink et al. 1988].

### 2.3.3 Zytokinbeziehungen

Die Interaktionen von IL-1 $\beta$  mit anderen Zytokinen und Zellen sind mannigfaltig und nur teilweise erforscht. Daher sollen hier nur einige der Interaktionen beschrieben werden, die im Zusammenhang mit FIP bedeutend sind. Da die Untersuchungen der Zytokinverhältnisse bei FIP noch nicht sehr umfangreich sind, wird auch auf humanmedizinische Untersuchungen eingegangen.

Bei FIP wurden erhöhte Profile von IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 und TNF gemessen (bezogen auf den Nachweis von mRNA), wobei IL-1 $\beta$  und IL-18 generell eine hohe Varianz zwischen unterschiedlichen Katzen aufwiesen. Die Werte lagen am höchsten bei Katzen mit generalisierter FIP im Vergleich zu Katzen mit neurologischer FIP [Foley et al. 2003]. Die Autoren definierten hier „neurologische FIP“ als Vorliegen von FIP-spezifischen Läsionen ausschließlich im ZNS. Alle Katzen, die außerdem auch andernorts Läsionen aufwiesen, wurden der Gruppe „generalisierte FIP“ zugeordnet.

TNF ist ein Zytokin, das vor allem bei Infektionen mit gram-negativen Bakterien ausgeschüttet wird. Es moduliert die Effekte des LPS und verstärkt so die Auswirkungen der Infektion. Dabei kann es zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) und zum septischen

Schock kommen. TNF wird produziert von mononukleären Phagozyten, T-Lymphozyten, NK-Zellen, Mastzellen und Hepatozyten [Abbas et al. 1997, Frede 1996]. Die Anwesenheit von  $\text{IFN}\gamma$  unterstützt die TNF-Produktion. Die Affinität zum TNF-Rezeptor ist relativ gering ( $K_d = 5 \times 10^{-10}$  M), daher sind verhältnismäßig große Mengen von TNF nötig, um alle Rezeptoren zu besetzen. TNF-Rezeptoren befinden sich auf fast allen Zellarten. Der intrazelluläre Wirkmechanismus verläuft über die  $\text{NF}\kappa\text{B}$  oder AP1-Kaskade. Werden kleine Mengen TNF produziert, so folgt eine parakrine Wirkung auf Leukozyten und Endothelzellen: die Adhäsionsmoleküle werden vermehrt exprimiert und neutrophile Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten wandern aus den Gefäßen aus. TNF bewirkt dann an den mononukleären Phagozyten die Ausschüttung von Chemokinen und die weitere Rekrutierung von Leukozyten. Es werden die Angiogenese, der Gewebsumbau und das Fibroblastenwachstum gefördert, wenn TNF chronisch ausgeschüttet wird. TNF induziert die Apoptose mehrerer Zellen, darunter Tumorzellen. Wenn TNF in sehr großen Mengen vorliegt und in die Blutbahn gelangt, wirkt es als „endogenes Pyrogen“, ähnlich wie  $\text{IL-1}\beta$ . Es stimuliert die Sekretion von  $\text{IL-6}$  und dessen Ausschüttung in die Blutbahn. In der Leber werden Hepatozyten zur Produktion von akute-Phase-Proteinen (aPP) stimuliert, darunter bei der Katze besonders Serum-Amyloid A (SAA). Dies ist eine Gemeinsamkeit mit  $\text{IL-1}\beta$ . TNF aktiviert das Gerinnungssystem und führt zu vermehrter Thrombenbildung und zur Aggregation von neutrophilen Granulozyten. Im Knochenmark hemmt es die Stammzeldifferenzierung. Es fördert die Bildung von NO und reduziert so die Myokardkontraktilität und die Gewebepfusion sowie den Blutdruck. Der Glukosebedarf der Muskulatur steigt unter TNF-Wirkung so stark, dass die Leber den Blutglukosespiegel nicht aufrecht erhalten kann, es kommt zur hypoglykämischen Krise [Dinarello 1987]. Tiere, die dauerhaft mit subletalen Dosen TNF behandelt wurden, entwickelten eine Anämie, verloren Gewicht und bauten Fettdepots ab [Tizard 2008].

Laut einer humanmedizinischen Studie fördert die Anwesenheit von  $\text{IL-1}\beta$  die Expression von TNF in der Leber [Frede et al. 1996]. Hierbei wurde TNF von Hepatozyten gebildet (Zellkultur, Linie HepG2). In einer weiteren Studie wurde immunhistochemisch TNF dargestellt, um zu demonstrieren, dass nicht nur mRNA nachweisbar ist, sondern dass die vorhandene mRNA auch translatiert wird (siehe Kapitel 2.3.1). Dabei konnte TNF im Zytoplasma der Hepatozyten nachgewiesen werden. Die Autoren gehen davon aus, dass TNF aus Hepatozyten nicht in die Zirkulation abgegeben wird und daher auto- oder parakrin wirkt. TNF konnte nicht in Kupfferzellen nachgewiesen werden [González-Amaro et al. 1994].

Seit längerem ist bekannt, dass  $\text{IL-1}\beta$  im ganzen Körper Immunantworten koordiniert, Infor-

mationen zum ZNS trägt [Dunn 1993] und damit die Entstehung der Allgemeinsymptome Fieber und Anorexie durch Aktivierung des Hypothalamus fördert [Gaykema et al. 1995]. IL-1 $\beta$  vermittelt Informationen voraussichtlich nicht nur hormonartig, sondern auch über den N. vagus. Zumindest wirken Injektionen von IL-1 $\beta$  stimulierend auf hepatische [Nijima 1996] und andere viszerale vagale Nervenfasern [Schwartz 2002]. Auch wurde mRNA für IL-1-Rezeptoren in Nervenfasern sensorischer Vagusfasern nachgewiesen [Ek et al. 1998]. Auf Grund dieser Erkenntnisse wird postuliert, dass der N. vagus eine wichtige Route ist, auf der IL-1 $\beta$  Wirkungen zum ZNS vermitteln kann und damit Allgemeinsymptome wie Anorexie, Abgeschlagenheit und Fieber auslösen kann [Watkins et al. 1995, Hansen und Krüger 1997, Gordon 2000]. Hierbei muss beachtet werden, dass IL-1ra in ausreichender Menge unter experimentellen Bedingungen die Effekte von IL-1 $\beta$  vollständig antagonisieren konnte [Gaige et al. 2004].

IL-10 wird ebenfalls von mononukleären Phagozyten und Lymphozyten produziert und wirkt als regulatorisches Zytokin hemmend auf TNF, IL-1 $\beta$ , IL-12 und verschiedene Chemokine [Balwill und Burke 1989].

Die Bildung von IL-6 wird durch IL-1 $\beta$  und TNF stimuliert [Sironi et al. 1989]. IL-6 wird von mononukleären Phagozyten, Endothelzellen und Fibroblasten synthetisiert und wirkt auf B-Lymphozyten, Knochenmarkstammzellen und Hepatozyten. Auf B-Lymphozyten wirkt es als Wachstums- und Differenzierungsfaktor. Hepatozyten werden durch IL-6 angeregt, Fibrinogen, Hepcidin und Haptoglobin zu produzieren, die beide zu den aPP gehören. Hepcidin ist ein cysteinreiches Protein, das in der Leber gebildet wird und gilt als Regulator des Eisenstoffwechsels. Hepcidin steuert die enterale Eisenresorption, die Eisenspeicherung in der Leber und die Wiederaufbereitung von Eisen durch Makrophagen [Nemeth und Ganz 2006]. Haptoglobin und Hepcidin binden Eisenmoleküle und machen diese damit unerreichbar für Mikroorganismen. Hepcidin trägt durch die genannten Wirkungen zur Bildung einer Eisenmangel-Anämie vornehmlich bei Entzündungen bei [Nemeth et al. 2004, Roy und Andrews 2005]. Die Entstehung des Fiebers wird durch eine Kombination von IL-1 $\beta$ , TNF und IL-6 beeinflusst. Dabei wird die Produktion von Prostaglandin E<sub>2</sub> erhöht und so im Hypothalamus der Temperatur-Sollwert erhöht. Es folgt eine periphere Vasokonstriktion und vermehrtes Zittern, bis die Temperatur den neuen Sollwert erreicht hat.

In einer weiteren Studie am Menschen wurde beobachtet, dass die Level von IL-1 $\beta$ , IL-1ra und TNF in den Exsudaten von Peritonitis-Patienten, die mittels Peritoneal-Dialyse behandelt worden waren, erhöht waren. In den meisten Fällen lag eine bakterielle Infektion zu Grunde.

Die höchsten Werte im Dialysat wurden einen Tag nach Beginn der Infektion gemessen, TNF war bei 96 % der Patienten erhöht, IL-1 $\beta$  bei 75 % und IL-1ra bei 100 % im Vergleich zu Patienten ohne Infektion. Die Werte im Serum lagen bei allen 3 Zytokinen niedriger, IL-1 $\beta$  war nur bei 8 % der Patienten erhöht. Patienten mit höher virulenten Infektionserregern wiesen höhere Zytokinlevel auf [Brauner et al. 1996].

In einer Studie über ulzerative Colitis beim Menschen wurde festgestellt, dass das Vorkommen von IL-1 $\beta$  und TNF in entzündeten Arrealen erhöht war. Die genannten Zytokine trugen nach Autorenmeinung erheblich zur Unterhaltung und Verschlimmerung der Entzündung bei [Chang und Ouyang 2008]. In diesem Zusammenhang ist es interessant zu beobachten, ob das Vorkommen von IL-1 $\beta$  bei FIP ebenfalls auf morphologische Läsionen beschränkt ist oder ob es diffus vorkommt.

IL-1 $\beta$  induziert die Produktion von IL-2, IL-3, IL-4 und IL-6, einer Reihe von CSF (colony stimulation factors), induziert die Freisetzung von Histamin und von Granula aus neutrophilen Granulozyten [Dinarello 1987]. Unter experimentellen Bedingungen bewirkten IL-1 $\beta$  und TNF zusammen die Ausprägung einer Lungenblutung und eines Schocks in Dosen, in denen die einzelnen Zytokine nicht wirksam waren [Dinarello 1987]. Der Autor folgerte, dass im Falle einer Entzündung eine gleichzeitige Stimulierung beider Zytokine erfolgt und daher für den Patient eine Synergie der beiden Stoffe resultiert.

Die Genexpression der verschiedensten Stoffe wird durch IL-1 $\beta$  gesteigert, darunter die der im letzten Absatz genannten Zytokine sowie Cyclooxygenase (Typ 2), mehrerer Wachstumsfaktoren, Fibrinogen, Adhäsionsmoleküle, Kollagen IV und INOS mit einem daraus resultierenden erhöhten NO-Vorkommen. Eine Übersicht findet sich bei Dinarello [1996].

Die Entfernung apoptotischer Zellen obliegt den Makrophagen. Sie soll ohne Ausbildung einer Entzündung ablaufen, da es sich hierbei primär um einen physiologischen Prozess handelt. Fadok et al. [1998] entdeckten in diesem Zusammenhang, dass die Phagozytose von neutrophilen Granulozyten durch Makrophagen die Bildung von IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, GM-CSF, TNF, Leukotrien C4 und Thromboxan B2 hemmte und im Gegensatz die Produktion von TGF $\beta$ 1, PGE<sub>2</sub> und PAF erhöhte. Außerdem demonstrierten sie, dass die experimentelle Zugabe von TGF $\beta$ 1, PGE<sub>2</sub> und PAF die LPS-stimulierte Produktion proinflammatorischer Zytokine hemmte. Die Autoren folgerten, dass der Erfolg einer Heilung nicht nur vom Abtransport von Zelldetritus und Entzündungsprodukten abhängt, sondern auch von der Unterdrückung von Entzündungsmediatoren.

Ein wichtiger Schlüsselmechanismus im Entzündungsgeschehen ist die Produktion von aPP durch die Leber. Im Tierversuch konnte durch Applikation von rekombinantem IL-1 $\beta$  in der Leber von Ratten und Mäusen die Produktion von aPP stimuliert werden. Die Autoren konnten höhere Spiegel von  $\alpha$ 1-saurem Glykoprotein und anderen aPP sowie erniedrigte Konzentrationen von Albumin („negatives aPP“) feststellen [Gauldie et al. 1987].

In Untersuchungen von Gelain et al. [2006] wurde mittels RT-PCR das Vorkommen von mRNA von IL-1 $\beta$  und IFN $\gamma$  gemessen. Dabei fielen erhöhte Werte bei FCoV-infizierten Katzen nach dem Auftreten eines FIP-Falles im Bestand auf. Da vor allem T-Lymphozyten IFN $\gamma$  produzieren, wurden die erhöhten IFN $\gamma$ -Werte zurückgeführt auf das gesteigerte Vorkommen von CD8-positiven Lymphozyten bei FCoV-positiven Katzen, die aber keine FIP entwickelt hatten. Bei Katzen mit FIP, die eine Lymphozytendepletion aufwiesen, waren die Spiegel von IFN $\gamma$  erniedrigt [Kiss et al. 2004]. Gelain et al. [2006] schlossen auch, dass die erhöhten Konzentrationen von IFN $\gamma$  und IL-1 $\beta$  die FCoV-positiven Katzen vor der Entwicklung einer FIP schützten [vgl. auch Kiss et al. 2004]. Die Autoren nahmen auf Grund ihrer Ergebnisse an, dass gesteigerte Zytokinspiegel, neben IFN $\gamma$  auch solche von IL-12, IL-6 und IL-1 $\beta$ , vor FIP schützen könnten und sich durch ihre Messung auch empfängliche Katzen identifizieren lassen müssten.

Die Bedeutung der Zytokine nicht nur für die Abwehr, sondern auch für die Entwicklung von Allgemeinsymptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Anorexie und Gewichtsverlust werden schon lange diskutiert [Dinarello 1987, Dinarello et al. 1987] und bestätigt [Loftis 2008]. Daher erscheint auch uns der Ansatz, dass proinflammatorische Zytokine bei FIP eine wichtige Rolle spielen, richtig und weiterhin erforschenswert.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Untersuchungsmaterial**

Die Untersuchungen wurden an den Lebern von 82 Katzen durchgeführt (siehe Anhang, Tabelle 9.1), die pathologisch-anatomisch und pathologisch-histologische Veränderungen im Sinne der Felinen Infektiösen Peritonitis (FIP) aufwiesen, und bei denen immunhistologisch das Vorkommen von FCoV-Antigen nachgewiesen wurde. Die Tiere entstammten dem Sektionsgut des Instituts für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen und wurden von Kliniken, Tierarztpraxen oder Besitzern zur Routinesektion eingeschickt. Als Kontrollkatzen dienten 91 Katzen mit anderen Erkrankungen als FIP (s. Anhang, Tabelle 9.2), die ebenfalls aus dem routinemäßigen Sektionsmaterial der Justus-Liebig-Universität Gießen stammten.

Die Rasse-, Geschlechts- und Altersverteilung sowie die erhobenen Befunde der Routine-Diagnostik der FIP- und Kontrollkatzen finden sich im Anhang in den oben genannten Tabellen 9.1 und 9.2.

### **3.2 Bearbeitung der Proben für die histologische und immunhistologische Untersuchung**

#### **3.2.1 Fixierung der Gewebe**

Die Lebern wurden in neutralisiertem, nicht gepuffertem, 10 %igem Formalin für 18-24 Stunden bei Raumtemperatur fixiert. Anschließend erfolgte routinemäßig die Einbettung in Paraffin (Schmelzpunkt 56-58°C; Vogel GmbH & Co KG, Gießen).

## 3.2.2 Histopathologische Präparation

Von den in Paraffin eingebetteten Geweben wurden Schnitte hergestellt, auf SuperFrost® Plus-Objektträger (041300, Menzel Gläser, Braunschweig) aufgezogen und bei Raumtemperatur über Nacht getrocknet. Die aufgezogenen Schnitte wurden am nächsten Tag weiterverarbeitet.

## 3.3 Immunhistologie

### 3.3.1 Seren und Antiseren

#### Ziegenserum

Das Serum von gesunden Ziegen wurde zugekauft von Sigma-Aldrich (Ziegennormalserum). Um die IgG-Fraktion aus dem Serum zu isolieren, wurde das native Ziegenserum entsprechend dem Protokoll des Herstellers durch eine Protein-G-Säule (HiTrap Protein G, GE Healthcare/Amersham Biosciences, 17-0404-03) gefiltert, die IgG-freie Fraktion verworfen und das Eluat in 1 M Tris-HCl-Puffer, pH 9,0, aufgefangen. Anschließend erfolgte die photometrische (Shimadzu Photospektrometer) Bestimmung des IgG-Gehaltes bei 230 nm und 280 nm. Die Quantifizierung beruht auf der Messung der Eigenabsorption des Proteins. Dabei wird die Absorption durch den Gehalt der Substanz an Trypsin und Tryptophan bestimmt, die eine Absorption im UV-Bereich besitzen.

Verwendete Regression:

$$\text{Proteinkonzentration } (\mu\text{g/ml}) = 183 \times \text{Absorption}_{230} - 75,8 \times \text{Absorption}_{260}$$

Das Serum wurde portioniert und bis zur Verwendung bei -70 °C gelagert.

#### Rattenserum

Das Blut von gesunden Ratten wurde nach 2-4 Stunden Stehen bei Raumtemperatur für 10 min bei 1500 x g zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum abgesaugt und mit 0,05 % Merthiolat als Konservierungsmittel versetzt. Das portionierte Serum wurde bis zur Verwendung bei -70 °C gelagert.

#### Antiseren

##### Primärantikörper

Die verwendeten Primärantikörper sind in Tabelle 3.1 aufgeführt:

Antikörper	Bezugsquelle, Bestellnummer	Verdünnung
Ziege anti-felines IL-1 $\beta$	R&D Systems Hamburg, AF 1796	1:200 in PBS
Maus anti-Coronavirus (FCV 3-70)	Custom Monoclonals, Sacramento, CA, USA	1:80 in TBS-1 % BSA

Tabelle 3.1: In der Immunhistologie verwendete Primärantikörper

### Sekundärantikörper

Die verwendeten Sekundärantikörper sind in Tabelle 3.2 aufgeführt:

Antikörper	Bezugsquelle, Bestellnummer	Verdünnung
Kaninchen anti-Ziege IgG (H+L)	Dianova GmbH, Hamburg, 305-005-003	1:1000 in TBS-1 % BSA
Ratte anti-Maus IgG (H+L)	Dianova GmbH, Hamburg, 415-005-100	1:100 in TBS
PAP Ziege	Dianova GmbH, Hamburg, 123-005-024	1:1000 in TBS-1 % BSA
PAP Maus	Dianova GmbH, Hamburg, 223-005-025	1:500 in TBS-1 % BSA

Tabelle 3.2: In der Immunhistologie verwendete Sekundärantikörper

### 3.3.2 Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$

Der Nachweis des IL-1 $\beta$ -Antigens erfolgte unter Anwendung der Peroxidase-anti-Peroxidase-(PAP)-Methode [Sternberger et al. 1970, Kipar et al. 1998] mit einem polyklonalen Antikörper (Ziege anti-felines IL-1 $\beta$ , AF1796, R&D Systems, Hamburg). Sämtliche Inkubationen wurden, sofern nicht anders vermerkt, bei Raumtemperatur durchgeführt.

1. 10 min Entparaffinieren der Schnitte in Xylol-Ersatz (Roti-Histol<sup>®</sup> Carl Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe); anschließend je 3 min Alkoholbäder (2 x Isopropanol, 1 x 96 % Ethanol, 1 x 80 % Ethanol)
2. Inaktivierung der endogenen Peroxidase durch Inkubation in Methanol mit frisch zuge-setztem 0,5 % Wasserstoffperoxid (Perhydrol<sup>®</sup> 30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> p.a.; Merck Eurolab GmbH, Darmstadt) für 30 min
3. Waschen der Schnitte in TBS (pH 7,6; siehe Anhang, Kapitel 9.6)
4. Vorbehandlung mit Target Retrieval<sup>®</sup> (S2368, Dako Deutschland GmbH, Hamburg): Einbringen der Schnitte in Plastikküvetten mit vorgewärmtem Target Retrieval<sup>®</sup> pH 9 und Inkubation im Wasserbad (Lauda Thermostat, Dr. R. Wobser KG, Messgerätewerk Lauda) bei 97 °C für 25 min, danach Abkühlen lassen der Schnitte in der Lösung für 15 min bei Raumtemperatur, Waschen der Schnitte in TBS für 5 min
5. Aufbringen der Schnitte auf Coverplate<sup>™</sup> (Life Science Int. GmbH, Frankfurt/Main) und Einsetzen in Sequenza<sup>™</sup>-Einsätze
6. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in die Coverplates<sup>™</sup>
7. Blocken mit 1 % Bovinem Serumalbumin (BSA) in TBS für 10 min
8. Auftragen des polyklonalen Primärantikörpers Ziege anti-felines IL-1 $\beta$ , 1:200 in TBS-1 % BSA verdünnt, respektive des Kontroll-Ziegen-IgGs in der entsprechenden Konzentration (3 mg/ml verdünnt 1:3000 mit TBS-1 % BSA) und Inkubation für 12-16 Stunden bei 4 °C
9. 3 x waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate<sup>™</sup>

10. Inkubieren mit dem polyklonalen Sekundärantikörper Kaninchen anti-Ziege (1:1000 verdünnt in TBS-1% BSA) für 30 min
11. 3 x waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
12. Inkubieren mit dem 1:1000 in TBS-1 % BSA verdünnten Ziegen-PAP für 30 min
13. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™ und anschließende Entnahme der Objektträger aus den Coverplates™
14. 10 min Inkubation der Schnitte unter ständigem Rühren (Magnetrührer) in einer Glasküvette in 0,05 % 3,3'-Diaminobenzidintetrahydrochlorid (DAB; Fluka-Feinchemikalien GmbH, Neu-Ulm) mit 0,01 % Wasserstoffperoxid (s.o.) in 0,1 M Imidazolpuffer (pH 7,1, siehe Anhang)
15. Waschen der Schnitte 3 x 5 min in TBS, 5 min in Aqua dest., 5 min in Kardasewitsch (siehe Anhang), zweimal 5 min in Aqua dest.
16. Gegenfärben der Schnitte für ca. 40 sec in Papanicolaous Hämatoxylin (Papanicolaou 1b, Merck Eurolab GmbH, Darmstadt, 1:10 in Aqua dest.), danach 5 min Bläuen in Leitungswasser und 5 min waschen in Aqua dest.
17. Entwässern der Schnitte in aufsteigender Alkoholreihe (50 % Ethanol bis Isopropanol) und zweimaliges Klären in Roti-Histol® für je 3 min
18. Eindecken mit Folie am Eindeckautomaten (Tissue-Teck®, Mod 4765, Vogel Wilhelm GmbH, Gießen)

### 3.3.3 Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen

Der Nachweis des FCoV-Antigens erfolgte unter Anwendung der Peroxidase-anti-Peroxidase-(PAP)-Methode [Sternberger et al. 1970, Kipar et al. 1998] mit einem monoklonalen Antikörper (Kaninchen anti-Coronavirus, Klon FCV 3-70, Custom Monoclonals Int., Sacramento, California, USA). Sämtliche Inkubationen wurden, sofern nicht anders vermerkt, bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Schritte 13-18 sind mit dem Protokoll 3.3.2 identisch und diesem zu entnehmen.

1. 10 min Entparaffinieren der Schnitte in Xylol-Ersatz (Roti-Histol®; Carl Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe); anschließend je 3 min Alkoholbäder (2 x Isopropanol, 1 x 96% Alkohol)

2. Inaktivierung der endogenen Peroxidase durch Inkubation in Methanol mit frisch zuge-  
setztem 0,5% Wasserstoffperoxid (Perhydrol®30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> p.a.; Merck Eurolab GmbH,  
Darmstadt) für 30 min
3. Waschen der Schnitte in TBS (pH 7,6; s. Anhang)
4. Vorbehandlung mit 10 mM Zitratpuffer pH 6,0: Waschen der Schnitte in Aqua bi-  
dest. für 5 min, 10 min Inkubation der Objektträger in Plastikkuvetten im Wasserbad  
(Lauda Thermostat, Dr. R. Wobser KG, Messgerätewerk Lauda) bei 97 °C in dem  
vorgewärmten Zitratpuffer, danach Abkühlen lassen der Schnitte in der Lösung für 15  
min bei Raumtemperatur, Waschen der Schnitte in TBS für 5 min
5. Aufbringen der Schnitte auf Coverplates™ (Life Science Int. GmbH, Frankfurt/Main)  
und Einsetzen in Sequenza™-Einsätze
6. Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in die Coverplates™
7. 10 min Blocken mit 10 % Rattenserum in TBS
8. Auftragen des monoklonalen Primärantikörper Maus anti-FCV, respektive des Kon-  
trollantikörpers (monoklonaler Antikörper T1, der gegen ein Oberflächenantigen von  
Hühner-T-Lymphozyten gerichtet ist [Hirschberger 1987] in jeweils gleicher Verdün-  
nung (1:80 in TBS-1 % BSA), Inkubation für 12-16 Stunden bei 4 °C
9. 3 x Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
10. Inkubieren mit dem polyklonalen Sekundärantikörper Ratte anti-Maus IgG (1:100 in  
TBS) für 30 min
11. 3 x Waschen der Schnitte durch Einbringen von 2 ml TBS in das Coverplate™
12. Inkubieren mit dem 1:500 in TBS verdünnten Maus-PAP für 30 min

### 3.3.4 Immunhistologische Kontrollen

Für den Nachweis von IL-1 $\beta$  diente die Leber einer bekannt FIP-positiven Katze mit starker Expression von IL-1 $\beta$  als Positivkontrolle. Schnitte dieser Referenzleber wurden auf alle Objektträger zusätzlich zu den Testschnitten mit aufgezogen.

Für das FCoV-Antigen dienten FIP-Granulome eines bekannt positiven Falles als Positivkontrolle.

Als Negativkontrollen dienten die jeweils parallel mit dem Kontrollserum inkubierten Folgeschnitte.

### **3.3.5 Beurteilung der Immunhistologie**

#### **Nachweis von IL-1 $\beta$ -Antigen**

Bei positiver Reaktion zeigt sich im Zytoplasma Antigen-exprimierender Zellen eine feingranuläre, senffarbene, hellbraune oder braune Färbung.

#### **Nachweis von FCoV-Antigen**

Bei positiver Reaktion zeigt sich im Zytoplasma infizierter Zellen eine feingranuläre braune Färbung.

### **3.3.6 Semiquantitative Auswertung**

Die Menge der Zellen, die positiv mit dem IL-1 $\beta$ -Marker reagierten, wurde ins Verhältnis gesetzt zur gesamten Zellpopulation in verschiedenen Gewebekompartimenten (z.B. Granulome) und somit semiquantitativ beurteilt.

### **3.3.7 Validierung der Nachweisdauer**

Die Leber einer frisch toten FIP-Katze wurde portioniert und zu verschiedenen Zeitpunkten, beginnend ca. 6 Stunden p.m., in Formalin fixiert. Die Intervalle beliefen sich auf 12 Stunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Auf diese Leberstücke wurde die Immunhistologie zum Nachweis von IL-1 $\beta$  (siehe Kap.3.3.2) angewandt.

### **3.3.8 Statistische Auswertung**

Zur statistischen Analyse der ausgewerteten Zellsignale und zur Bestimmung der Signifikanz wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (U-Test) angewandt. Er dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen.

Es erfolgt eine Rangvergabe für jeden Wert, anschließend wird die Summe aus den Rängen eines Merkmals gebildet. Diese Summe wird verglichen mit allen möglichen Rang-Summen, die aus einer zufälligen Anordnung der Daten in 2 Gruppen resultieren können. Daraus ergibt sich, ob A häufiger vorkommt als B, oder ob beides gleich häufig vorkommt (Null-Hypothese).

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman beschreibt die Stärke eines Zusammenhangs zweier Merkmale. Er ist ein Maß für die lineare Assoziation zwischen zwei stetig-quantitativen Merkmalen. Der Korrelationskoeffizient liegt im Wertebereich von -1 bis +1. Je näher der Wert an 1 liegt, desto stärker ist die Korrelation, je näher er an 0 liegt, desto schwächer ist die Korrelation. Bei positivem Wert werden die verglichenen Merkmale beide größer, bei negativem Wert werden beide kleiner. Die Berechnung beruht nicht auf den Originalwerten, sondern auf den vergebenen Rangzahlen. Es wurde außerdem berechnet, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass diese Korrelation durch Zufall entstanden ist (p-Wert). Ist dieser Wert  $p \leq 0,05$ , so ist die Wahrscheinlichkeit extrem gering, dass die Korrelation zufällig entstanden ist. Das heißt, die Korrelation ist signifikant.

Die Berechnung erfolgte mit Hilfe von BMDP/Dynamic, Release 7.0 (DIXON, 1993), sowie TESTIMATE6 [Rahlf's 2002].

## 4 Ergebnisse

Untersucht wurden die Lebern von 173 Katzen. Davon waren 82 Katzen an FIP gestorben oder deswegen euthanasiert worden und 91 Katzen wegen anderer, überwiegend nicht-infektiöser Erkrankungen gestorben oder euthanasiert worden. Letztere stellen die Vergleichsgruppe zu den Katzen mit FIP dar. Bei allen Katzen mit FIP wurde die Erkrankung pathologisch-anatomisch und -histologisch sowie durch den immunhistologischen Nachweis von FCoV-Antigen diagnostiziert. Dies ist im Anhang in den Tabellen 9.1 und 9.2 dargestellt.

Die prozentualen Anteile der beiden Gruppen betragen:

FIP-Katzen: 47 %, Kontroll-Katzen: 53 %

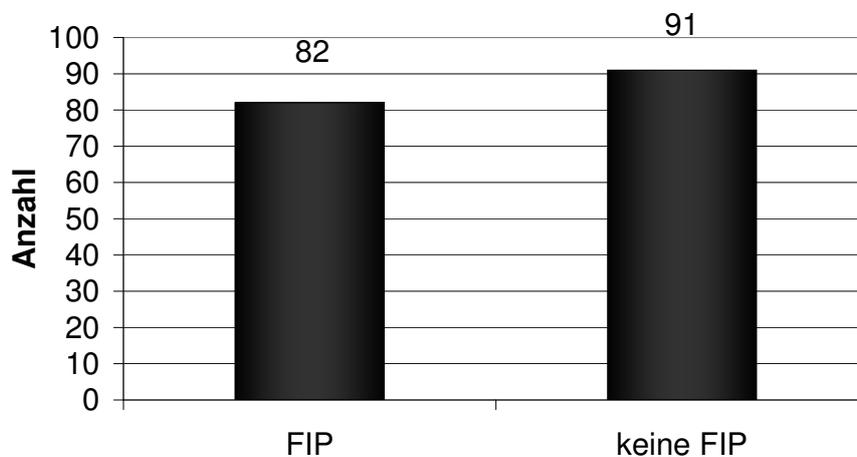


Abbildung 4.1: Anteile der Katzensgruppen

Die Altersverteilung der beiden Gruppen ist in Abb. 4.2 dargestellt. In der Gruppe der FIP-Katzen war das jüngste Tier 1 Woche und das älteste 9 Jahre alt. Der Mittelwert beläuft

sich auf 1,04 Jahre und der Median liegt bei 6 Monaten.

In der Gruppe der Kontrollkatzen war das jüngste Tier 0 Tage und das älteste 17 Jahre alt. Hier liegt der Mittelwert bei 4,09 Jahren und der Median bei 2 Jahren.

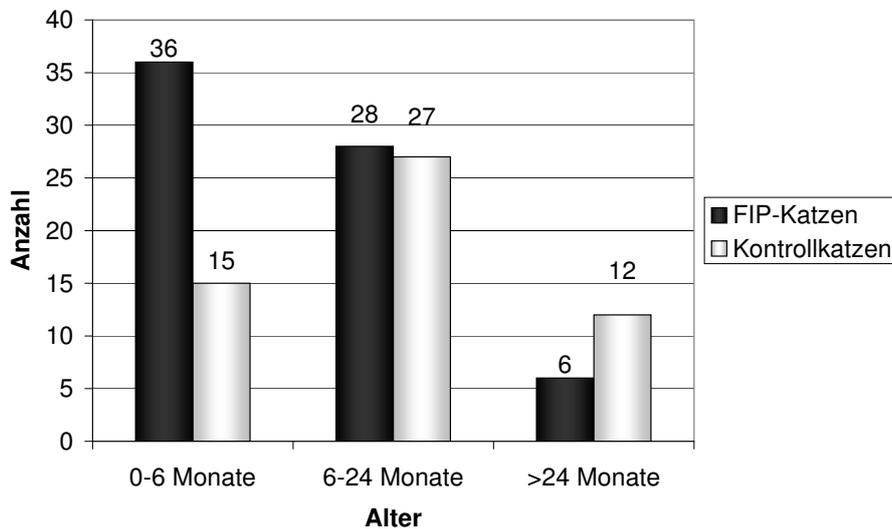


Abbildung 4.2: Altersverteilung der FIP-Katzen und der Kontrollkatzen

## 4.1 Auswertung der Immunhistologie

### 4.1.1 Immunhistologischer Nachweis von FCoV-Antigen

In der Auswertung des immunhistologischen Nachweises von FCoV konnte bei allen verwendeten Katzen mit FIP ein positiver Antigennachweis mittels des monoklonalen Antikörpers FCV3-70 geführt werden. Im positiven Fall ist eine feingranuläre braune Färbung betroffener Zellen oder auch zellfrei in Granulomen und Nekrosen verschiedener Organe darstellbar [vgl. Kipar et al. 1998].

### 4.1.2 Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$

In der Auswertung des immunhistologischen Nachweises von IL-1 $\beta$  konnte ein zellständiges Signal erkannt werden. Es wurden Signale bei den folgenden Zellarten gefunden:

Gewebsmakrophagen, Monozyten, Kupfferzellen und Gallengangsepithelzellen (GG). Zellfreies Signal konnte nicht beobachtet werden.

Es wurden Signale mit schwacher bis mittlerer Intensität festgestellt, da die Färbung des Substrates (DAB) lediglich einen senffarbenen bis hellbraunen Farbton und nicht, wie bei starkem Signal bekannt, eine braune Färbung ergab (vgl. Kapitel 4.1.1).

Generell zeigten nicht alle Katzen eine IL-1 $\beta$ -Expression (siehe in diesem Kapitel folgende Einzelaufstellungen). Ebenso zeigten nicht alle Läsionen eines Schnittes ein Signal. Es wurde die Farbintensität semiquantitativ und die Häufigkeit des Auftretens des Signals pro 40er Gesichtsfeld bewertet. Intensität und Häufigkeit waren dabei korreliert. Sofern in Grenzbereichen keine eindeutige Eingruppierung erfolgen konnte, wurde die Farbintensität als zweites Kriterium herangezogen (Bsp.: durchschnittlich 7 stark gefärbte Zellen = 2, durchschnittlich 8 schwach gefärbte Zellen = 1). Die Einteilung erfolgte in die folgenden Abstufungen:

0	kein Signal
1	gering (1-7 Zellen pro 40er Gesichtsfeld)
2	mittel (8-15 Zellen pro 40er Gesichtsfeld)
3	hoch (über 15 Zellen pro 40er Gesichtsfeld)

Tabelle 4.1: Bewertung der Signalhäufigkeit

Für Gallengangsepithelien erfolgte die gleiche Auswertung im 20er Gesichtsfeld.

Als Anschauungshilfe finden sich hierzu Beispielbilder im Kapitel 8.

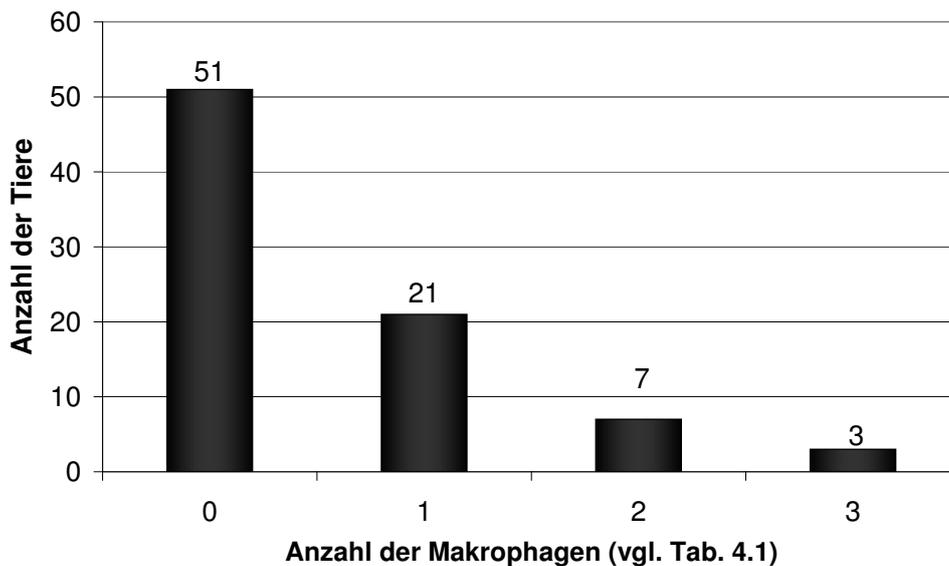
### **Gewebsmakrophagen:**

Die IL-1 $\beta$ -positiven Gewebsmakrophagen befanden sich bis auf Einzelfälle in FIP-Granulomen. Dabei konnten positive Gewebsmakrophagen sowohl im Zentrum als auch am Rand eines Granuloms festgestellt werden. Außerdem konnten positive Gewebsmakrophagen sowohl in jüngeren (makrophagenreichen) Granulomen als auch in älteren (plasmazellreichen) Granulomen und in deren Übergangsformen in den genannten Lokalisationen nachgewiesen werden. Ebenso verhielt es sich mit Granulomen mit zentraler Nekrose, soweit noch Makrophagen innerhalb der Nekrose identifiziert werden konnten.

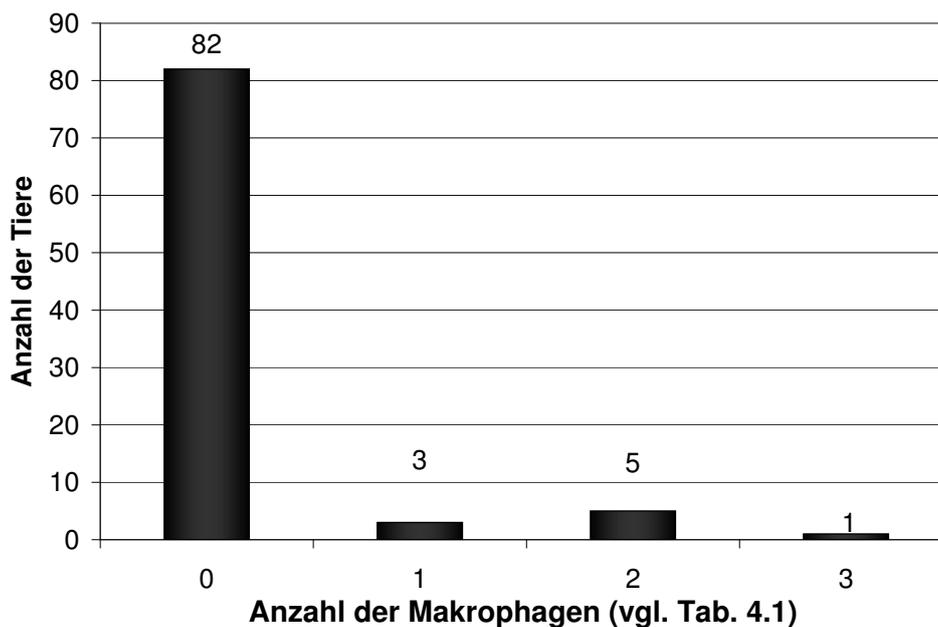
Bei Katzen mit FIP zeigten 31 von 82 Tieren (38 %) ein Signal in Gewebsmakrophagen,

wogegen bei Kontroll-Katzen nur bei 9 von 91 Tieren (10 %) ein Signal in gemischtzelligen periportalen Infiltraten festgestellt werden konnte.

Die Häufigkeit positiver Gewebsmakrophagen bei Katzen mit FIP gibt Abb. 4.3(a) wieder. Die Häufigkeit positiver Gewebsmakrophagen in der Kontrollgruppe ist in Abb. 4.3(b) zu finden.



(a) Häufigkeit IL-1 $\beta$ -positiver Gewebsmakrophagen bei Katzen mit FIP



(b) Häufigkeit IL-1 $\beta$ -positiver Gewebsmakrophagen bei Kontroll-Katzen

Abbildung 4.3: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Gewebsmakrophagen

Die statistische Auswertung ergab, dass bei Katzen mit FIP signifikant mehr IL-1 $\beta$  in Makrophagen vorkommt als bei Katzen ohne FIP ( $p \leq 0,0001$ ).

Bei Katzen mit FIP trat in 19 von 82 Fällen (23 %) ein Signal in Makrophagen in Infiltraten einer Perihepatitis auf. Diese ist gekennzeichnet durch Fibrinauflagerungen auf der Leberoberfläche und darin eingelagerte Entzündungszellen und kommt vor allem bei der exsudativen Form der FIP vor. Die graphische Darstellung ist in Abb. 4.4 zu finden.

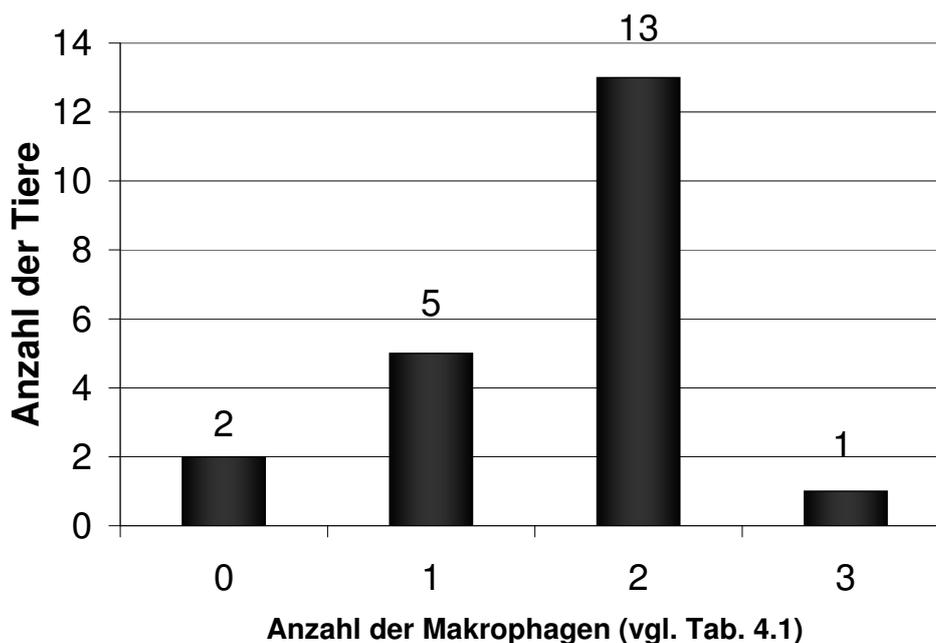
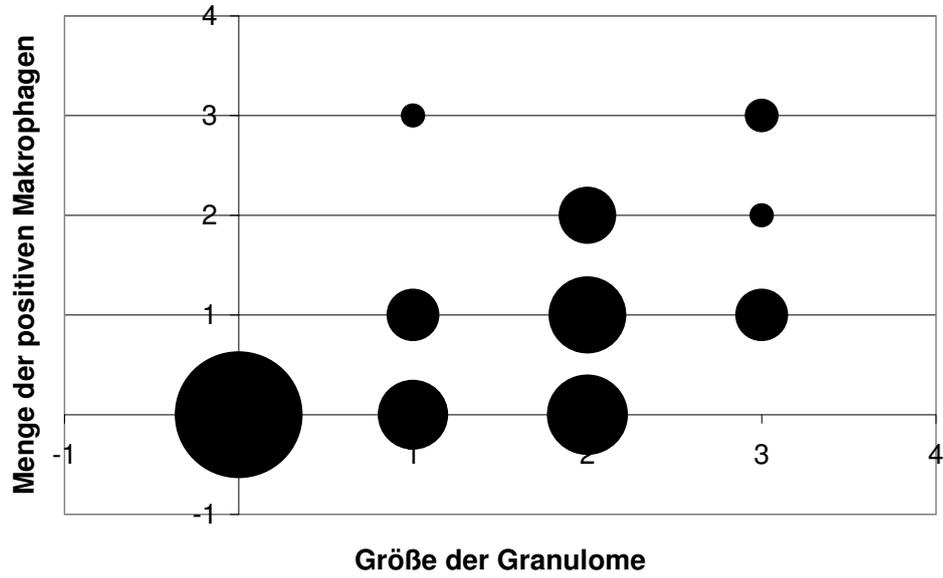


Abbildung 4.4: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Makrophagen in Infiltraten einer Perihepatitis bei FIP-Katzen

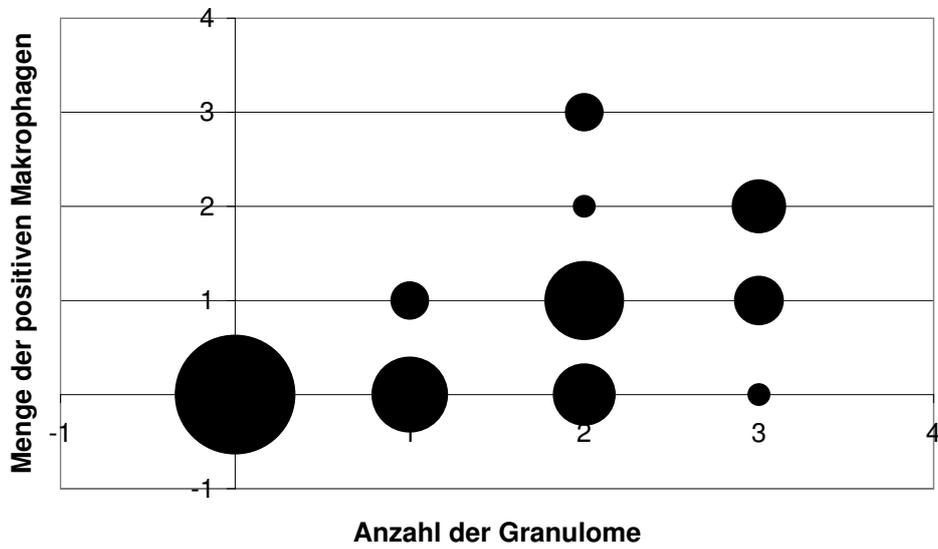
Es wurde das Verhältnis der positiven Makrophagen in Relation zur Größe und Anzahl der Granulome auf dem Schnitt beurteilt. Daran wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet und aus diesem der p-Wert. Die Abb. 4.5(a) und 4.5(b) verdeutlichen die Korrelation der Makrophagen mit der Größe und der Anzahl der Granulome.

Für die Korrelation der Größe der Granulome zu den positiven Makrophagen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet mit: 0,6562; die beiden Parameter sind positiv korreliert, das heißt, dass mit größer werdendem Granulom auch die Anzahl der positiven Makrophagen steigt. Die Korrelation ist signifikant ( $p \leq 0,0001$ ).

Für die Korrelation der Anzahl der Granulome zu den positiven Makrophagen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet mit: 0,7312; die beiden Parameter sind positiv korreliert, das heißt, dass mit größerer Anzahl Granulome auch die Anzahl der positiven Makrophagen signifikant ( $p \leq 0,0001$ ) steigt.



(a) Korrelation der positiven Makrophagen zur Größe der Granulome



(b) Korrelation der positiven Makrophagen zur Anzahl der Granulome

Abbildung 4.5: Korrelation der positiven Makrophagen zur Größe und Anzahl der Granulome

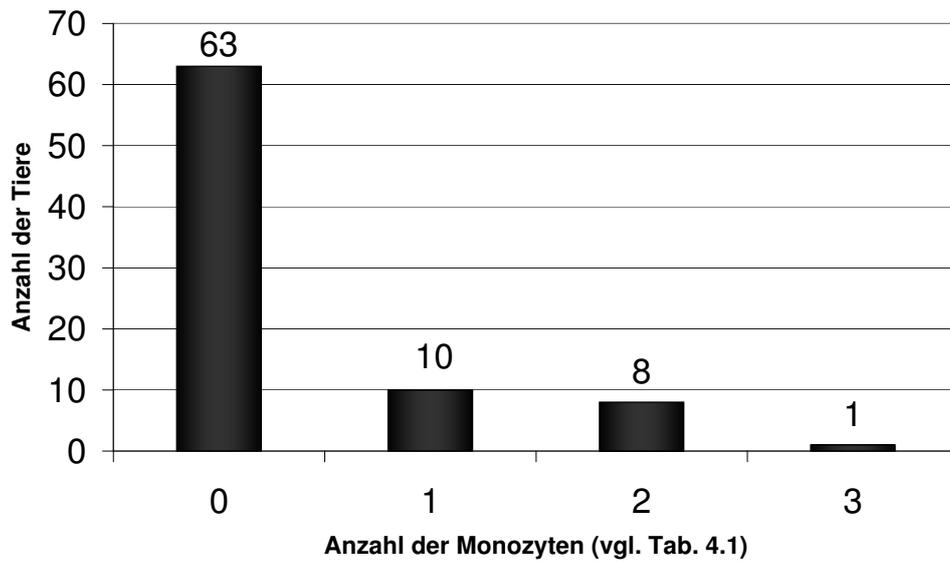
**Monozyten:**

Insgesamt konnte bei 19 von 82 (23 %) Katzen mit FIP ein Signal in Monozyten in Gefäßen beobachtet werden. Bei Kontroll-Katzen kam in 7 Fällen (8 %) ein solches Signal vor. Die statistische Auswertung ergab, dass bei Katzen mit FIP signifikant mehr IL-1 $\beta$  in Monozyten vorkommt als bei Katzen ohne FIP ( $p=0,0033$ ). Dies ist dargestellt in den Abb. 4.6(a) und 4.6(b).

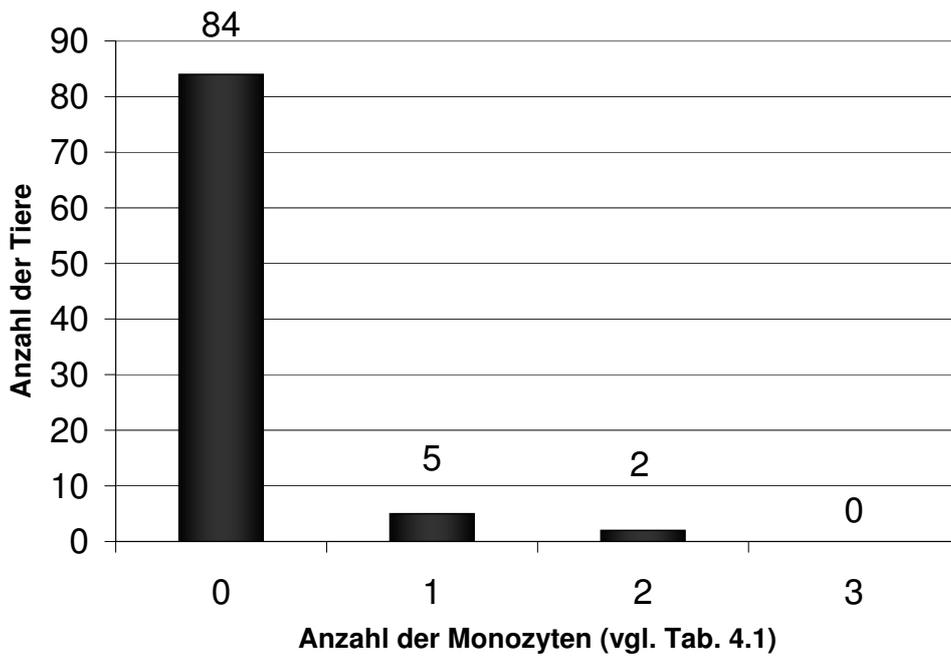
Des Weiteren zeigten Katzen mit FIP regelmäßig eine Aggregation von Monozyten, die vornehmlich in Venen auftrat. Dies war zu beobachten in 45 von 82 Fällen (46 %), im Gegensatz zu Katzen ohne FIP, bei denen nur in 6 Fällen (6 %) kleinere Monozytenaggregate auftraten. Die statistische Auswertung ergab, dass der Unterschied hoch signifikant ist ( $p\leq 0,0001$ ). Eine Übersicht gibt die Abb. 4.7.

Es wurde die Korrelation des Vorkommens der positiven Monozyten zum Vorkommen von Monozytenaggregaten bei FIP-Katzen bewertet. Dies ist dargestellt in Abb. 4.8.

Die statistische Auswertung ergab einen positiven Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,416 und zeigt damit, dass die Korrelation signifikant ist ( $p\leq 0,0001$ ).



(a) Häufigkeit IL-1 $\beta$ -positiver Monozyten bei FIP-Katzen



(b) Häufigkeit IL-1 $\beta$ -positiver Monozyten bei Kontroll-Katzen

Abbildung 4.6: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Monozyten

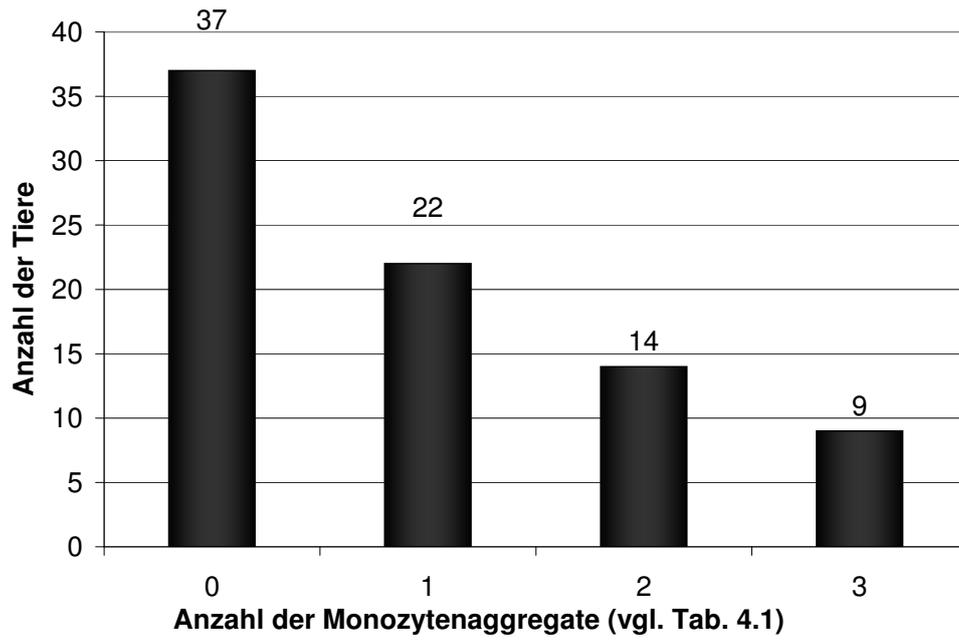


Abbildung 4.7: Häufigkeit von Monozytenaggregaten bei FIP-Katzen

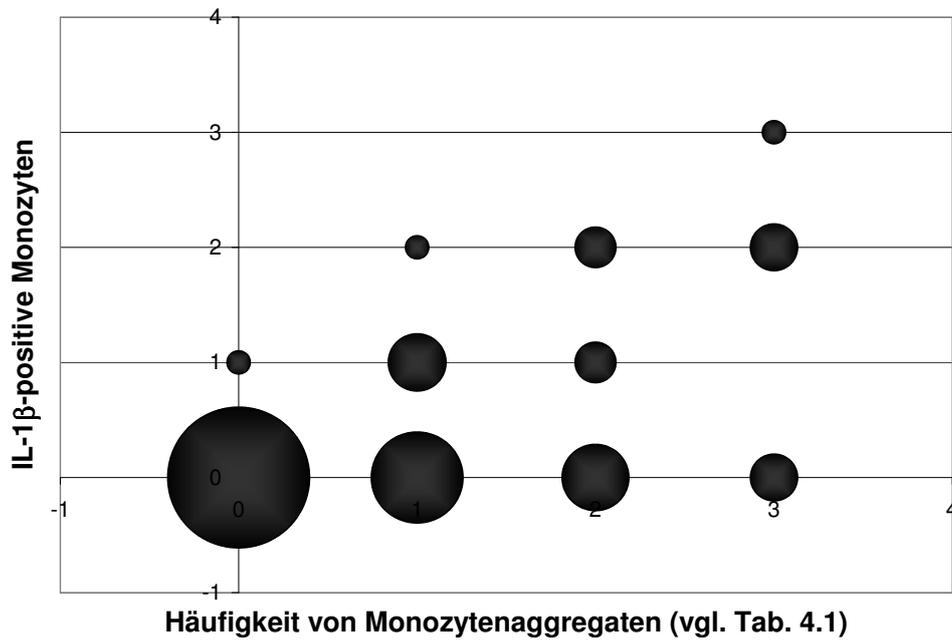
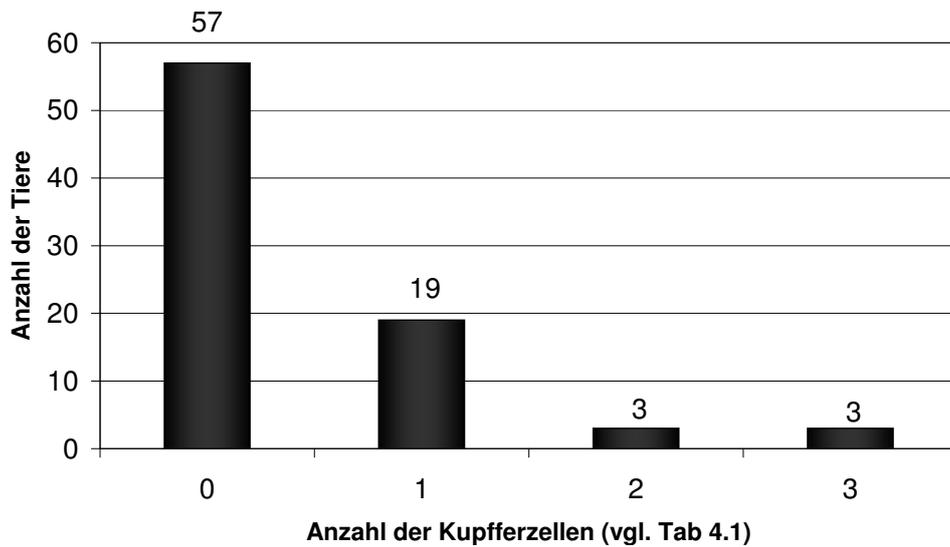


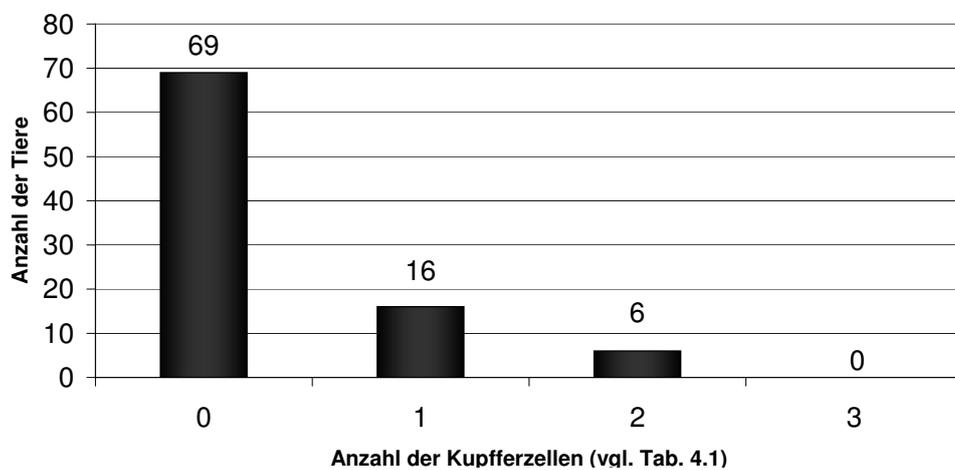
Abbildung 4.8: Korrelation der IL-1β-positiven Monozyten mit Monozytenaggregaten bei FIP-Katzen

**Kupfferzellen:**

In Kupfferzellen konnte sowohl bei Katzen mit als auch bei Katzen ohne FIP ein Signal erkannt werden. Dabei zeigten 25 von 82 (30 %) Katzen mit FIP und 22 von 91 (24 %) Katzen ohne FIP ein Signal. Die Verteilung der Vorkommenshäufigkeit ist in Abb. 4.9(a) und 4.9(b) dargestellt.



(a) Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Kupfferzellen bei FIP-Katzen



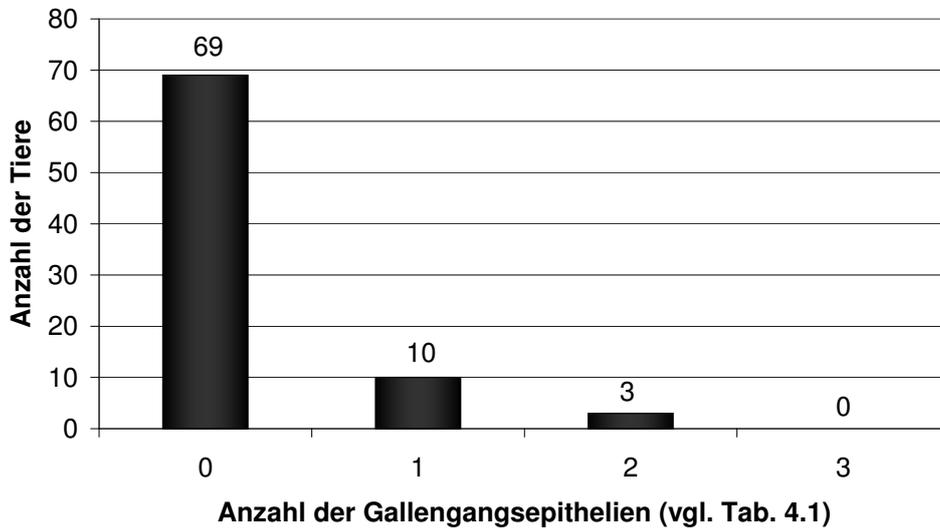
(b) Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Kupfferzellen bei Kontroll-Katzen

Abbildung 4.9: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Kupfferzellen

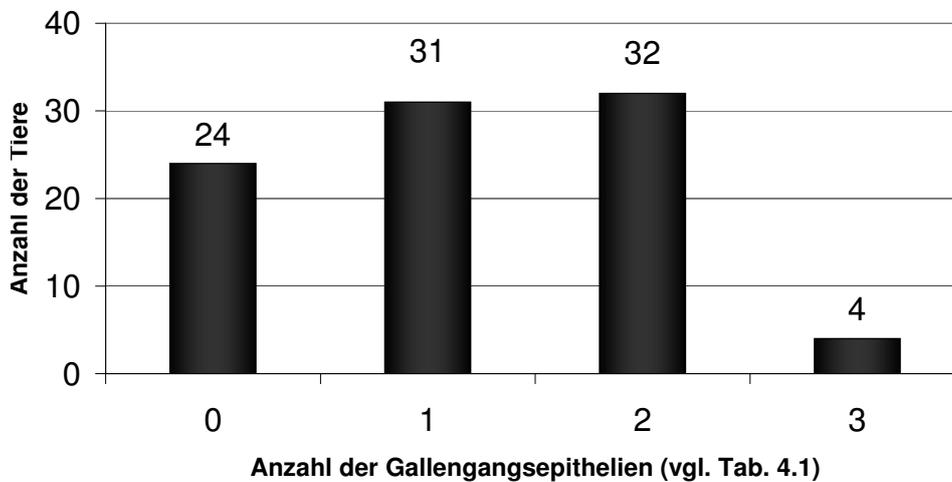
Der Unterschied zwischen den Katzensgruppen ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,3571$ ).

**Gallengangsepithelzellen:**

Vor allem bei Katzen ohne FIP war eine Expression von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen auffällig und war bei 67 von 91 (73 %) Tieren zu beobachten. Bei Katzen mit FIP trat dies in 13 von 82 (16 %) Fällen auf. In Abb. 4.10(a) und 4.10(b) ist die Verteilung der Signalhäufigkeit für beide Gruppen dargestellt.



(a) Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelien bei FIP-Katzen



(b) Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelien bei Kontroll-Katzen

Abbildung 4.10: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelien

Die statistische Auswertung ergab, dass Katzen ohne FIP signifikant mehr IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen exprimieren als Katzen mit FIP ( $p \leq 0,0001$ ). Dabei konnte keine signifikante Korrelation zum Alter der Tiere (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,0068,  $p=0,9523$ ) oder zu ihrer Grunderkrankung/Todesursache ermittelt werden. In Abb. 4.11 sind die Katzen der Kontrollgruppe nach ihren Grunderkrankungen aufgeführt und die Häufigkeit der Expression von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen dargestellt, jedoch ist auch hier kein konkreter Bezug zu einer Grunderkrankung erkennbar.

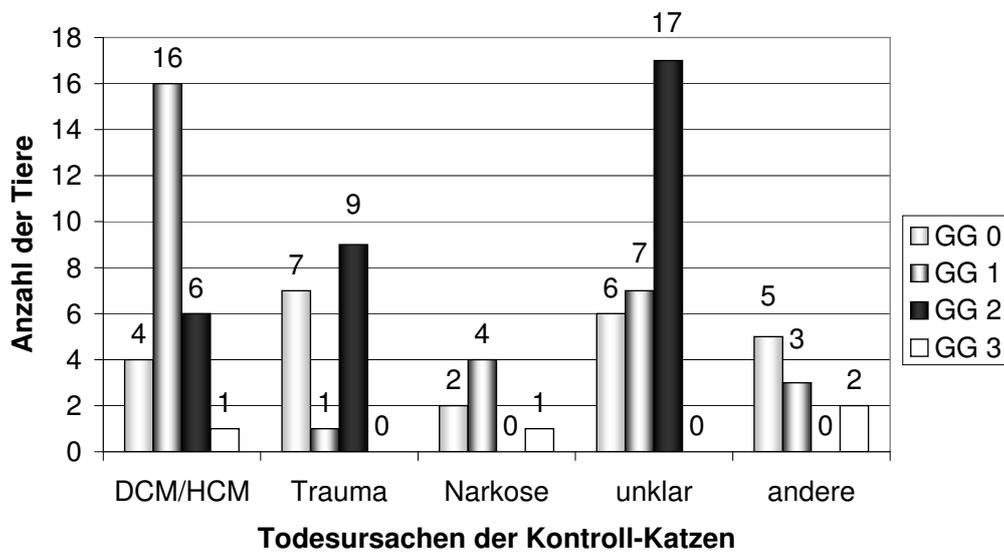


Abbildung 4.11: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelien bei Kontroll-Katzen unter Berücksichtigung der Grunderkrankungen; „GG“= Gallengangsepithelien, Eingruppierung in „0-3“ analog Tab. 4.1; „DCM/HCM“: dilatative/hypertrophe Kardiomyopathie

**Ikterus:**

22 Katzen mit FIP wiesen in der Sektion einen Ikterus auf. Nur 2 dieser Tiere wiesen keine Granulome in der Leber auf. Es wurde beobachtet, dass Katzen mit Ikterus in der Mehrzahl (jeweils 77 %) mittel- und hochgradige Ausprägungen von Anzahl und Größe der Granulome in der Leber hatten (siehe Abb. 4.12).

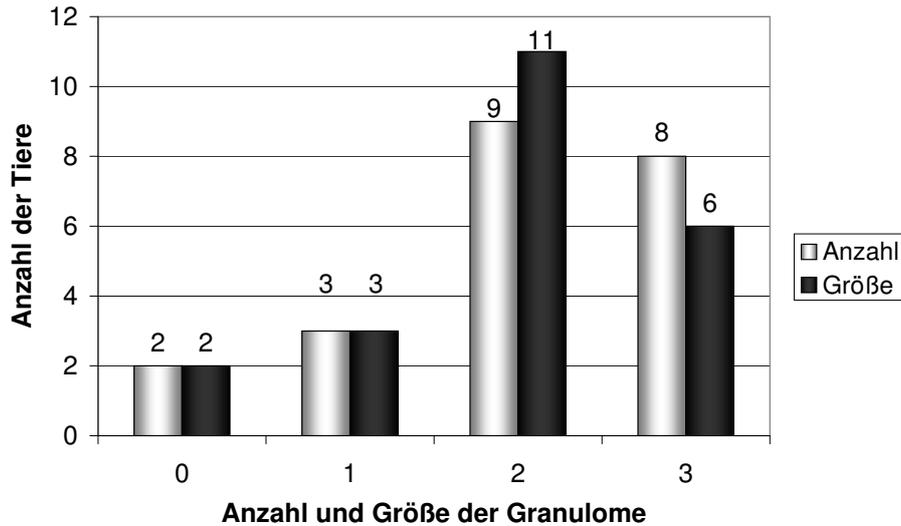


Abbildung 4.12: Granulomanzahl und -größe bei gleichzeitiger Ausprägung eines Ikterus bei FIP-Katzen; Eingruppierung in „0-3“ analog Tab. 4.1

### 4.1.3 Vergleich des Auftretens von FCoV-Antigen und IL-1 $\beta$

Weil sowohl FCoV-Antigenen als auch IL-1 $\beta$  in FIP-Granulomen vorkommen, wurde ein Vergleich angestellt. Um zu erfahren, ob in Läsionen, die FCoV-Antigenen enthalten, auch IL-1 $\beta$  exprimiert wird, wurden die mit anti-IL-1 $\beta$  inkubierten Schnitte mit den anti-FCoV-inkubierten Schnitten verglichen.

Es wurden hierzu die Schnitte mit dem FCoV-Nachweis ebenso wie die mit dem IL-1 $\beta$ -Nachweis semiquantitativ bewertet und statistisch ausgewertet. Weil einige der Katzen mit exsudativer FIP keine Granulome im Leberparenchym aufwiesen, erfolgte dies bei 51 der 82 Katzen mit FIP.

Die Korrelation ist in Abb. 4.13 erkennbar.

Es wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet mit 0,2463 und  $p=0,0815$ . Daraus ist ersichtlich, dass eine leichte positive Korrelation vorliegt, dass der Zusammenhang aber nicht signifikant ist, obwohl der  $p$ -Wert nahe der Signifikanzgrenze ist.

Einige (26) der untersuchten Tiere wiesen kein FCoV-Antigen in Granulomen der Leber auf (siehe Abb 4.13). Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich in der Schnittebene begründet. Es ist möglich, dass in dem hergestellten Schnitt kein Antigen nachweisbar ist, in einem Folgeschnitt aber sehr wohl. Daher wurden diese Proben noch einmal immunhistologisch

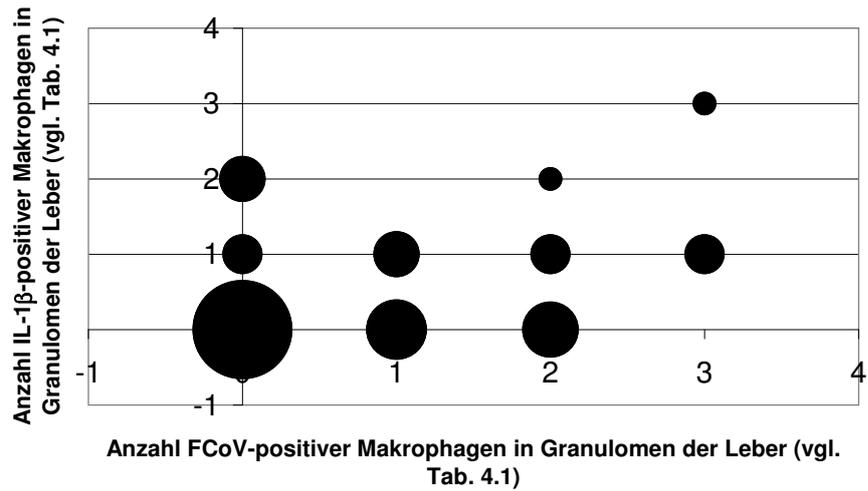


Abbildung 4.13: Korrelation der IL-1 $\beta$ -positiven Makrophagen mit den FCoV-positiven Makrophagen in Granulomen, 1. Auswertung

(FCV 3-70) untersucht und einzeln (siehe Abb. 4.14) und anschließend zusammen mit den Ergebnissen aus der ersten Versuchsreihe ausgewertet. Bei der Zusammenfassung wurden die alten negativen Ergebnisse der erneut getesteten Proben durch die neuen ersetzt (siehe Abb. 4.15). Erwartungsgemäß wurde in Granulomen, die in der ersten Auswertung negativ waren, bei der zweiten Auswertung FCoV nachgewiesen.

Die statistische Auswertung ergab für die neue Auswertung einen Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,3435 und  $p=0,845$ . Diese Ergebnisse bestätigen die bisherige positive Korrelation. Dennoch ist das Ergebnis nicht signifikant.

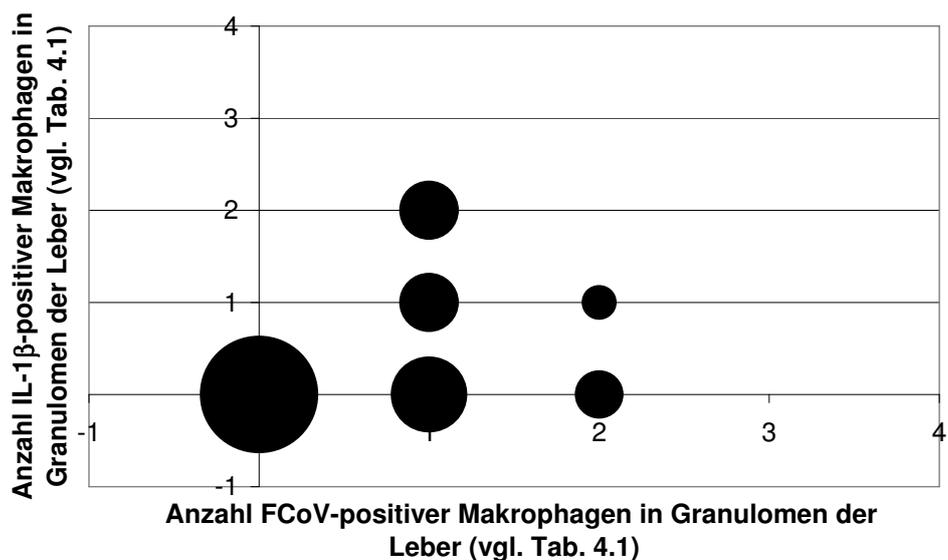


Abbildung 4.14: Korrelation der IL-1 $\beta$ -positiven Makrophagen mit den FCoV-positiven Makrophagen in Granulomen, Wiederholung der 26 negativen Tiere aus Abb. 4.13

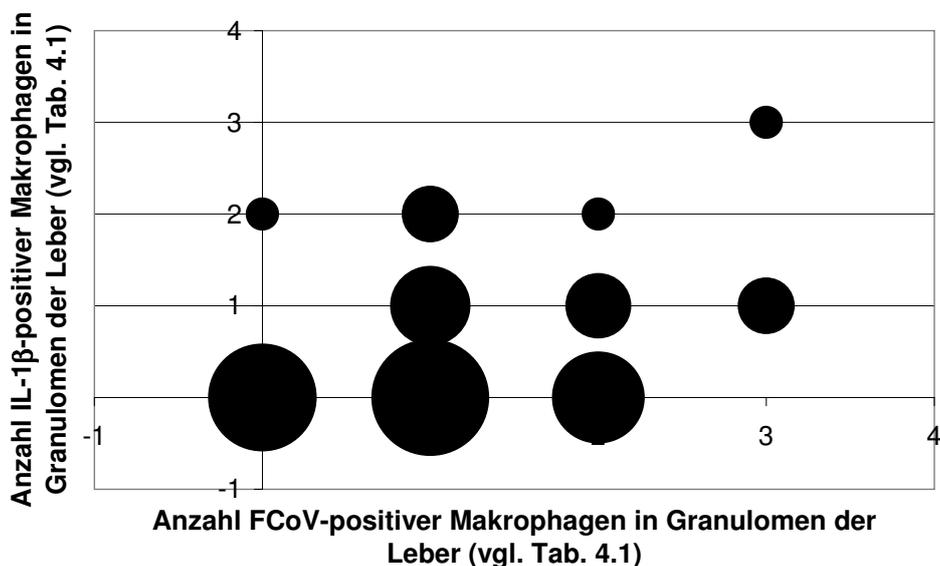


Abbildung 4.15: Korrelation der IL-1 $\beta$ -positiven Makrophagen mit den FCoV-positiven Makrophagen in Granulomen, Zusammenfassung der 1. Auswertung und der Wiederholung (Abb. 4.14)

## 4.2 Auswertung der Nachweisdauer von IL-1 $\beta$

Die Versuchsreihe zur Evaluierung der Möglichkeiten der Nachweisdauer des in dieser Arbeit etablierten immunhistologischen Tests zum Nachweis von IL-1 $\beta$  (siehe Kapitel 3) ergab eine Nachweisgrenze von 30 Stunden post mortem. In den Leberstücken die direkt (ca. 6 Stunden) bis 30 Stunden post mortem fixiert worden waren, war, unter Berücksichtigung der fortschreitenden postmortalen Veränderungen, regelmäßig ein typisches zellständiges Signal wie bei der jeweils mit inkubierten Vergleichsleber erkennbar. In den Leberstücken, die noch länger unfixiert gelagert worden waren, war keinerlei Signal mehr zu erkennen. Außerdem lagen hier bereits gravierende, die Zellarchitektur zerstörende, fäulnisbedingte Veränderungen vor.

## 5 Diskussion

Die FIP ist eine fast immer letale Erkrankung der Hauskatze und anderer Feliden, die zwar schon lange als Krankheitsbild bekannt ist [Wolfe und Griesemer 1966], deren Pathogenese jedoch bis heute nicht vollständig geklärt ist. Trotz intensiver Forschung werden mehrere Aspekte in der Pathogenese kontrovers diskutiert. Die Umstände, unter denen eine FECV-infizierte Katze eine FIP entwickelt, bleiben bis heute zu klären. Ursächlich liegt die Mutation von FECV zu FIPV oder die Neuinfektion mit einem FIPV zu Grunde. Heute geht man davon aus, dass meistens das FECV in der einzelnen Katze mutiert und damit die Eigenschaften des FIPV erwirbt. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Umstände, dass FECV-infizierte Tiere oft nach einer Stresssituation wie Kastration oder Umzug FIP entwickeln [Rohrer 1993]. Der Stress und die damit verbundene Immunsuppression scheinen auszureichen, um eine Mutation und weitere Vermehrung des FIPV zuzulassen.

Leider sind bis heute die genauen Mechanismen des Umschwenkens der Infektion von enteraler FCoV-Infektion zur FIP und damit die molekularbiologischen Unterschiede zwischen FECV und FIPV nicht geklärt. Es wird vermutet, dass der Unterschied mit Mutationen in den open reading frames (ORF) 3abc und 7ab [Kennedy et al. 2001, Tekes et al. 2008], die für unbekannte Funktionen codieren, oder im Gen des Spike-Proteins zusammenhängt. Mit der Veränderung des S-Proteins würde sich dem Virus eine neue und vielleicht effektivere Möglichkeit zum Eindringen in Wirtszellen eröffnen. Eine aktuelle Studie konnte jedoch keinen eindeutigen Hinweis finden [Tekes et al. 2008].

Da auch bei klinisch unauffälligen Katzen FCoV-Genom in Monozyten nachgewiesen werden kann, ist möglicherweise die Veränderung des S-Proteins zunächst von untergeordneter Bedeutung. Jedoch sind das S-Protein und seine Eigenschaften im weiteren Krankheitsverlauf und bei der Neuinfektion von Zellen wichtig. Bekannt ist nur, dass es einen quantitativen Unterschied in der FCoV-Infektion der Makrophagen, der ohne oder mit Entstehung einer FIP einhergeht, gibt [Herrewegh et al. 1995a, 1997, Richter et al. 1996, Gunn-Moore et al. 1998a, Kipar et al. 1998].

In mehreren Studien wurde demonstriert, dass häufig Katzen mit FeLV-Infektion an FIP erkranken [Roikjo et al. 1985, Reinacher 1992]. Derartig prädisponierte Tiere haben eine

Immunschwäche und sind empfänglicher für Sekundärinfektionen, wie es FIP in einem solchen Fall ist. Jedoch wurden in den Untersuchungen von Kipar [2002] keine Unterschiede in der Ausprägung oder dem Verlauf der FIP bei FeLV-infizierten Tieren festgestellt. Die Schlussfolgerung daraus ist, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen den beiden Infektionen besteht, lediglich treten beide häufig auf. Die Altersgruppen der von FeLV oder FIP betroffenen Katzen sind jedoch unterschiedlich.

Da die Läsionen bei der FIP nicht allein durch das Virus verursacht werden, sondern sich auch immunpathologische Geschehnisse abspielen, wurden verschiedentlich Anstrengungen unternommen, diese Phänomene näher zu beleuchten. So wurde lange Zeit vermutet, dass es sich bei der FIP um eine Typ-III-Überempfindlichkeitsreaktion handelt. Antikörper reichen nicht aus, um das Virus zu neutralisieren. Daher bilden sich Antigen-Antikörper-Komplexe, die im Körper zirkulieren und an vielen Orten, vor allem in den Wänden kleiner Gefäße, abgelagert werden können. So führte man die typische Vaskulitis der FIP auf Immunkomplexablagerungen zurück [Pedersen und Boyle 1980, Weiss et al. 1980, 1981]. Kipar [2002] konnte jedoch darstellen, dass die Morphologie der Vaskulitiden erheblich von dem am Beispiel der Aleuten-Krankheit der Nerze definierten Bild abweicht. Die FIP-spezifischen Läsionen betreffen in der Mehrzahl nicht Arterien, sondern kleine Venen, sodass von der ursprünglichen These abgewichen wurde (vgl. Kapitel 2.2).

Die Granulome der FIP sind zusammengesetzt aus zentral liegenden Makrophagen, die teils FCoV-Antigen-positiv sind, disseminierten CD4-positiven T-Zellen und am Rand befindlichen CD8-positiven T-Zellen. Daher wurde vermutet, dass es sich um eine Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktion handeln könnte [Paltrinieri et al. 1998]. Die Dominanz der Makrophagen und der geringe Anteil von T-Lymphozyten sprechen jedoch gegen die letztgenannte These [Abbas et al. 2000a, Kipar 2002].

Dazu wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen Untersuchungen an hämolymphatischem Gewebe durchgeführt [Weiss et al. 1990, Haagmanns et al. 1996, Kipar 2002, Euler 2005]. Neben granulomatös-nekrotisierenden Entzündungen wurde eine Depletion der Lymphfollikel in der T-Zell-Zone sowie eine Sinushistiozytose gefunden. Es wurde eine Monozyten-assoziierte Virämie festgestellt, jedoch ist diese nur in wenigen Fällen detektierbar [Kipar 2002, Dewerschin et al. 2005]. Paltrinieri et al. [2001] konnten demonstrieren, dass die Katzen besonders häufig eine Lymphopenie aufwiesen, bei denen sehr viel FCoV-Antigen und auch extrazelluläres Antigen nachgewiesen werden konnte. Ob die Lymphozyten-Depletion und damit die klinisch messbare Lymphopenie durch FIP ausgelöst wird oder bereits vorher besteht und damit die Entstehung der FIP auf Grund einer schwachen zellulären Immunität begünstigt, ist

nicht bekannt. Die in depletierten Lymphknoten gefundene Histiozytose wurde als Beginn der granulomatösen Entzündung interpretiert [Kipar 2002]. Wahrscheinlich ist die B- und T-Zell-Depletion als Kennzeichen des Zusammenbruchs der Immunabwehr und als Voraussetzung für die Entstehung einer FIP zu werten. Dafür spricht, dass Katzen, die über längere Zeit FIPV-infiziert waren, aber nicht an FIP erkrankten, eine B- und T-Zell-Hyperplasie aufwiesen [Kipar 2002].

Für viele Autoren ist deutlich, dass die Schlüsselrolle in der Pathogenese der FIP den Makrophagen und ihren Verwandten, den Monozyten und residenten Gewebsmakrophagen, zufällt. Makrophagen können von FIPV infiziert werden, wodurch ihr natürlicher Mechanismus der Phagozytose die Ausbreitung der Infektion begünstigt anstatt sie einzudämmen, weil sie das aufgenommene Virus nicht unschädlich machen können, sondern es als infektiöses Teilchen im Organismus transportieren. Zirkulierende infizierte Monozyten verbreiten mit dem Blutstrom die Infektion im Körper. An Gefäßen, aus denen sie auswandern, sammeln sich Makrophagen an und bilden die granulomatöse Vaskulitis und Perivaskulitis. Die Entzündung führt wiederum zur Rekrutierung und Auswanderung weiterer Monozyten, sodass der Prozess sich selbst unterhält [Kipar 2002]. Das Genom von FCoV kann in Monozyten und Gewebsmakrophagen nachgewiesen werden [Richter et al. 1996, Gunn-Moore et al. 1998a], auch bei Katzen ohne FIP. Auch liegt der Anteil an virämischen Katzen bei Tieren mit nachgewiesener FIP mit ca. 80% nicht höher als bei klinisch gesunden Katzen [Richter et al. 1996, Gunn-Moore et al. 1999]. Entscheidend ist, dass es zur FCoV-Infektion zirkulierender Monozyten kommt, welche selbst wieder infektiöses Virus produzieren [Lai et al. 2001].

## **5.1 Erkenntnisse aus den durchgeführten immunhistologischen Tests**

In der vorgelegten Arbeit wurde ein Nachweissystem zur immunhistologischen Darstellung von IL-1 $\beta$  etabliert. Dazu wurde ein kommerzieller polyklonaler Antikörper aus der Ziege (R&D Systems Hamburg, AF1796) mit einem Peroxidase-anti-Peroxidase(PAP)-System detektiert. Um die fixierungsbedingten Reaktionen, die zur Antigenmaskierung führen, auszugleichen und so das Signal zu verstärken, wurde ein gebräuchliches Demaskierungsverfahren angewandt (Target Retrieval<sup>®</sup>, Dako GmbH, siehe Kapitel 3) [Boenisch 2004, 2005, 2006]. Teilweise waren die Proben lange (bis 5 Jahre) in Paraffin gelagert und 1-3 Tage in Formalin fixiert

worden.

Die Leber einer an trockener FIP erkrankten frischen Sektionskatze wurde als Referenzleber bestimmt und in allen Reaktionen als Vergleichsstandard mitgeführt. So konnte die Funktionalität des Tests in jedem Reaktionsansatz demonstriert werden sowie etwaige Abweichungen in der Intensität des Signals durch reaktionsbedingte Schwankungen berücksichtigt werden. Ein Teil der Leber einer an FIP erkrankten frischen Sektionskatze wurde direkt nach der Sektion (6 Stunden post mortem) fixiert. Weitere Teile der Leber wurden im Abstand von 12 Stunden über 4 Tage ebenfalls der Fixierung zugeführt. Der darauf angewandte immunhistologische Nachweis von IL-1 $\beta$  konnte nur bis ca. 30 Stunden post mortem zuverlässig geführt werden. Danach war kein typisches zellassoziertes Signal mehr erkennbar.

Im Versuchsaufbau wurden 173 Katzen mit FIP und anderen, nicht-infektiösen Erkrankungen randomisiert und immunhistologisch untersucht. Es wurde ein zellständiges Signal in Kupfferzellen, Monozyten, Gewebsmakrophagen und Gallengangsepithelzellen der Leber beobachtet (siehe Kapitel 4). Bereits bekannt war, dass Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems in der Lage sind, IL-1 $\beta$  zu exprimieren [Kipar 2002]. Jedoch wurde auch beschrieben, dass das Zytokin nicht immer translatiert wird, sondern die Produktion unter Umständen auf der Stufe der Transkription stagniert [Schindler et al. 1990]. Somit ist der Nachweis des Proteins selbst aussagekräftiger als der der mRNA. Im Gegensatz zu molekularbiologischen Methoden, bei denen ein Zellhomogenat verwandt wird, ist ein weiterer Vorteil der Immunhistologie die Möglichkeit, eine konkrete Zelle als Produktionsort des gesuchten Proteins ausweisen zu können und dies als Reaktion auf eventuelle Veränderungen in ihrer Umgebung interpretieren zu können. Auch ist die histologische Einordnung der Zytokin-produzierenden Zelle in das Gesamtgeschehen der pathologischen Prozesse (z.B. der Entzündung) möglich.

Der Nachweis von IL-1 $\beta$  in Gewebsmakrophagen und Monozyten ist erwartungsgemäß positiv ausgefallen. Interessant ist, dass auch Kupfferzellen in der Lage sind, IL-1 $\beta$  zu produzieren. Die IL-1 $\beta$ -positiven Kupfferzellen lagen unregelmäßig in der Leber verteilt. Eine Assoziation zu den Granulomen oder anderen Veränderungen war nicht erkennbar. Es konnte daher kein Stimulus durch eine benachbarte Entzündungszelle identifiziert werden. Denkbar ist, dass Hepatozyten, die TNF bilden [Frede et al. 1996], als Stimulus für die Kupfferzellen fungieren. IL-1 $\beta$ -produzierende Kupfferzellen kamen sowohl bei Katzen mit FIP als auch in der Kontrollgruppe ohne signifikanten Unterschied vor. Man kann daher schließen, dass IL-1 $\beta$  in Kupfferzellen bei verschiedenen Krankheiten gebildet wird, wenn auch in geringem Umfang. Kupfferzellen sind im gesunden Organismus die ersten mononukleären Entzündungszellen, die mit allen Antigenen, die aus dem Darm in das Pfortaderblut resorbiert werden, in Kontakt

kommen. Da immer schwankende Konzentrationen von LPS resorbiert werden, sind Kupfferzellen konstant proinflammatorischen Faktoren ausgesetzt. Dies erklärt das Auftreten von IL-1 $\beta$ -positiven Kupfferzellen bei Kontroll-Katzen (24% der Kontrollkatzen zeigten ein positives Signal in Kupfferzellen). Kupfferzellen liegen adhären an den Endothelien der Lebersinusoiden. Auf Grund ihrer Nähe zu den Hepatozyten könnten sie als Informationsvermittler zwischen diesen und den anderen Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems fungieren. Von Kupfferzellen freigesetztes IL-1 $\beta$  hat durch die räumliche Nähe am schnellsten die Möglichkeit, durch den Disse'schen Spalt auf die Hepatozyten zu wirken. Wie in der vorgelegten Arbeit gezeigt wurde, produzieren Hepatozyten selbst kein IL-1 $\beta$ . Diese Beobachtung ist interessant, da in der Studie von Frede et al. [1996] festgestellt wurde, dass Hepatozyten TNF produzieren können und daher die theoretische Möglichkeit bestand, dass sie auch zur Produktion von IL-1 $\beta$  in der Lage sind. Diese Tatsache hätte viele Erklärungen in der Pathogenese der FIP geliefert.

Die Produktion von TNF durch die Hepatozyten bedarf einer Stimulation. Es ist denkbar, dass hierfür Kupfferzellen verantwortlich sind. Entsprechend der Studie von Frede et al. [1996], in der Hepatozyten nach Stimulation mit IL-1 $\beta$  TNF produzierten, können die Kupfferzellen als IL-1 $\beta$ -Quelle verantwortlich sein. Es ist jedoch auch vorstellbar, dass IL-1 $\beta$  mit dem Blutstrom durch die Leber transportiert wird, sodass eine Stimulation des ganzen Organs möglich ist.

Die IL-1 $\beta$ -exprimierenden beweglichen Gewebsmakrophagen lagen alle in Granulomen (bei FIP-Katzen) oder in periportalen Infiltraten (bei Kontroll-Katzen). Das Vorkommen von IL-1 $\beta$ -positiven Makrophagen bei Kontroll-Katzen war signifikant geringer als bei Katzen mit FIP. Es ist daher festzustellen, dass das Auftreten von IL-1 $\beta$  im Entzündungsgebiet erhöht ist. Generell war die Stärke des IL-1 $\beta$ -Nachweises in der vorgelegten Versuchsreihe bei den FIP-Katzen von geringer Ausprägung (26% mit „1“ bewertet, vgl. Ergebnisse). Wenn man die seit langem bekannte entzündungsfördernde Wirkung von IL-1 $\beta$  bedenkt, mag dieser geringe Anteil verwundern. Jedoch muss auch bedacht werden, dass Zytokine in niedriger Konzentration hoch wirksam sind. Als weitere Faktoren, die die Beurteilung beeinflussen, muss die geringe Halbwertszeit von IL-1 $\beta$  (ca. 2-3 Minuten, siehe Kapitel 2.3.2) und die inter-individuelle Schwankungsbreite beachtet werden: Ein Vergleich der Zytokin-Transkription bei verschiedenen Katzen und in derselben Katze zu verschiedenen Zeitpunkten zeigt eine große Schwankungsbreite der Werte [Kipar 2002]. Eine ähnliche inter-individuelle Schwankung wurde bereits beim Menschen festgestellt [Danis et al. 1995]. Dies betont die Schwierigkeit beim Nachweis und bei der Interpretation aller Ergebnisse von Zytokinnachweisen.

Außerdem wurden IL-1 $\beta$ -positive Makrophagen im Fibringeflecht bei Perihepatitis beobachtet (siehe Kapitel 4). Hier lag eine mittlere Stärke vor (62% der FIP-Katzen mit positivem Signal in Makrophagen im perihepatischen Fibringeflecht hatten eine Stärke „2“). Diese Beobachtung deckt sich mit denen aus älteren Studien [Goitsuka et al. 1987], in denen dargestellt wurde, dass IL-1 $\beta$  im Peritonealexsudat von FIP-Katzen erhöht ist. Die Peritonealmakrophagen könnten somit hierfür verantwortlich sein.

Der Vergleich von FCoV-Antigen und IL-1 $\beta$  in Makrophagen in Granulomen bei FIP-Katzen ergab eine Korrelation. Katzen, die IL-1 $\beta$  in Makrophagen in Granulomen aufwiesen, wurden auf das Vorkommen von FCoV-Antigen in den gleichen Granulomen untersucht. Bei der Auswertung des Versuches wurde festgestellt, dass Granulome, in denen IL-1 $\beta$  vorkam, in der Regel auch FCoV-Antigen enthielten (siehe Abb. 4.14). Jedoch konnten nicht in allen Granulomen beide gesuchten Antigene detektiert werden, was sich jedoch im Fall von IL-1 $\beta$  mit den erhobenen Ergebnissen in Bezug auf Makrophagen deckt. Im Fall von FCoV stimmen die Ergebnisse mit denen anderer Studien überein, in denen es wie in der vorgelegten Arbeit teilweise zu histologisch erkennbaren FIP-Läsionen kam, ohne dass immunhistologisch FCoV-Antigen nachweisbar war. Dies stimmt mit Erfahrungen aus der Routinediagnostik überein, dass je nach zellulärer Zusammensetzung der Granulome unter Umständen nur noch sehr wenig FIPV-Antigen nachweisbar ist [Kipar 2002]. Die Diagnose „FIP“ wird in solchen Fällen der Routinediagnostik anhand des Sektionsbildes und vor allem anhand der in der histologischen Untersuchung gefundenen zellulären Zusammensetzung der Läsionen gestellt. Es ist generell unwahrscheinlich, dass man ein Granulom getestet hat, aus dem das FCoV-Antigen bereits eliminiert wurde. Aber es kann in einer anderen Schnittebene liegen.

Um den letzteren Umstand abzumildern, wurden die 26 Proben, die in der ersten Inkubation kein FCoV-Antigen in Granulomen der Leber aufwiesen, nochmals inkubiert. In anderen Schnittebenen war sehr wohl Antigen nachweisbar. Dies wurde sowohl einzeln als auch in Zusammenfassung mit den ersten Ergebnissen bewertet (siehe Kapitel 4).

Der Anteil der Katzen mit IL-1 $\beta$ -positiven Monozyten (in der Gruppe der FIP-Katzen) ist ebenfalls relativ gering (19 von 82 Fällen positiv). Erwartet wurde, dass durch eine Monozyten-assoziierte Virämie auch Monozyten zur IL-1 $\beta$ -Synthese angeregt werden. Trotz des geringen Signals ist ein signifikanter Unterschied zu den Kontroll-Katzen festzustellen, bei denen nur in 7 Fällen IL-1 $\beta$ -positive Monozyten nachgewiesen werden konnten. Der seltene Nachweis kann im Zusammenhang stehen mit der ohnehin schwierig nachweisbaren Monozyten-assoziierten Virämie (s.o.). In dieser Versuchsreihe konnte bei keinem Tier FCoV-

Antigen in Monozyten demonstriert werden. Da hier nicht beobachtet werden konnte, dass IL-1 $\beta$ -produzierende Monozyten von FIP-Katzen auch FCoV-positiv waren, ist möglich, dass FCoV-infizierte Monozyten andere Monozyten noch vor einer Infektion zur Produktion von IL-1 $\beta$  anregen.

Die IL-1 $\beta$ -positiven Monozyten waren bei FIP-Katzen häufig in Aggregaten von Monozyten festzustellen. Die Aggregate fanden sich überwiegend in Venen der Leber. Im Gefäßlumen war neben Erythrozyten eine große Anzahl Monozyten, die dicht aneinandergelagert waren, zu sehen. Auch dieses Merkmal kam signifikant häufiger bei FIP-Katzen vor (siehe Diagramm 4.8).

Obwohl in Studien bereits die Expression von IL-1 $\beta$  durch Fibroblasten und Endothelzellen demonstriert wurde, ist dies in der vorgelegten Arbeit nicht erkennbar gewesen [Sironi et al. 1989, Kohase et al. 1987].

Eine Reihe von FIP-Katzen (22 Tiere) wies einen Ikterus in der Sektion auf (vgl. Kap. 4). Die Auswertung der Korrelation des Vorkommens von Granulomen in den Lebern dieser Katzen zeigt, dass Katzen mit Ikterus auch viele und große Granulome in der Leber aufweisen. Die Merkmale sind positiv korreliert. Dies dokumentiert einen morphologisch nicht unerheblichen Leberschaden, der mit der Auslösung des hepatischen Ikterus in Verbindung stehen kann.

Nicht zu klären waren die Umstände, unter denen Katzen der Kontrollgruppe IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen aufwiesen. Die Auswertung nach allen anamnestisch verfügbaren Parametern ergab keinen Hinweis (vgl. Kap. 4). Auffällig war, dass Katzen mit FIP weniger IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen aufwiesen als Kontroll-Katzen. Demnach scheint die Expression von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen bei FIP erniedrigt zu sein oder zu sinken. Dies steht im Gegensatz zur erhöhten Produktion von IL-1 $\beta$  in den oben beschriebenen Zellarten im Falle einer Entzündung und im Speziellen der FIP. Eine Erklärung hierfür ist bisher nicht möglich, da die Produktion von Zytokinen in Gallengangsepithelzellen bisher nicht beschrieben ist und daher weiterer Forschungsbedarf besteht.

## 5.2 Bedeutung der Erkenntnisse für die Pathogenese der FIP

Bereits seit langem ist bekannt, dass die Aktionen von Entzündungszellen durch Botenstoffe reguliert werden. Die Forschung auf dem Gebiet der Zytokine ist umfangreich und die Ergebnisse sind komplex. Sehr viele Aspekte sind noch nicht geklärt. Auf Grund der fulminanten Entzündungsmuster und der Fähigkeit des FCoV, Makrophagen zu infizieren und ihre Zytokinexpression zu beeinflussen, geht man davon aus, dass bei der FIP ein Ungleichgewicht in der Zytokinregulation vorliegt. Hierzu wurden bereits Studien unternommen, die aber entweder nur sehr geringe Fallzahlen bearbeitet haben oder auf molekularbiologischen Methoden basieren. Bei letzteren ist der Produktionsort durch die einzelne Zelle nicht deutlich herstellbar und es ist nicht gewährleistet, dass die nachgewiesene Zytokin-RNA auch definitiv translatiert wurde. Um diese Umstände zu verbessern, wurde die vorliegende Studie initiiert. Die Erforschung der Zytokinbeziehungen bei der FIP kann Aufschluss geben darüber, ob es zu einer zu geringen oder zu einer überschießenden Expression von Zytokinen im Rahmen der Entzündung kommt oder ob der durch Makrophagen-“Switch“ (siehe unten) ausgelöste Mechanismus, die Heilung einzuleiten, defekt ist, sowie die Frage, warum Allgemeinsymptome bei vergleichsweise geringen Organläsionen (bei der trockenen FIP) so fatal verlaufen und Todesfolge haben.

Porcheray et al. [2005] stellten Untersuchungen an über das Verhalten von Makrophagen im Entzündungsgebiet. Es wurde im Besonderen auf die Frage eingegangen, ob es 2 verschiedene Populationen von Makrophagen gibt, von denen eine entzündungsfördernd und eine entzündungshemmend wirkt, oder ob alle Makrophagen beide Eigenschaften besitzen und diese je nach Stimulation aktiviert werden. Die Rolle der Makrophagen nach der Beseitigung eines Pathogens liegt in der Verminderung der Entzündung durch entsprechende Zytokinexpression (IL-4, IL-10), der Förderung der Angiogenese sowie im Phagozytieren von Zelldetritus [Fadok et al. 1998]. Falls es verschiedene Populationen von Makrophagen gibt, die entweder pro- oder antiinflammatorisch wirken, müssten zum Ende einer Entzündung immer neue Makrophagen rekrutiert werden, die die Heilung vermitteln sollen, da sonst die durch die Entzündung hervorgerufene Gewebeschädigung nicht behoben werden kann. Makrophagen, die proinflammatorisch wirkten, wurden M1 genannt, diejenigen, die antiinflammatorisch wirkten, wurden als M2 definiert. Die Autoren ermittelten mittels der Nachweise von CD163 (Mannoserezeptor auf Makrophagen) und CD206 (Haptoglobin-Hämoglobin-Rezeptor auf Makrophagen), CCL-18 (Chemokin, das hauptsächlich von M2 exprimiert wird) und CCL-3

(Chemokin, das hauptsächlich von M1 exprimiert wird), dass mittels verschiedener Stimuli sowohl der pro- als auch der antiinflammatorische Phänotyp der Makrophagen von einer Zelle ausgeprägt werden kann. Die Phänotypausprägungen waren reversibel nach Beendigung des Stimulus. Durch anschließende Stimuli für den anderen Phänotyp konnte von den selben Zellen auch dieser ausgeprägt werden. Damit wurde demonstriert, dass die Makrophagen, die sich im Entzündungsgebiet befinden, in der Lage sind, durch entsprechende Stimulation entweder entzündungsfördernd oder -hemmend zu agieren. Es ist also für das erfolgreiche Heilen eines Prozesses notwendig, dass der „Switch“ der Makrophagen zum richtigen Zeitpunkt eintritt. Sind die Makrophagen (beispielsweise durch intrazelluläre Virusvermehrung) nicht mehr in der Lage, ihren Phänotyp und damit ihr Zytokinexpressionsmuster zu verändern, schreitet die Gewebeschädigung weiter fort. Porcheray et al. [2005] zeigten auch, dass Makrophagen, die mit Dexamethason oder Prostaglandin E<sub>2</sub> behandelt worden waren, eine verkürzte Lebensdauer aufwiesen. FIP-Katzen, die mit Corticosteroiden behandelt worden waren, zeigten nur geringe klinische Besserung [Hartmann und Ritz 2008]. Als Einschränkung dieser Mechanismen muss beachtet werden, dass der Makrophagen-„Switch“ nur dann sinnvoll ist und eintreten darf, wenn alles Antigen eliminiert wurde. Da bei der FIP aber Virus in den Makrophagen selbst repliziert, ist anzunehmen, dass es, solange dieser Zustand vorliegt, nicht zum „Switch“ kommt. Die durch diese Effekte gestützte ständige Rekrutierung neuer Makrophagen führt zu einer Aufrechterhaltung der Infektion und damit der Entzündung, da neue Makrophagen als weitere Replikationsorte für das Virus fungieren und zur Gewebeschädigung beitragen [Kipar 2002].

Am Endothel anhaftende Monozyten sind CD18-positiv, was als Aktivierung der Monozyten zu werten ist [Kipar 2002]. Diese CD18-Expression gewährleistet die Entwicklung einer granulomatösen Phlebitis, da CD18 neben CD11 als Hauptkomponente bei der Leukozytenadhäsion gilt. Bereits Kipar konnte in einigen intravaskulären und ausgewanderten Monozyten/Makrophagen IL-1 $\beta$  feststellen. Dies stimmt mit den hier vorgelegten Ergebnissen überein, da IL-1 $\beta$  in den gleichen Zellen nachgewiesen werden konnte und ebenfalls aber nicht in allen anwesenden Zellen. Die auto- und parakrine Wirkung von IL-1 $\beta$  an der Gefäßwand kann die weitere Aufregulierung von Adhäsionsmolekülen sowie die weitere Rekrutierung von Monozyten sein. Das vermehrte Auswandern von stimulierten Monozyten aus Gefäßen wirkt per se entzündungsfördernd, weil bei diesem Vorgang die Basalmembran zerstört wird. Ursache dafür ist die Sekretion von MMP-9 aus neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten, das als Kollagenase wirkt [Kipar 2002]. Dieser Vorgang ist Teil der gewebeschädigenden Wirkung eines Entzündungsgeschehens, da hier erheblich mehr

Zellen als unter physiologischen Bedingungen die Gefäßwand durchdringen. Untersuchungen am Menschen zeigten, dass IL-1 $\beta$  und TNF die Sekretion von MMP-9 steigern [Saren et al. 1996].

An Endothelzellen führt IL-1 $\beta$  zu einer verstärkten Adhäsions- und Rollingaktivität von Leukozyten durch langanhaltende Aufregulierung von E-Selektin, wodurch verstärkt Entzündungszellen auswandern [Noble et al. 1996]. Es wurde gezeigt, dass IL-1 $\beta$  die Expression von ICAM-1, einem weiteren Adhäsionsmolekül, das mit CD11/CD18 reagiert, auf Endothelzellen fördert [Weill et al. 1995]. Die ICAM-1-vermittelte Bindung von Monozyten an Endothelzellen führt wiederum zu einer Aufregulierung von IL-1 $\beta$  in Monozyten [Yurochko et al. 1992, Combe et al. 1995]. Es ist möglich, dass hierbei IL-1 $\beta$  auf weitere Monozyten im Blutstrom sowie Zellen des betroffenen Entzündungsgebietes wirkt und somit sowohl parakrine als auch systemische Wirkungen entfaltet werden.

Beim Menschen wurde festgestellt, dass die  $\beta_2$ -Integrin-vermittelte Adhäsion von Monozyten an Endothelzellen über eine verstärkte IL-1 $\beta$ - und TNF-Sekretion in venösen Endothelzellen eine Aufregulation des „Tissue factors“ und dadurch eine verstärkte Gerinnungsneigung bewirkt [Napoleone et al. 1997]. Dieser Mechanismus könnte die bei Katzen beobachtete Thrombenbildung und disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) erklären [Weiss et al. 1980]. Eine Studie ergab, dass Gerinnung selbst zur Ausschüttung von IL-1 $\beta$  führt [Mileno 1995]. Daraus wurde geschlossen, dass durch Gerinnung eine Entzündung im tributären Gebiet und Fieber ausgelöst werden. Mit den vorhergehenden Aussagen zusammen lässt sich jedoch nicht sagen, welcher Mechanismus Auslöser und welcher Effektor ist.

Untersuchungen zeigten, dass besonders bei Monozyten-assoziiertes FCoV-Virämie eine generalisierte Endothelzellaktivierung und gesteigerte MHC II-Expression vorliegt [Abbas et al. 2000b]. Diese Beobachtung deutet auf eine systemische Zytokinwirkung hin, die sicher nicht auf IL-1 $\beta$  beschränkt ist, sondern ein ganzes Spektrum von Zytokinen betrifft.

In einer humanmedizinischen Studie wurde eine Steigerung der Virusreplikation (HIV-1) beobachtet, nachdem eine CD11/CD18-vermittelte Monozyten-Endothelzell-Adhäsion und die Ausschüttung von IL-1 $\beta$ , IL-6 und GM-CSF vorangegangen war [Fan et al. 1994]. Dieser Mechanismus kann auch bei der FIP vorliegen, da es durch eine Aktivierung in Monozyten/Makrophagen zu einer Steigerung der Virusreplikation kommen könnte [Kipar 2002]. Es wurde gezeigt, dass IL-1 $\beta$  als proinflammatorisches Zytokin in Peritonealmesothelzellen des Menschen die Sekretion von IL-6 und Chemokinen sowie die Expression von Adhäsionsmolekülen erhöht und somit an der Rekrutierung von Entzündungszellen, vor allem neutrophilen Granulozyten, beteiligt ist [Jonjic et al. 1992, Topley et al. 1993]. Die mononukleären Peritonealexsudatzellen, die bei einer Perihepatitis bei FIP im Fibringeflecht gefunden werden,

exprimieren IL-1 $\beta$  (eigene Ergebnisse) sowie IL-6 und TNF [Kipar 2002] und weisen gleichzeitig eine CD18-Expression auf, sodass sie als aktivierte Makrophagen angesprochen werden können [Pruimboom et al. 1994]. Die rekrutierten neutrophilen Granulozyten wandern in das Peritonealexsudat aus und sind in diesem auch nachweisbar [Goodman et al. 1992, Kipar 2002]. Dies könnte erklären, warum neutrophile Granulozyten unter den Peritonealexsudatzellen einen so großen Anteil ausmachen und in den Granulomen aber eine Minderheit darstellen. Auch in der vorgelegten Arbeit konnte festgestellt werden, dass Peritonealmakrophagen stark IL-1 $\beta$  exprimieren.

Der bei FIP entstehende Aszites ist als Exsudat anzusprechen. Die darin enthaltenen, aus dem Blut stammenden Makrophagen und der hohe Gammaglobulingehalt deuten auf eine vaskuläre Permeabilitätsstörung als Ursache für den Erguss hin [Rohrer 1992]. In mehreren Studien wurde herausgestellt, dass IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , TNF und IL-6 die Permeabilität von kultivierten venösen Endothelzellen steigern [Hasday et al. 2001]. Dieser Mechanismus begünstigt die Entstehung der FIP-spezifischen Ergüsse in den Körperhöhlen.

### **5.3 Bedeutung der Erkenntnisse für die Entstehung von Fieber bei Katzen mit FIP**

IL-1 $\beta$  und TNF lösen gemeinsam eine Stimulierung der Prostaglandin E<sub>2</sub>-Synthese in Zellen des Hypothalamus aus [Abbas et al. 2000a, Dinarello 1997]. Dadurch erfolgt eine Erhöhung des Temperatur-Sollwerts und das Eintreten von Fieber. Bei Menschen konnte gezeigt werden, dass die Effekte von TNF auf Endothelzellen bei Fieber gesteigert sind [Hasday et al. 2001]. So nimmt die Permeabilitätssteigerung ebenso wie die Adhäsion und Auswanderung von neutrophilen Granulozyten und Monozyten zu [Hasday et al. 2001, Kipar 2002]. Da IL-1 $\beta$  und TNF häufig gemeinsam wirken, und in der Untersuchung von Frede [1996] gezeigt wurde, dass IL-1 $\beta$  die TNF-Synthese in Hepatoyten steigert, ist davon auszugehen, dass im Fall der FIP beide Zytokine vorliegen und dadurch Fieber ausgelöst wird. Kipar [2002] demonstrierte auch das Vorliegen von IL-6, das ebenfalls als Stimulus für die Prostaglandin E<sub>2</sub>-Synthese gilt [Helle et al. 1988, Nicola 1997].

Die Effekte von IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF auf das Allgemeinbefinden eines Patienten sind lange bekannt und werden vor allem den Wirkungen im ZNS zugeschrieben [Dinarello 1996]. Die Auswirkungen sind Inappetenz, Fieber, Apathie und werden als „sickness behaviour“ zusammengefasst [Endres et al. 1987, Gordon 2000, Konsman et al. 2002], da sie bei vielen

Infektionskrankheiten auftreten. Diese Symptome werden ausgelöst durch periphere Zytokinproduktion in Abwehrzellen, die mit Mikroorganismen in Kontakt gekommen sind. Die Informationsvermittlung zum ZNS erfolgt auf neuronalen und langsameren humoralen Wegen, wobei davon auszugehen ist, dass Zytokine die Blut-Hirn-Schranke passieren [Banks et al. 1995] und zur weiteren Zytokinproduktion von mononukleären Phagozyten oder Mikroglia im ZNS führen. Kipar [2002] konnte jedoch nur selten IL-1 $\beta$  in Zellen des ZNS demonstrieren. FIP-Läsionen im ZNS sind meist auf die Leptomeninx und die Ventrikel-Auskleidungen beschränkt und kommen nur selten im Parenchym vor. Die Häufigkeit von FIP-Granulomen und IL-1 $\beta$  im Hypothalamus wurde noch nicht untersucht.

Die Mechanismen des „sickness behaviour“ gelten mittlerweile als hoch spezifische Abwehrreaktionen des Körpers. Obwohl sie bei vielen Erkrankungen auftreten, wird ihnen meist wenig Beachtung geschenkt, da sie wenig hilfreich bei der Diagnosestellung sind. Sie reflektieren neuroendokrine Veränderungen, die durch proinflammatorische Zytokine ausgelöst werden. Als verantwortliche Zytokine werden vor allem IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF erachtet [Konsman 2002]. Im Gegensatz zum „langsamen“ Weg der Informationsvermittlung über zirkulierende Zytokine und PGE<sub>2</sub>-Produktion ist vor einiger Zeit noch eine weitere Möglichkeit der Signaltransduktion ermittelt worden. Die Stimulierung viszeraler Vagusfasern [Watkins 1995, Hansen 1997, Luheshi 2000], sowohl in der Leber und anderen Organen als auch subperitoneal am Zwerchfell, führt zu einer sehr schnellen Signalübertragung ins Gehirn und stellt ein neuroendokrines Bindeglied dar. Dieses Modell liefert eine Lösung, wie Zytokine, die in geringer Menge produziert werden und nur wenig Wirkung über die Blutbahn vermitteln, dennoch schnell das ZNS erreichen und systemische Wirkungen haben können. In den Untersuchungen zur Verifizierung dieser Phänomene wurden IL-1 $\beta$ -Rezeptoren an Vagusfasern und mononukleären Phagozyten im Perineurium entdeckt, die IL-1 $\beta$  ausschütten können [Konsman 2002]. Diese Fähigkeit des Vagus wurde in einer Reihe von Experimenten bestätigt, in denen eine Vagotomie direkt caudal des Diaphragmas durchgeführt wurde [Watkins 1995, Hansen 1997, Luheshi 2000]. Die Unterbrechung der Reizleitung zeigte, dass vagale Afferenzen an der Auslösung des „sickness behaviour“ beteiligt sind. Sie sind jedoch weniger für die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) als für die Entstehung der Allgemeinsymptome verantwortlich [Anforth et al. 1998]. IL-1 $\beta$  wird als wichtigstes Zytokin für die Vermittlung der Allgemeinsymptome beurteilt [Konsman 2002]. IL-6 dagegen wird vor allem eine pyrogene Wirkung zugeschrieben und daneben die Potenzierung der Effekte von IL-1 $\beta$  [Lenczowski et al. 1999]. Gemessen wurden die depressiven Wirkungen von IL-1 $\beta$  durch Beobachtung einer Reduktion des Sozialverhaltens und der Futteraufnahme von Ratten [Dantzer 2001].

Obwohl in der vorgelegten Arbeit kein IL-1 $\beta$  an oder in der Nähe von Nervenfasern demonstriert werden konnte, ist diese Möglichkeit der Signalübermittlung auch bei FIP in Betracht zu ziehen, sowohl bei Läsionen in Organen als auch bei einer effusiven Peritonitis.

Die ursprüngliche These, dass Zytokine nur regional wirken [siehe 2.3 sowie Nicola 1997], muss daher überdacht werden.

## 5.4 Auswirkungen des Zytokinvorkommens auf die Leber

Die Kupfferzellen liegen in den Lebersinusoiden. Ihr Verteilungsmuster in der Leber ist sowohl bei Katzen mit Granulomen in der Leber als auch bei solchen ohne entzündliche Veränderungen der Leber diffus. Histologisch war keine Korrelation des Auftretens IL-1 $\beta$ -positiver Kupfferzellen mit den FIP-spezifischen Läsionen oder anderen Veränderungen der Leber (z.B. Verfettung von Hepatozyten oder Itozellen, Stauung, periportale Infiltrate, Gallengangsproliferation), weder bei FIP-Katzen, noch bei Kontroll-Katzen, erkennbar. Daher muss man eine konstitutive Produktion von IL-1 $\beta$  durch die Kupfferzellen bedenken, was im Allgemeinen für Zytokine ein sehr seltenes Phänomen ist.

Zur humoralen Abwehr des Organismus zählt neben der Antikörperbildung auch die Produktion von akute-Phase-Proteinen (aPP) wie Gerinnungsfaktoren, Protease-Inhibitoren, Metallbindenden Proteinen und Komplementfaktoren. Diese Komponenten werden in der Leber produziert. Im Falle einer Entzündung, wie bei der FIP der Fall, können Kupfferzellen und andere mononukleäre Phagozyten durch IL-1 $\beta$  Hepatozyten stimulieren, aPP zu synthetisieren und abzugeben [Dinarello 1987, Gauldie 1987, Tizard 2008]. Diese Wirkung kann noch potenziert werden durch die Anwesenheit von TNF oder IL-6 und trägt zu systemischen Wirkungen des Krankheitsgeschehens bei. Die Ausschüttung von aPP erfolgt wenige Stunden nach einer Gewebeschädigung und bis zu 48 Stunden danach [Hoffmann und Benditt 1982, Kushner 1982]. Bei FIP werden als Haupt-aPP Haptoglobin, Serum-Amyloid A (SAA) und Fibrinogen ausgeschüttet. Ob dies nur durch IL-1 $\beta$  oder auch durch Costimulation mit IL-6 erfolgt, ist nicht bekannt. Bei FIP liegt nach einer Studie von Giordano et al. [2004] eine Erhöhung der aPP und insbesondere von SAA vor. SAA wirkt chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten, Monozyten und T-Lymphozyten. Haptoglobin bindet Eisenmoleküle mit dem Zweck, sie für Bakterien unreichbar zu machen, und hemmt die Oxidation von freiem Hämoglobin. Es wird diskutiert, ob auch die Wirkung von Haptoglobin zur Anämie bei der FIP beiträgt.

Das Spektrum der aPP, die produziert werden, ist abhängig von den anwesenden Zytokinen. So benötigen die Typ-1-aPP, zu denen C-reaktives Protein (CRP), SAA und  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein gehören, als Stimulus sowohl IL-1 $\beta$  als auch IL-6. Dagegen reagieren die Typ-2-aPP auf alleinige Stimulation durch IL-6. Dies betrifft Fibrinogen, Haptoglobin und  $\alpha$ 2-Makroglobulin [Tizard 2008]. In der vorgelegten Arbeit wurde die Anwesenheit von IL-1 $\beta$  in der Leber demonstriert. Es ist daher wahrscheinlich, dass eine Ausschüttung von aPP stattfindet.

IL-1 $\beta$  bedingt die Produktion von IL-6 [Goitsuka 1987, 1990]. Dies fördert seinerseits die Differenzierung von B-Lymphozyten und damit die Antikörperbildung. Labordiagnostisch ist dies als Aufregulation der Gammaglobulin-Fraktion und in geringerem Maße der Alpha- und Betaglobuline feststellbar [Paltrinieri et al. 1998].

Das Zusammenspiel von IL-1 $\beta$  und IL-10 ist antagonistisch. Dabei wird die IL-1 $\beta$ -Produktion durch IL-10 gehemmt [De Waal-Malefyt et al. 1991, Nicola 1997]. Kipar [2002] konnte feststellen, dass es bei Katzen, die resistent gegenüber FIP waren und eine effektive FCoV-spezifische Immunantwort entwickelten, zur IL-10-Aufregulierung im lymphatischen Gewebe kam, wodurch eine exzessive Makrophagenaktivierung und FIP verhindert wurden. Bei Katzen, die eine FIP entwickelten, führte dagegen ein geringer Spiegel an IL-12 zu einer weniger effektiven Immunantwort und zu einer größeren Viruslast. Die Monozyten- und Histiozyten-Aktivierung wurde zudem nicht unterdrückt. Dies könnte zur Entwicklung der FIP führen [Kipar 2002].

Die Leber ist das erste Organ, das vom Blutstrom nach dem Darm erreicht wird. Da FECV eine enterale Infektion ist und in der Mehrzahl FIP-Katzen bereits vor Auftreten der FIP FECV-positiv waren, ist leicht erklärbar, dass ins Blut übergetretene FIPV, wenn sie nicht von Makrophagen aufgenommen wurden, als erstes die Leber erreichen. Hier kann es bereits zu einer Erkennung von Viren durch das Immunsystem und ersten Reaktionen auf die Infektion kommen. Folglich kann es auch durch Ansiedlung oder Befall von Makrophagen in der Leber schon frühzeitig zu FIP-spezifischen Veränderungen kommen. Die Leber als aktives Organ in der Immunabwehr schüttet bei Stimulation schnell die erforderlichen akute-Phase-Proteine aus. Die morphologischen Veränderungen sind wegen der guten Durchblutung der Leber diffus im ganzen Parenchym verteilt. Erreicht die Infektion die Leber, so werden Hepatozyten zur Synthese von humoralen Abwehrstoffen stimuliert und die Zytokinproduktion angeregt. IL-1 $\beta$  wird von Makrophagen produziert und kann vagale Fasern in der Leber reizen

und noch in der Frühphase zu Fieber und verändertem Allgemeinbefinden führen.

Yang et al. [1998] fanden heraus, dass IL-1 $\beta$  und TNF, die von Makrophagen produziert wurden, Schädigungen der Leber fördern. Sie verabreichten in ihrem Versuch Ratten mit akuter Pankreatitis eine Substanz (Macrophage pacifying compound, CNI-1493), die die Zytokinproduktion durch Makrophagen hemmt. In der Folge konnte keine vermehrte Synthese der mRNA von IL-1 $\beta$  und TNF mehr nachgewiesen werden und die hepatozellulären Schäden im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne CNI-1493 waren vermindert. Daraus folgerten die Autoren einen erheblichen schädigenden Effekt dieser Zytokine auf das Lebergewebe. Dies bestätigt die These, dass die Veränderungen bei FIP nicht allein virusinduziert sind, sondern immunpathologische Geschehnisse eine wichtige Rolle spielen. Das besondere an der Behandlung mit CNI-1493 ist, dass Monozyten weiterhin antiinflammatorische Zytokine wie TGF $\beta$  produzieren können [Tracey 1998]. Die selbe Substanz hatte auch positive Effekte bei Mäusen mit polymikrobieller Peritonitis [Villa et al. 1997].

Die Fähigkeit von TNF, eine Nekrose oder Apoptose herbeizuführen, ist für mehrere Zelllinien bekannt, darunter auch Hepatozyten. Als weiterer wichtiger Mechanismus für die folgende Schädigung von Leberzellen wird die Fähigkeit von IL-1 $\beta$  und TNF betrachtet, durch Aufregulierung von ICAM-1,  $\beta$ 2-Integrinen, VCAM-1 und PECAM-1 die Leukozytenmigration entscheidend beeinflussen zu können. Ins Leberparenchym ausgewanderte neutrophile Granulozyten sorgen ihrerseits für Leberschädigungen. Da CNI-1493 in der in den Studien [Villa et al. 1997, Tracey 1998] angewandten Konzentration nicht die Synthese von NO herabsetzt, könnten die Vorteile für die Leber durch einen Ausgleich der entzündungsfördernden und -hemmenden Substanzen erreicht worden sein.

Eine Studie von Tan et al. [2007] ergab, dass die Aufgabe der Makrophagen, apoptotische neutrophile Granulozyten zu phagozytieren, nicht nur dem entzündungsfreien Abtransport toter Zellen dient. Im Zuge der Phagozytose nehmen die Makrophagen auch die in den Zellen enthaltenen Granula auf. Diese enthalten antimikrobielle Peptide, die nicht von Makrophagen selbst produziert werden können. Die aufgenommenen Granula verschmelzen mit Endosomen in den Makrophagen. Dieser Mechanismus kommt der Abwehr intrazellulärer Pathogene wie z.B. Mykobakterien zu Gute. Die aufgenommenen Peptide vermindern die Anzahl der intrazellulären Mikroorganismen und reduzieren so die Infektion. Es wäre interessant zu wissen, ob dieser Mechanismus auch im Falle der FIP wirkt.

Nach dem Eintritt in ein Entzündungsgebiet werden neu rekrutierte neutrophile Granulozyten schnell apoptotisch, was eine wichtige Komponente der Immunabwehr darstellt [Aleman et al. 2005]. *M. tuberculosis* hat als intrazelluläres Bakterium einen Mechanismus entwickelt, seine

Verschmelzung mit Lysosomen des Makrophagen zu verhindern. Die Verschmelzung mit den aufgenommenen Granula der neutrophilen Granulozyten kann jedoch nicht verhindert werden [Tan et al. 2007].

IL-1 $\beta$  kann CRH-enthaltende Neuronen des Nucleus paraventricularis im Hypothalamus aktivieren und gilt deshalb als physiologische Verbindung zwischen dem neuroendokrinen System und dem Immunsystem [Bateman et al. 1989]. Diese Stimulation wird durch zentrale Freisetzung von PGE<sub>2</sub> erreicht [Morimoto et al. 1989]. Obwohl in der Studie von Swain und Maric [1996] gezeigt werden konnte, dass die Freisetzung von IL-1 $\beta$  durch Glukocorticoidgabe gehemmt wird, ist in klinischen Versuchen mit FIP-Katzen kein heilungsfördernder Erfolg eingetreten. Der Krankheitsverlauf kann zwar durch Gabe von Glucocorticoiden oder anderen Immunsuppressiva verlangsamt werden, jedoch tritt keine Heilung ein [Hartmann und Ritz 2008].

In dem Projekt von Swain und Maric [1996] wurden die Gallengänge von Ratten operativ verschlossen und die Aktivierung von Neuronen durch Messung von intrazellulärem FOS gemessen. Als Stimulus für die Neuronenaktivierung diente intraventrikulär verabreichtes IL-1 $\beta$ . Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass cholestatisch bedingte Leberveränderungen zu einer verringerten Fähigkeit der Aktivierung zentraler Neuronen führen kann und dass dies ursächlich für verschiedene physiologische und verhaltensbedingte Veränderungen des Patienten sein kann [Swain und Maric 1996]. Da im Fall der FIP die Expression von IL-1 $\beta$  in Gallengängen vermindert ist im Vergleich zu Katzen ohne FIP, und da die Gallengänge teilweise in FIP-spezifische Veränderungen (periportale Infiltrate, Granulome) eingebunden sind, muss überlegt werden, ob auch bei FIP cholestatisch bedingte Leberveränderungen vorliegen, die zu Auswirkungen auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse führen. So kann es trotz der Expression von IL-1 $\beta$  in den Kupfferzellen der Leber zu einer Beeinträchtigung der Aktivierung von Zellen im Hypothalamus kommen, die für die Ausprägung von Allgemeinsymptomen verantwortlich sind.

In einer weiteren Studie wurde demonstriert, dass die Effekte von IL-1 $\beta$  auf das Allgemeinbefinden sich bei Ratten mit Leberschäden verstärken, je mehr IL-1 $\beta$  im ZNS vorhanden ist [Swain et al. 1998]. Stimuli wie Entzündung oder psychischer Stress verstärken die Produktion von IL-1 $\beta$  im ZNS und verschlechtern damit das Allgemeinbefinden [Swain et al. 1998].

IL-1 $\beta$  induziert die Translation seiner eigenen mRNA [Schindler 1990b]. Die Autoren stellen dar, dass die Stimulation peripherer mononukleärer Blutzellen mit C5a, einer Komplement-

komponente, die in Entzündungsgeschehen häufig gleichzeitig mit IL-1 $\beta$  gefunden werden kann, nur für die Transkription in mRNA ausreicht. Die Translation und damit der Protein-nachweis ist erst nach weiterer Stimulation mit LPS oder IL-1 $\beta$  selbst möglich.

## 6 Zusammenfassung

- In dieser Arbeit wurde ein Untersuchungsverfahren zum Nachweis von felinem IL-1 $\beta$  mittels Immunhistologie angewandt. Es ist gelungen, ein Protokoll zu entwickeln, das routinemäßig angewandt werden kann und einen zuverlässigen Nachweis von zellständigem IL-1 $\beta$  liefert. Bisher veröffentlichte Protokolle [Kipar 2002] können nicht mehr verwendet werden, da der dort eingesetzte Primärantikörper nicht mehr erhältlich ist.
- Das Immunhistologieprotokoll verwendet eine Antigendemaskierung mit Target Retrieval<sup>®</sup> und eine Detektion des Antikörpers mit der Peroxidase-anti-Peroxidase-Methode.
- Das entwickelte Protokoll wurde angewandt auf Lebergewebe von 82 entweder an FIP gestorbenen oder wegen FIP euthanasierten Katzen und an 91 Katzen einer FIP-negativen Kontrollgruppe aus dem Routine-Sektionmaterial des Instituts für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen.
- Bei allen Katzen mit FIP konnten die erkrankungstypischen pathologisch-anatomischen sowie -histologischen Befunde erhoben werden und ein positiver Nachweis des Coronavirus-Antigens mittels Immunperoxidase durchgeführt werden.
- In der Immunhistologie konnte IL-1 $\beta$  in Gewebsmakrophagen (in Granulomen), Monozyten und Kupfferzellen sowie in Gallengangsepithelzellen in der Leber gefunden werden.
- Dabei wurde IL-1 $\beta$  in Makrophagen und Monozyten signifikant häufiger bei Katzen mit FIP nachgewiesen, wogegen IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen signifikant häufiger bei Katzen ohne FIP beobachtet werden konnte. IL-1 $\beta$  in Kupfferzellen wurde bei beiden Katzensgruppen ohne signifikanten Unterschied gefunden.
- In der Diskussion werden die erhobenen Befunde und ihr Stellenwert in der Pathogenese der FIP besprochen. Es wird geschlossen, dass IL-1 $\beta$  durch seine vielseitigen Wechselwirkungen mit anderen Zytokinen sowie mit verschiedenen Zellen im Körper einen Einfluss

auf die Allgemeinsymptome bei FIP haben kann. Die auf diesem Gebiet bisher bekannten Studien werden in der Literaturübersicht vorgestellt. Unter Berücksichtigung der Studien von Gaige et al. [2004], Hansen und Krueger [1997] und Luheshi et al. [2000] wird angenommen, dass IL-1 $\beta$ , auch wenn es ortsständig produziert wird, Effekte im ZNS und systemische Wirkungen ausüben kann.

- Die Expression von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen ist bisher nicht beschrieben. Da sie nicht im Zusammenhang mit FIP vorkommt bzw. bei Katzen mit FIP abnimmt, ist eine Ursache für das Vorkommen von IL-1 $\beta$  in Gallengangsepithelzellen noch zu erforschen. Die Auswertungen nach Alter und Grunderkrankung der Tiere waren hierbei nicht hinweisgebend.
- Viele Erkenntnisse über Zytokinwirkungen stammen aus der Humanmedizin. Es kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, in wieweit sie auf die Katze übertragbar sind.

## 6.1 Summary

- In this study we developed a protocol for immunohistochemical detection of feline IL-1 $\beta$ . We managed to establish a protocol for routine use with reliable results in demonstrating cell-associated IL-1 $\beta$ . Previously published protocols [Kipar 2002] cannot be used anymore as the primary antibody is no longer available.
- This protocol uses Target Retrieval<sup>®</sup> for antigen-demasking and a peroxidase-antiperoxidase method for visualization of the antigen.
- We evaluated liver tissues of 173 cats that had died of FIP or were euthanized due to FIP or diseases other than FIP, respectively (control group). All cats were necropsied at the Institute for Veterinary Pathology of the Justus-Liebig-University Giessen.
- In all cats with FIP the typical gross and histologic lesions could be demonstrated and FCoV antigen could be detected using immunohistochemistry.
- IL-1 $\beta$  could be found in macrophages in granulomas, monocytes, and Kupffer cells as well as in bile duct epithelium in the liver.
- IL-1 $\beta$  was expressed significantly more often in macrophages and monocytes of cats with FIP whereas it was significantly more often expressed in bile duct epithelium in cats of the control group. IL-1 $\beta$  in Kupffer cells occurred in both groups without significant difference.

- The results are discussed and integrated into the existing picture of the pathogenesis of FIP. We conclude that IL-1 $\beta$  and its multifactoral interactions with other cytokines and cells must in fact have an impact on the general symptoms in FIP. Considering the studies of Gaige et al. [2004], Hansen und Krueger [1997] und Luheshi et al. [2000] we assume that IL-1 $\beta$  has systemic effects in spite of its local production.
- The expression of IL-1 $\beta$  in bile duct epithelium has not been described yet. As it is not connected to FIP, rather even negatively correlated, and decreases in cats with FIP, we cannot point out where it originates from. Further studies will have to evaluate this. The expression of IL-1 $\beta$  in bile duct epithelium was, however, not attributable to age or underlying causative disease.
- Many concepts about interactions between and effects of cytokines are derived from human studies. Therefore, we must be cautious when applying them to the cat.

## 7 Literaturverzeichnis

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S., 1997. Cytokines. In: Cellular and molecular Immunology, 3rd Ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 250-277.

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S., 2000a. Diseases caused by immune responses: hypersensitivity and autoimmunity. In: Cellular and molecular Immunology, 4th Ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 404-423.

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S., 2000b. The major histocompatibility complex. In: Cellular and molecular immunology, 4th Ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 63-78 .

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., Toth, S., Herrewegh, A.A., Jarrett, O., 1996. Feline coronavirus in the intestinal contents of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Rec* 139, 522-523.

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.

Aleman, M., de la Barrera, S.S., Schierloh, P.L., Alves, L., Yokobori, N., Baldini, M., Abbate, E., Sasiain, M.C., 2005. In tuberculous pleural effusions, activated neutrophils undergo apoptosis and acquire a dendritic cell-like phenotype. *J Infect Dis* 192, 399-409.

Anforth, H.R., Bluthe, R.M., Bristow, A., Hopkins, S., Lenczowski, M.J., Luheshi, G., Lundkvist, J., Michaud, B., Mistry, Y., Van Dam, A.M., Zhen, C., Dantzer, R., Poole, S., Rothwell, N.J., Tilders, F.J., Wollman, E.E., 1998. Biological activity and brain actions of recombinant rat interleukin-1alpha and interleukin-1beta. *Eur Cytokine Netw* 9, 279-288.

Balkwill, F.R., Burke, F., 1989. The cytokine network. *Immunol Today* 10, 299-304.

Banks, W.A., Kastin, A.J., Broadwell, R.D., 1995. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation* 2, 241-248.

Bateman, A., Singh, A., Kral, T., Solomon, S., 1989. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Rev* 10, 92-112.

Bazan, J.F., 1989. A novel family of growth factor receptors: a common binding domain in the growth hormone, prolactin, erythropoietin and IL-6 receptors, and the p75 IL-2 receptor beta-chain. *Biochem Biophys Res Commun* 164, 788-795.

Bazan, J.F., 1990. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 6934-6938.

Boenisch, T., 2004. Can a more selective application of antigen retrieval facilitate standardization in immunohistochemistry? *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 12, 172-176.

Boenisch, T., 2005. Effect of heat-induced antigen retrieval following inconsistent formalin fixation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 13, 283-286.

Boenisch, T., 2006. Heat-induced antigen retrieval: what are we retrieving? *J Histochem Cytochem* 54, 961-964.

Brauner, A., Hylander, B., Wretling, B., 1996. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist in dialysate and serum from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 27, 402-408.

Broudy, V.C., Kaushansky, K., Harlan, J.M., Adamson, J.W., 1987. Interleukin-1 stimulates human endothelial cells to produce granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor. *J Immunol* 139, 464.

Chang, Y.Y., Ouyang, Q., 2008. [Expression and significance of mucosal beta-defensin-2, TNFalpha and IL-1beta in ulcerative colitis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 47, 11-14.

Combe, C., Duplaa, C., Couffinhal, T., Moreau, C., Bonnet, J., 1995. Induction of intercellular adhesion molecule-1 by monocyte adhesion to endothelial cells in human culture system. *J Cell Physiol* 164, 295-303.

Danis, V.A., Millington, M., Hyland, V.J., Grennan, D., 1995. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism. *Clin Exp Immunol* 99, 303-310.

Dantzer, R., 2001. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* 933, 222-234.

de Haan, C.A., Vennema, H., Rottier, P.J., 2000. Assembly of the coronavirus envelope: homotypic interactions between the M proteins. *J Virol* 74, 4967-4978.

de Waal Malefyt, R., Abrams, J., Bennett, B., Figdor, C.G., de Vries, J.E., 1991. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 174, 1209-1220.

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.

Delmas, B., Laude, H., 1990. Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *J Virol* 64, 5367-5375.

Delmas, B., Gelfi, J., L'Haridon, R., Vogel, L.K., Sjostrom, H., Noren, O., Laude, H., 1992. Aminopeptidase N is a major receptor for the entero-pathogenic coronavirus TGEV. *Nature* 357, 417-420.

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

Dinarello, C.A., 1987. The biology of interleukin 1 and comparison to tumor necrosis factor. *Immunol Lett* 16, 227-231.

Dinarello, C.A., 1989. The endogenous pyrogens in host-defense interactions. *Hosp Pract (Off Ed)* 24, 111-115, 118, 121 passim.

Dinarello, C.A., 1991. Inflammatory cytokines: interleukin-1 and tumor necrosis factor as effector molecules in autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol* 3, 941-948.

Dinarello, C.A., 1996. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 87, 2095-2147.

Dinarello, C.A., 1997a. Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev* 8, 253-265.

Dinarello, C.A., 1997b. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest* 112, 321S-329S.

Dinarello, C.A., Ikejima, T., Warner, S.J., Orencole, S.F., Lonnemann, G., Cannon, J.G., Libby, P., 1987. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J Immunol* 139, 1902-1910.

Dunn, A.J., 1993. Role of cytokines in infection-induced stress. *Ann N Y Acad Sci* 697, 189-202.

Ek, M., Kurosawa, M., Lundeberg, T., Ericsson, A., 1998. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1beta: role of endogenous prostaglandins. *J Neurosci* 18, 9471-9479.

Endres, S., van der Meer, J.W., Dinarello, C.A., 1987. Interleukin-1 in the pathogenesis of fever. *Eur J Clin Invest* 17, 469-474.

Euler, T., 2005. Vorkommen und Verteilung spezifischer Veränderungen in den Lymphknoten von Katzen mit natürlicher feline infektiöser Peritonitis (FIP). *Vet. med. Diss.* Gießen.

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.

Fadok, V.A., Bratton, D.L., Konowal, A., Freed, P.W., Westcott, J.Y., Henson, P.M., 1998. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J Clin Invest* 101, 890-898.

Fan, S.T., Hsia, K., Edgington, T.S., 1994. Upregulation of human immunodeficiency virus-1 in chronically infected monocytic cell line by both contact with endothelial cells and cytokines. *Blood* 84, 1567-1572.

Fehr, D., Holznagel, E., Bolla, S., Hauser, B., Herrewegh, A.A.P.M., Horzinek, M.C., Lutz, H., 1995. Evaluation of the safety and efficacy of a modified live FIPV vaccine under field conditions. *Feline Pract* 23, 83-88.

Fenner, F.J., Gibbs, E.P.J., Murphy, F.A., Rott, R., Studdert, M.J., White, D.O., 1993. Coronaviridae. In: *Veterinary Virology*, 2nd Ed., Academic Press, Inc., San Diego, 457-469.

Foley, J.E., Poland, A., Carlson, J., Pedersen, N.C., 1997a. 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., Poland, A., Carlson, J., Pedersen, N.C., 1997b. 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., 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). *Pflugers Arch* 431, 923-927.

Gaige, S., Abou, E., Abysique, A., Bouvier, M., 2004. Effects of interactions between interleukin-1 beta and leptin on cat intestinal vagal mechanoreceptors. *J Physiol* 555, 297-310.

Gallis, B., Prickett, K.S., Jackson, J., Slack, J., Schooley, K., Sims, J.E., Dower, S.K., 1989. IL-1 induces rapid phosphorylation of the IL-1 receptor. *J Immunol* 143, 3235-3240.

Gauldie, J., Sauder, D.N., McAdam, K.P., Dinarello, C.A., 1987. Purified interleukin-1 (IL-1) from human monocytes stimulates acute-phase protein synthesis by rodent hepatocytes in vitro. *Immunology* 60, 203-207.

Gaykema, R.P., Dijkstra, I., Tilders, F.J., 1995. Subdiaphragmatic vagotomy suppresses endotoxin-induced activation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons and ACTH secretion. *Endocrinology* 136, 4717-4720.

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.

Ghezzi, P., Dinarello, C.A., Bianchi, M., Rosandich, M.E., Repine, J.E., White, C.W., 1991. Hypoxia increases production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human mononuclear cells. *Cytokine* 3, 189-194.

Giordano, A., Spagnolo, V., Colombo, A., Paltrinieri, S., 2004. Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection. *Vet J* 167, 38-44.

Goitsuka, R., Hirota, Y., Hasegawa, A., Tomoda, I., 1987. Release of interleukin 1 from peritoneal exudate cells of cats with feline infectious peritonitis. *Nippon Juigaku Zasshi* 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.

Goodman, R.B., Wood, R.G., Martin, T.R., Hanson-Painton, O., Kinasewitz, G.T., 1992. Cytokine-stimulated human mesothelial cells produce chemotactic activity for neutrophils including NAP-1/IL-8. *J Immunol* 148, 457-465.

Gordon, F.J., 2000. Effect of nucleus tractus solitarius lesions on fever produced by interleukin-1beta. *Auton Neurosci* 85, 102-110.

Gunn-Moore, D.A., Caney, S.M., 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.

Hansen, M.K., Krueger, J.M., 1997. Subdiaphragmatic vagotomy blocks the sleep- and fever-promoting effects of interleukin-1beta. *Am J Physiol* 273, R1246-1253.

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

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.

Hartmann, K., Ritz, S., 2008. Treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol* 123, 172-175.

Hasday, J.D., Bannerman, D., Sakarya, S., Cross, A.S., Singh, I.S., Howard, D., Drysdale, B.E., Goldblum, S.E., 2001. Exposure to febrile temperature modifies endothelial cell response to tumor necrosis factor-alpha. *J Appl Physiol* 90, 90-98.

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

Hayashi, T., Goto, N., Takahashi, R., Fujiwara, K., 1977. Systemic vascular lesions in feline infectious peritonitis. *Nippon Juigaku Zasshi* 39, 365-377.

Hegyí, A., Kolb, A.F., 1998. Characterization of determinants involved in the feline infectious peritonitis virus receptor function of feline aminopeptidase N. *J Gen Virol* 79, 1387-1391.

Heim, M.H., 1996. The Jak-STAT pathway: specific signal transduction from the cell membrane to the nucleus. *Eur J Clin Invest* 26, 1-12.

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.

Hickman, M.A., Morris, J.G., Rogers, Q.R., Pedersen, N.C., 1995. Elimination of feline coronavirus infection from a large experimental specific pathogen-free cat breeding colony by serologic testing and isolation. *Feline Pract* 23, 96-102.

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

Hirschberger, J.K., Hartmann, N., Wilhelm, N., Frost, J., Lutz, H. und Kraft, W., 1995. Klinik und Diagnostik der feline infektiösen Peritonitis. *Tierärztl Prax* 23, 92-99.

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

Hohdatsu, T., Sasamoto, T., Okada, S., Koyama, H., 1991b. Antigenic analysis of feline coronaviruses with monoclonal antibodies (MAbs): preparation of MAbs which discriminate between FIPV strain 79-1146 and FECV strain 79-1683. *Vet Microbiol* 28, 13-24.

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.

Hök, K., 1989. Demonstration of feline infectious peritonitis virus in conjunctival epithelial cells from cats. A simple and reliable method for clinical veterinary virology screening. *Apmis* 97, 820-824.

Holmes, K.V., Lai, M.M.C., 1996. Coronaviridae: The viruses and their replication. In: *Fields Virology*, 3rd Ed., Fields, B.N., Knipe, D.E. und Howley, P.M., Eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1075-1093 .

Hoskins, J.D., 1997. Update on feline coronavirus disease. In: *Consultations in feline internal medicine* 3, August, J.R., Ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 44-50 .

Jobling, S.A., Auron, P.E., Gurka, G., Webb, A.C., McDonald, B., Rosenwasser, L.J., Gehrke, L., 1988. Biological activity and receptor binding of human interleukin-1 beta and subpeptides. *J Biol Chem* 263, 16372-16378.

Jonjic, N., Peri, G., Bernasconi, S., Sciacca, F.L., Colotta, F., Pelicci, P., Lanfrancone, L., Mantovani, A., 1992. Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. *J Exp Med* 176, 1165-1174.

Jorizzo, J.L., 1993. Classification of vasculitis. *J Invest Dermatol* 100, 106S-110S.

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

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., 2002. Zur Pathogenese der Felinen Infektiösen Peritonitis (FIP). Habilitationsschrift. Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen.

Kipar, A., Baptiste, K., Meli, M.L., Barth, A., Knietsch, M., Reinacher, M., Lutz, H., 2005a. Age-related dynamics of constitutive cytokine transcription levels of feline monocytes. *Exp Gerontol* 40, 243-248.

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

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

Kishimoto, T., Taga, T., Akira, S., 1994. Cytokine signal transduction. *Cell* 76, 253-262.

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.

Klumperman, J., Locker, J.K., Meijer, A., Horzinek, M.C., Geuze, H.J., Rottier, P.J., 1994. Coronavirus M proteins accumulate in the Golgi complex beyond the site of virion budding. *J Virol* 68, 6523-6534.

Kohase, M., May, L.T., Tamm, I., Vilcek, J., Sehgal, P.B., 1987. A cytokine network in human diploid fibroblasts: interactions of beta-interferons, tumor necrosis factor, platelet-derived growth factor, and interleukin-1. *Mol Cell Biol* 7, 273-280.

- Konsman, J.P., Parnet, P., Dantzer, R., 2002. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 25, 154-159.
- Kornegay, J.N., 1978. Feline infectious peritonitis: The central nervous system form. *J Am Anim Hosp Assoc* 14, 580-584.
- Kushner, I., 1982. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 389, 39-48.
- Lai, M.M.C., Holmes, M., 2001. *Coronaviridae: The viruses and their replication*, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 1163-1185 .
- Lai, M.M.C., Cavanagh, D., 1997. The molecular biology of coronaviruses. In: *Advances in Virus research*. Academic Press, New York, 1-100 .
- Lenczowski, M.J., Bluthe, R.M., Roth, J., Rees, G.S., Rushforth, D.A., van Dam, A.M., Tilders, F.J., Dantzer, R., Rothwell, N.J., Luheshi, G.N., 1999. Central administration of rat IL-6 induces HPA activation and fever but not sickness behavior in rats. *Am J Physiol* 276, R652-658.
- Leukert, W., 2002. Untersuchung der Wirksamkeit eines Impfstoffes gegen die Feline Infektiöse Peritonitis unter Tierheimbedingungen. *Vet. med. Diss. Gießen*.
- Loftis, J.M., Huckans, M., Ruimy, S., Hinrichs, D.J., Hauser, P., 2008. Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Neurosci Lett* 430, 264-268.
- Luheshi, G.N., Bluthe, R.M., Rushforth, D., Mulcahy, N., Konsman, J.P., Goldbach, M., Dantzer, R., 2000. Vagotomy attenuates the behavioural but not the pyrogenic effects of interleukin-1 in rats. *Auton Neurosci* 85, 127-132.
- March, C.J., Mosley, B., Larsen, A., Cerretti, D.P., Braedt, G., Price, V., Gillis, S., Henney, C.S., Kronheim, S.R., Grabstein, K., et al., 1985. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. *Nature* 315, 641-647.
- Mileno, M.D., Margolis, N.H., Clark, B.D., Dinarello, C.A., Burke, J.F., Gelfand, J.A., 1995. Coagulation of whole blood stimulates interleukin-1 beta gene expression. *J Infect Dis* 172, 308-311.
- Montali, R.J., Strandberg, J.D., 1972. Extraperitoneal lesions in feline infectious peritonitis. *Vet Pathol* 9, 109-121.

Morimoto, A., Murakami, N., Nakamori, T., Sakata, Y., Watanabe, T., 1989. Possible involvement of prostaglandin E in development of ACTH response in rats induced by human recombinant interleukin-1. *J Physiol* 411, 245-256.

Mosmann, T.R., Sad, S., 1996. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 17, 138-146.

Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, M.C. und Studdert, M.J., 1999. Coronaviridae. In: *Veterinary Virology*, 3rd Ed., Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, M.C. und Studdert, M.J., Eds., Academic Press, San Diego, 495-508 .

Napoleone, E., Di Santo, A., Lorenzet, R., 1997. Monocytes upregulate endothelial cell expression of tissue factor: a role for cell-cell contact and cross-talk. *Blood* 89, 541-549.

Nemeth, E., Ganz, T., 2006. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr* 26, 323-342.

Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B.K., Ganz, T., 2004. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 113, 1271-1276.

Nicola, N.A., 1997. *Guidebook to cytokines and their receptors*, 3rd Ed., Sambrook and Tooze Publication, Oxford.

Nijijima, A., 1996. The afferent discharges from sensors for interleukin 1 beta in the hepatoportal system in the anesthetized rat. *J Auton Nerv Syst* 61, 287-291.

Orencole, S.F., Dinarello, C.A., 1989. Characterization of a subclone (D10S) of the D10.G4.1 helper T-cell line which proliferates to attomolar concentrations of interleukin-1 in the absence of mitogens. *Cytokine* 1, 14-22.

Paltrinieri, S., Cammarata, M.P., Cammarata, G., Comazzi, S., 1998. Some aspects of humoral and cellular immunity in naturally occurring feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol* 65, 205-220.

Paltrinieri, S., Grieco, V., Comazzi, S., Cammarata Parodi, M., 2001. Laboratory profiles in cats with different pathological and immunohistochemical findings due to feline infectious peritonitis (FIP). *J Feline Med Surg* 3, 149-159.

Pedersen, N.C., 1976. Serological studies of natural 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., Boyle, J.F., Floyd, K., Fudge, A., Barker, J., 1981a. An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 42, 368-377.

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

Pedersen, N.C., 1983. Feline infectious peritonitis and feline enteric coronavirus infections. *Feline Pract* 13, 5-20.

Pedersen, N.C., Evermann, J.F., McKeirnan, A.J., Ott, R.L., 1984. Pathogenicity studies of feline coronavirus isolates 79-1146 and 79-1683. *Am J Vet Res* 45, 2580-2585.

Pedersen, N.C., 1987. Virologic and immunologic aspects of feline infectious peritonitis virus infection. *Adv Exp Med Biol* 218, 529-550.

Pedersen, N.C., 1995. An overview of feline enteric coronavirus and infectious peritonitis virus infections. *Feline Pract* 23, 7-20.

Pellegrini, S., Schindler, C., 1993. Early events in signalling by interferons. *Trends Biochem Sci* 18, 338-342.

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.

Porcheray, F., Viaud, S., Rimaniol, A.C., Leone, C., Samah, B., Dereuddre-Bosquet, N., Dormont, D., Gras, G., 2005. Macrophage activation switching: an asset for the resolution of inflammation. *Clin Exp Immunol* 142, 481-489.

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.

Pruimboom, W.M., van Dijk, A.P., Tak, C.J., Bonta, I.L., Wilson, J.H., Zijlstra, F.J., 1994. Production of inflammatory mediators by human macrophages obtained from ascites. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 50, 183-192.

Rahlf, V.W., 2002. TESTIMATE6 User's Manual. idv-Data Analysis & Study Planning, Gauting/München.

Reinacher, M., 1992. Pathologie der Infektion mit dem feline Immundefizienzvirus (FIV) bei der Katze. *Prakt Tierarzt* 74, 80-81.

- Richter, M., Schinkinger, M.F., Mostl, K., 1996. Nachweis von Infektionen mit felinen Coronaviren Typ II im Blut von Katzen mittels Reverser Transcriptase Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). *Wien.Tierärztl. Mschr* 83, 263-268.
- 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.
- Rohrer, C., Suter, P.F., Lutz, H., 1993. Die Diagnostik der felinen infektiösen Peritonitis (FIP): Retrospektive und prospektive Untersuchungen. *Kleintierpraxis* 38, 379-389.
- Roikjo, C., Perdsock, M.L., Cheney, C.M., Kociba, G.J., 1985. The effects of concurrent viruses on the susceptibility of cats to the feline leukemia virus and disease. *Feline Pract* 15, 30-31.
- Roy, C.N., Andrews, N.C., 2005. Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr Opin Hematol* 12, 107-111.
- Sams, W.M.j., Thorne, E.G., Small, P., Mass, M.F., McIntosh, R.M., Stanford, R.E., 1976. Leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 112, 219-226.
- Schindler, R., Clark, B.D., Dinarello, C.A., 1990a. Dissociation between interleukin-1 beta mRNA and protein synthesis in human peripheral blood mononuclear cells. *J Biol Chem* 265, 10232-10237.
- Schindler, R., Gelfand, J.A., Dinarello, C.A., 1990b. Recombinant C5a stimulates transcription rather than translation of interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor: translational signal provided by lipopolysaccharide or IL-1 itself. *Blood* 76, 1631-1638.
- Schmidt, V., 1998. Reihe FIP: Typische Augenbefunde. *Kleintier Konkret* 2, 21-22.
- Schneider-Schaulies, J., 2000. Cellular receptors for viruses: links to tropism and pathogenesis. *J Gen Virol* 81, 1413-1429.
- Schwartz, G.J., 2002. Neural-immune gut-brain communication in the anorexia of disease. *Nutrition* 18, 528-533.
- Shiba, N., Maeda, K., Kato, H., Mochizuki, M., Iwata, H., 2007. Differentiation of feline coronavirus type I and II infections by virus neutralization test. *Vet Microbiol* 124, 348-352.
- Shipp, M.A., Look, A.T., 1993. Hematopoietic differentiation antigens that are membrane-associated enzymes: cutting is the key! *Blood* 82, 1052-1070.
- Siddel, S., Wege, H., ter Meulen, V., 1982. The structure and replication of coronaviruses. *Microbiol Immunol* 99, 131-157.

- Sironi, M., Breviario, P., Proserpio, A., Biondi, A., Vecchi, A., van Damme, J., Dejana, E., Mantovani, A., 1989. IL-1 stimulates IL-6 production in endothelial cells. *J Immunol* 142, 549.
- Slauson, D.O., Finn, J.P., 1972. Meningoencephalitis and panophthalmitis in feline infectious peritonitis. *J Am Vet Assoc* 160, 729-734.
- Sparkes, A.H., Gruffydd-Jones, T.J., Howard, P.E., Harbour, D.A., 1992. Coronavirus serology in healthy pedigree cats. *Vet Rec* 131, 35-36.
- 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 complexes (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.
- Stoddart, M.E., Gaskell, R.M., Harbour, D.A., Gaskell, C.J., 1988. Virus shedding and immune responses in cats inoculated with cell culture-adapted feline infectious peritonitis virus. *Vet Microbiol* 16, 145-158.
- Stosic-Grujicic, S., Basara, N., Milenkovic, P., Dinarello, C.A., 1995. Modulation of acute myeloblastic leukemia (AML) cell proliferation and blast colony formation by antisense oligomer for IL-1 beta converting enzyme (ICE) and IL-1 receptor antagonist (IL-1ra). *J Chemother* 7, 67-70.
- Swain, M.G., Beck, P., Rioux, K., Le, T., 1998. Augmented interleukin-1beta-induced depression of locomotor activity in cholestatic rats. *Hepatology* 28, 1561-1565.
- Swain, M.G., Maric, M., 1996. Impaired stress and interleukin-1beta-induced hypothalamic expression of the neuronal activation marker FOS in cholestatic rats. *Hepatology* 24, 914-918.
- Taga, T., Kishimoto, T., 1995. Signaling mechanisms through cytokine receptors that share signal transducing receptor components. *Curr Opin Immunol* 7, 17-23.
- Tan, B.H., Meinken, C., Bastian, M., Bruns, H., Legaspi, A., Ochoa, M.T., Krutzik, S.R., Bloom, B.R., Ganz, T., Modlin, R.L., Stenger, S., 2006. Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens. *J Immunol* 177, 1864-1871.
- Taniguchi, T., Miyazaki, T., Minami, Y., Kawahara, A., Fujii, H., Nakagawa, Y., Hatakeyama, M., Liu, Z.J., 1995. IL-2 signaling involves recruitment and activation of multiple protein tyrosine kinases by the IL-2 receptor. *Ann N Y Acad Sci* 766, 235-244.
- Tekes, G., Hofmann-Lehmann, R., Stallkamp, I., Thiel, V., Thiel, H.J., 2008. Genome organization and reverse genetic analysis of a type I feline coronavirus. *J Virol* 82, 1851-1859.

Tizard, I.R., 2008. *Veterinary Immunology*, 8th Ed., Saunders Elsevier.

Topley, N., Brown, Z., Jorres, A., Westwick, J., Davies, M., Coles, G.A., Williams, J.D., 1993. Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-8. Synergistic induction by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol* 142, 1876-1886.

Vennema, H., Poland, A., Floyd-Hawkins, K., Pedersen, N.C., 1995. A comparison of the genomes of FECVs and FIPVs and what they tell us about the relationships between feline coronavirus and their evolution. *Feline Pract* 23, 40-44.

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

Vennema, H., Heijnen, L., Zijderveld, A., Horzinek, M.C., Spaan, W.J., 1990. Intracellular transport of recombinant coronavirus spike proteins: implications for virus assembly. *J Virol* 64, 339-346.

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.

Ventura, F., Doody, J., Liu, F., Wrana, J.L., Massague, J., 1994. Reconstitution and transphosphorylation of TGF-beta receptor complexes. *Embo J* 13, 5581-5589.

Villa, P., Meazza, C., Sironi, M., Bianchi, M., Ulrich, P., Botchkina, G., Tracey, K.J., 1997. Inhibition of multiple proinflammatory mediators abrogates lethality in a murine model of polymicrobial sepsis. *J Endotoxin Res* 4, 197-204.

Vink, A., Coulie, P.G., Wauters, P., Nordan, R.P., Van Snick, J., 1988. B cell growth and differentiation activity of interleukin-HP1 and related murine plasmacytoma growth factors. Synergy with interleukin 1. *Eur J Immunol* 18, 607-612.

Ward, J.M., Gribble, D.H., Dungworth, D.L., 1974. Feline infectious peritonitis: experimental evidence for its multiphasic nature. *Am J Vet Res* 35, 1271-1275.

Ward, B.C., Pedersen, N.C., 1969. Infectious peritonitis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 154, 26-35.

Watkins, L.R., Goehler, L.E., Relton, J.K., Tartaglia, N., Silbert, L., Martin, D., Maier, S.F., 1995. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neurosci Lett* 183, 27-31.

Weber, M., 2000. Pathologische und immunhistologische Untersuchungen am Auge von Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis. *Vet. Med. Diss., Leipzig*.

Weill, D., Wautier, J.L., Dosquet, C., Wautier, M.P., Carreno, M.P., Boval, B., 1995. Monocyte modulation of endothelial leukocyte adhesion molecules. *J Lab Clin Med* 125, 768-774.

Weiss, R.C., Dodds, W.J., Scott, F.W., 1980. Disseminated intravascular coagulation in experimentally induced feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 41, 663-671.

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.

Weiss, R.C., 1994. Feline infectious peritonitis and other coronaviruses. In: *The cat. Diseases and clinical management*, 2nd Ed., Sherding, R.G., Ed. Churchill Livingstone, New York, 449-477.

Winkler, G.C., 1988. Pulmonary intravascular macrophages in domestic animal species: review of structural and functional properties. *Am J Anat* 181, 217-234.

Wolfe, L.G., Griesemer, R.A., 1966. Feline infectious peritonitis. *Pathol Vet* 3, 255-270.  
Yang, J., Denham, W., Carter, G., Tracey, K.J., Norman, J., 1998. Macrophage pacification reduces rodent pancreatitis-induced hepatocellular injury through down-regulation of hepatic tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta. *Hepatology* 28, 1282-1288.

Yurochko, A.D., Liu, D.Y., Eierman, D., Haskill, S., 1992. Integrins as a primary signal transduction molecule regulating monocyte immediate-early gene induction. *Proc Natl Acad Sci USA* 89, 9034-9038.

## 8 Abbildungen

Im Folgenden werden Beispielbilder des immunhistologischen Nachweises von IL-1 $\beta$  bei Katzen mit FIP (mit Ausnahme der Abb. 8.15, diese stammt aus der Gruppe der Kontroll-Katzen) dargestellt. Alle Bilder zeigen Ausschnitte von Lebergewebe mit organspezifischen Strukturen. Sie sollen die Bewertungskriterien verdeutlichen, nach denen die Einstufung in die unten genannten Gruppen (vgl. Kapitel 4) gemäß Häufigkeit des Auftretens des Signals pro 40er Gesichtsfeld erfolgte. Die Einteilung erfolgte in die folgenden Abstufungen:

0	kein Signal
1	gering (1-7 Zellen pro 40er Gesichtsfeld)
2	mittel (8-15 Zellen pro 40er Gesichtsfeld)
3	hoch (über 15 Zellen pro 40er Gesichtsfeld)

Tabelle 4.1: Bewertung der Signalhäufigkeit (Wiederholung)

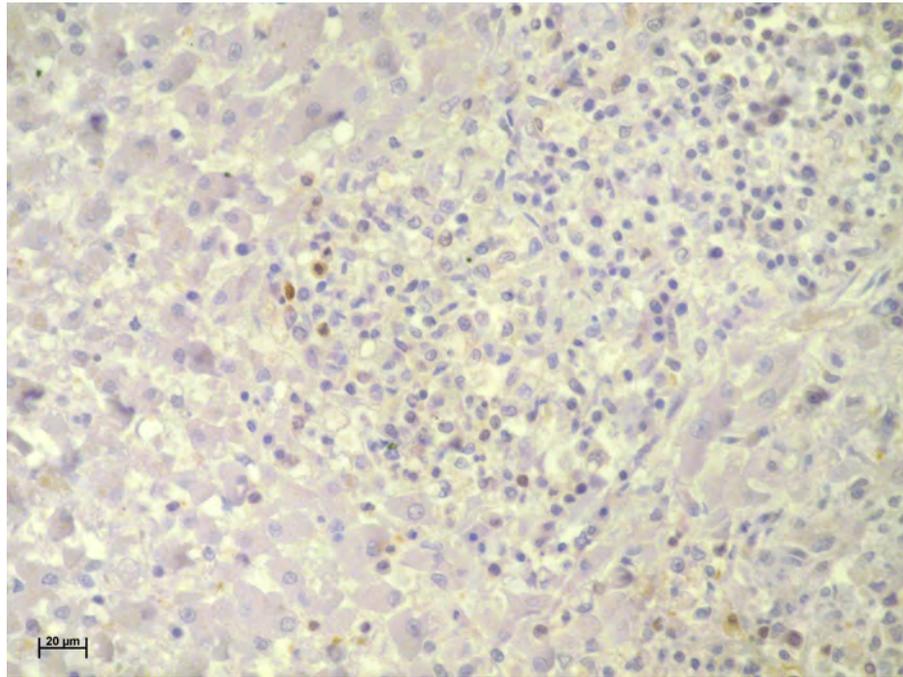


Abbildung 8.1: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : Makrophagen am Rande eines Granuloms, Eingruppierung in „1“

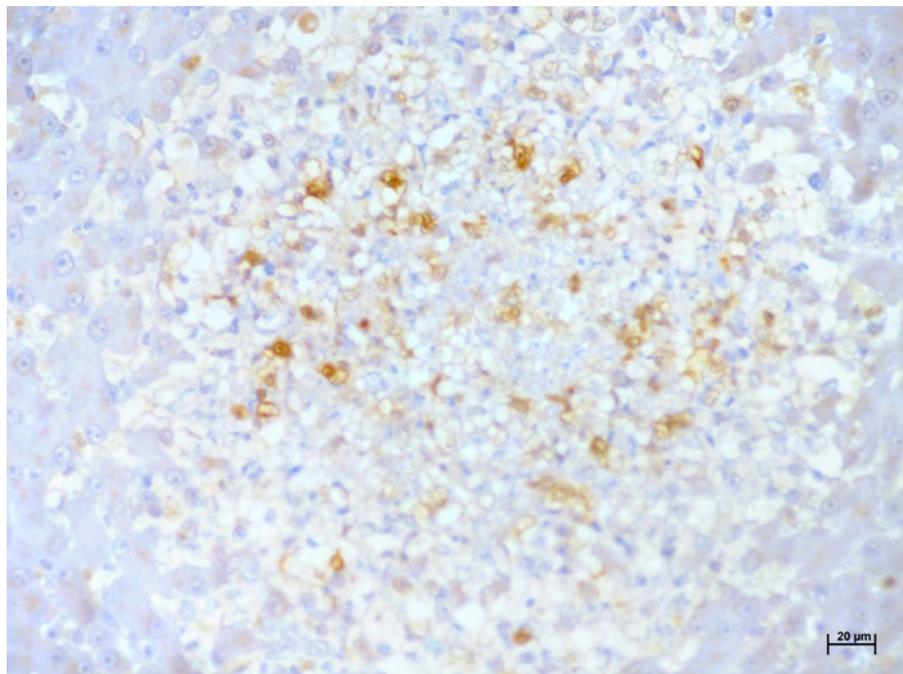


Abbildung 8.2: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : Älteres nekrotisches Granulom mit zentral gelegenen IL-1 $\beta$ -positiven Makrophagen, Eingruppierung in „2“

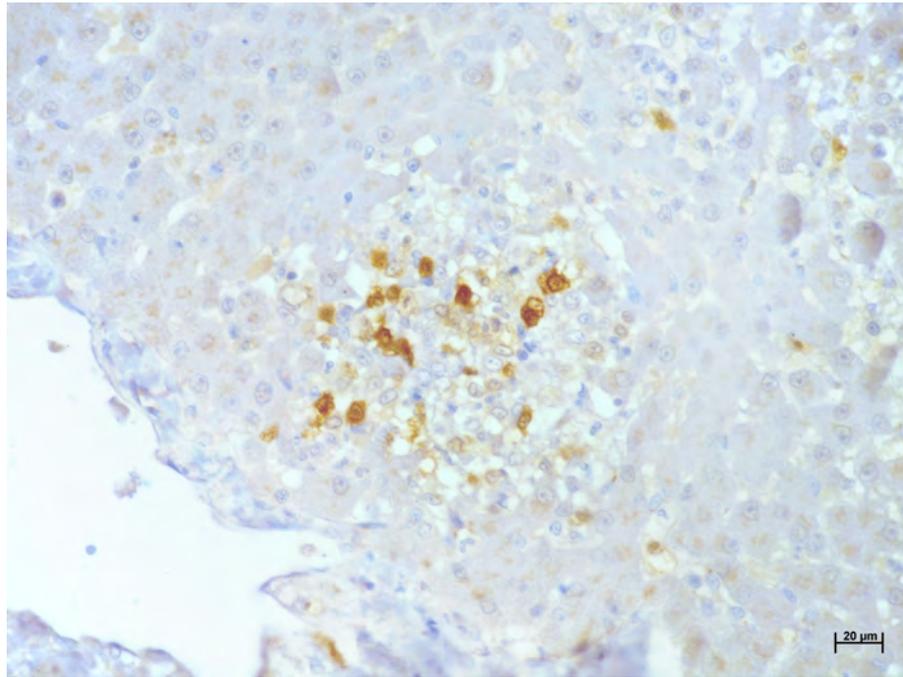


Abbildung 8.3: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : relativ kleines Granulom mit sehr vielen stark gefärbten, zentral gelegenen Makrophagen, Eingruppierung in „3“

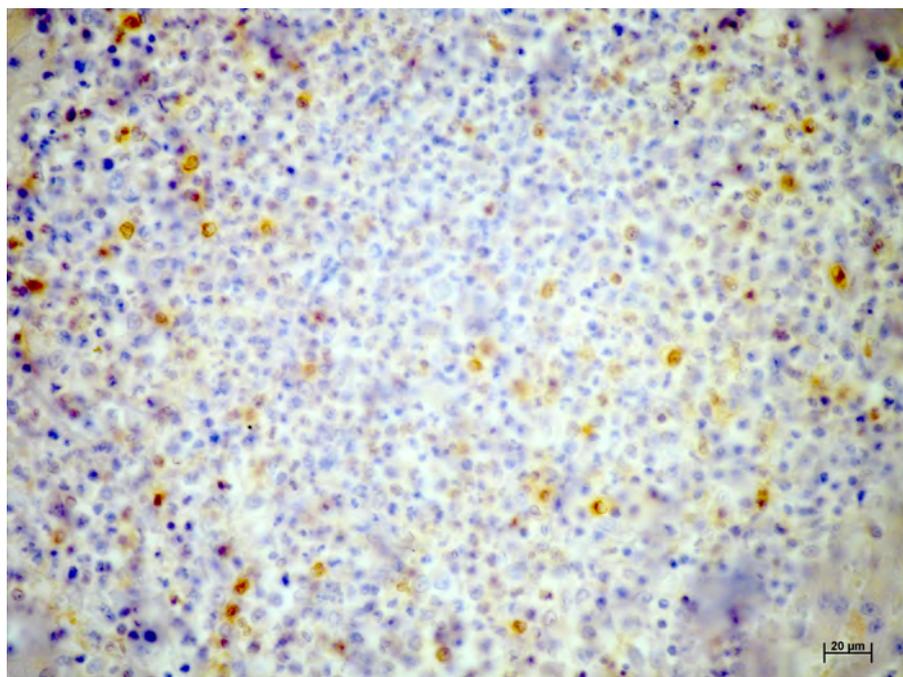


Abbildung 8.4: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : sehr großes Granulom mit sehr vielen stark gefärbten, zentral und am Rande gelegenen Makrophagen, Eingruppierung in „3“

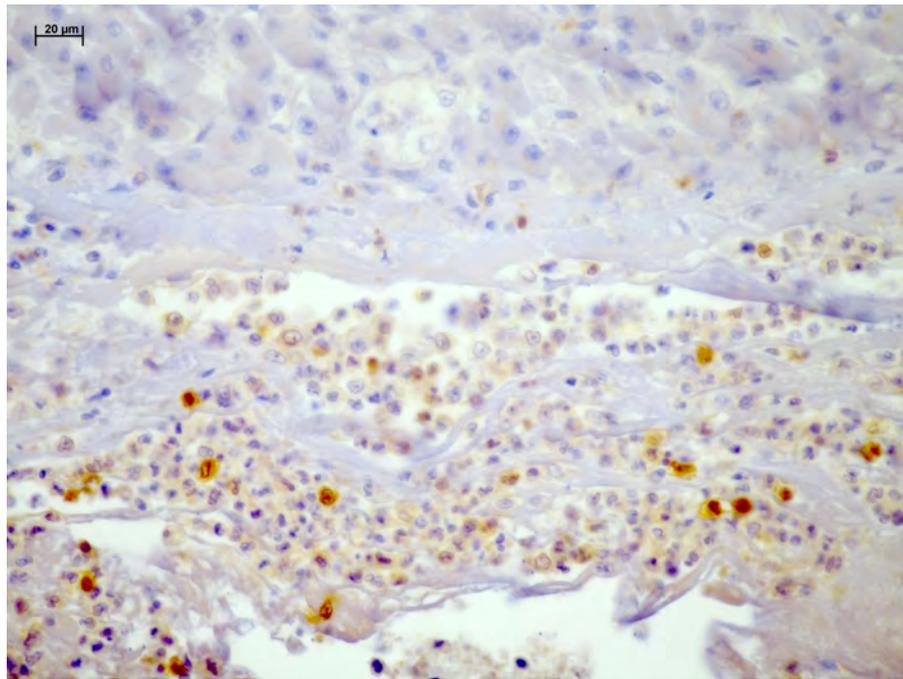


Abbildung 8.5: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : Fibringeflecht bei Perihepatitis (exsudative FIP), darin verteilt mehrere IL-1 $\beta$ -positive Makrophagen, Eingruppierung in „2“

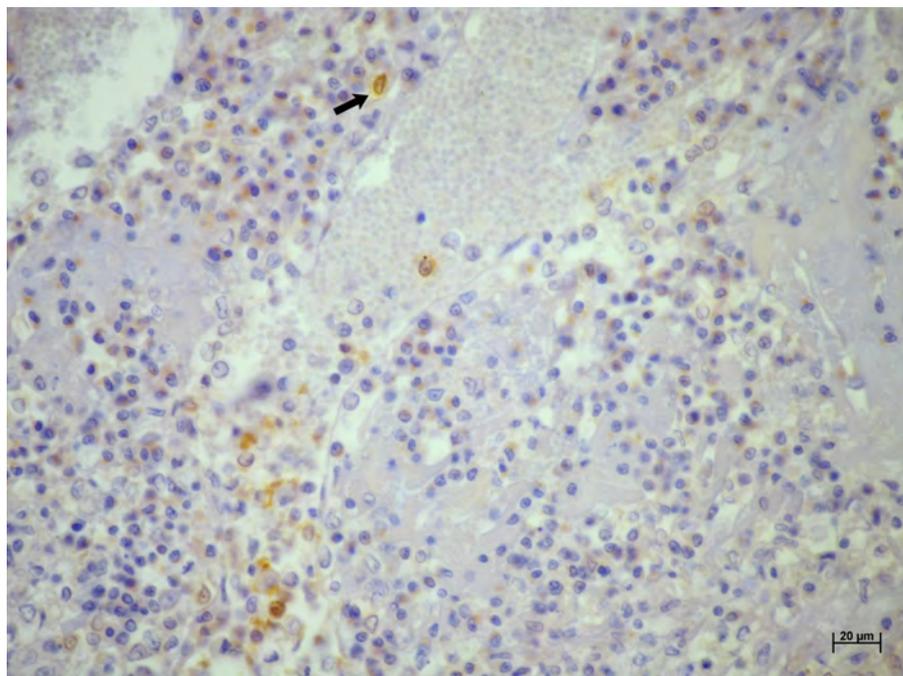


Abbildung 8.6: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : intravaskuläre IL-1 $\beta$ -positive Monozyten mit einem ausgewanderten Monozyten (Pfeil), Eingruppierung in „1“

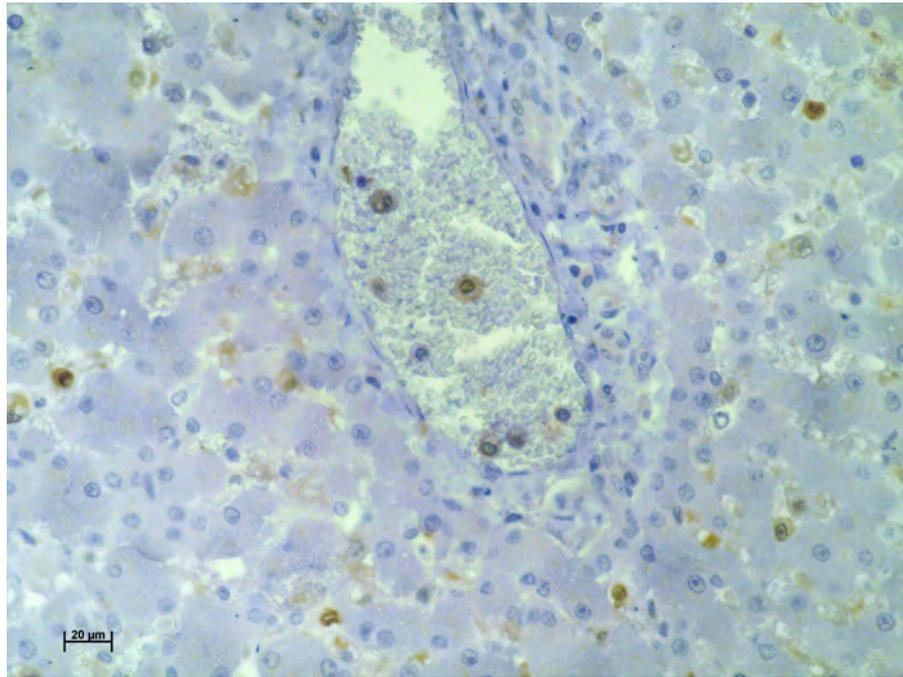


Abbildung 8.7: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : intravaskulär gelegene IL-1 $\beta$ -positive Monozyten, Eingruppierung in „1“, sowie IL-1 $\beta$ -positive Kupferzellen im umliegenden Gewebe, Eingruppierung in „2“

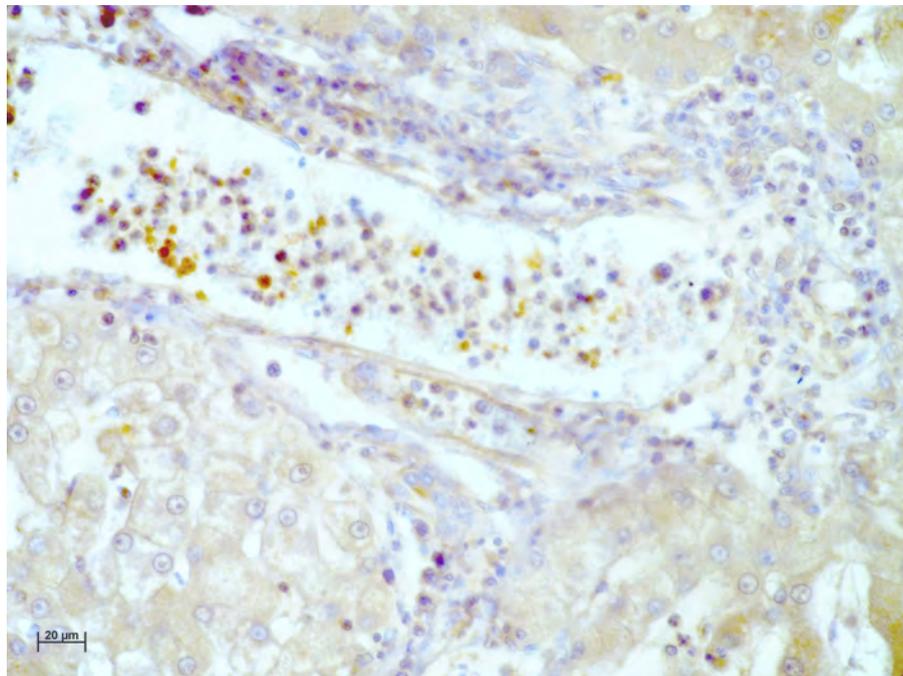


Abbildung 8.8: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : intravaskuläre Monozyten in einem Gefäß mit deutlicher Vaskulitis, Eingruppierung in „2“

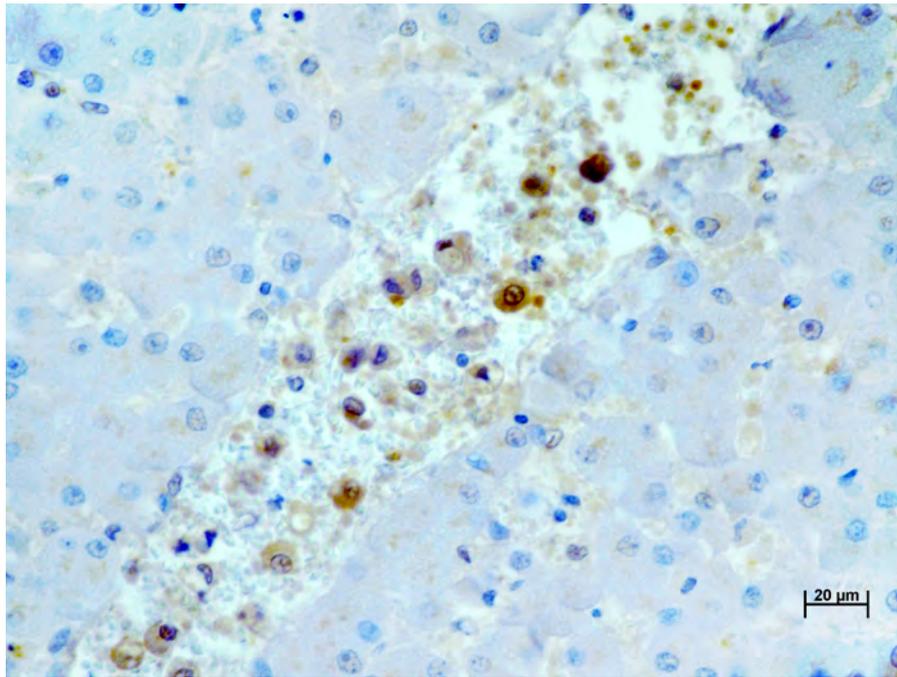


Abbildung 8.9: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : intravaskuläre Ansammlung vieler IL-1 $\beta$ -positiver Monozyten, Eingruppierung in „3“

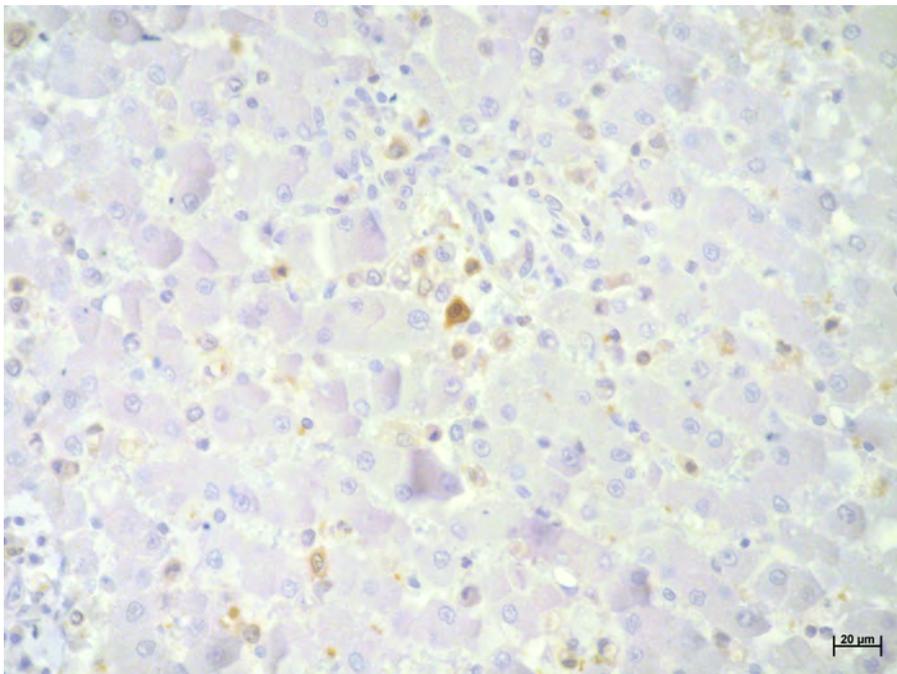


Abbildung 8.10: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : perivaskulär ausgewanderte IL-1 $\beta$ -positive Monozyten, Eingruppierung in „1“

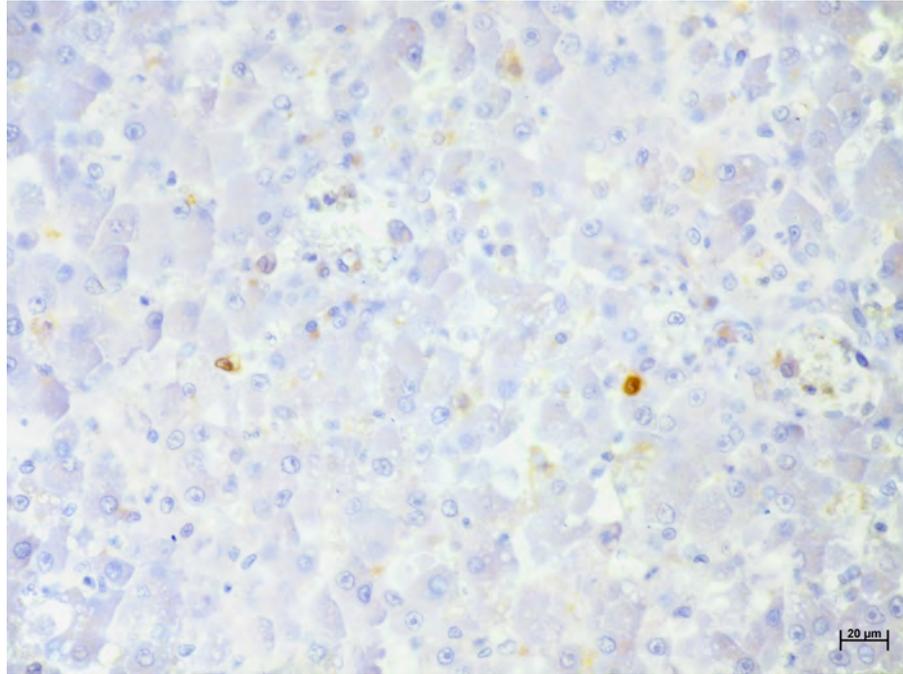


Abbildung 8.11: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ -positive Kupferzellen, Eingruppierung in „1“

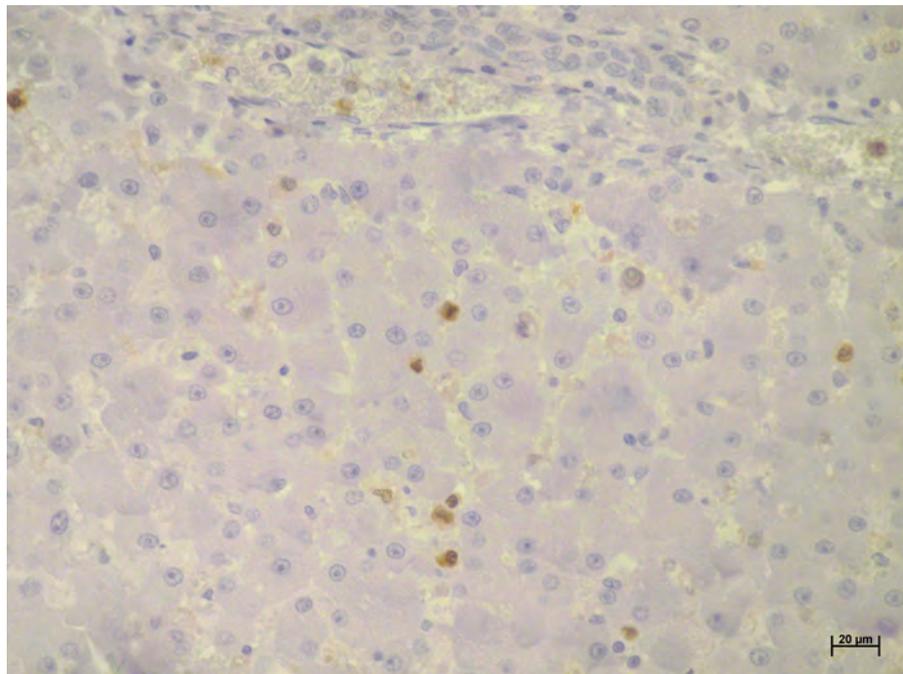


Abbildung 8.12: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ -positive Kupferzellen, Eingruppierung in „2“

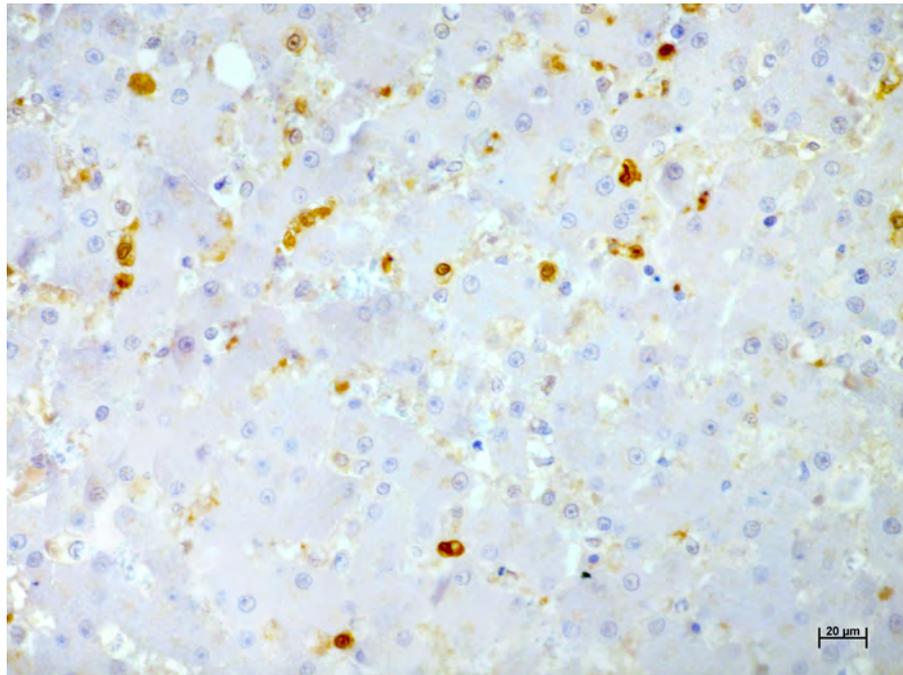


Abbildung 8.13: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ -positive Kupferzellen, Eingruppierung in „3“

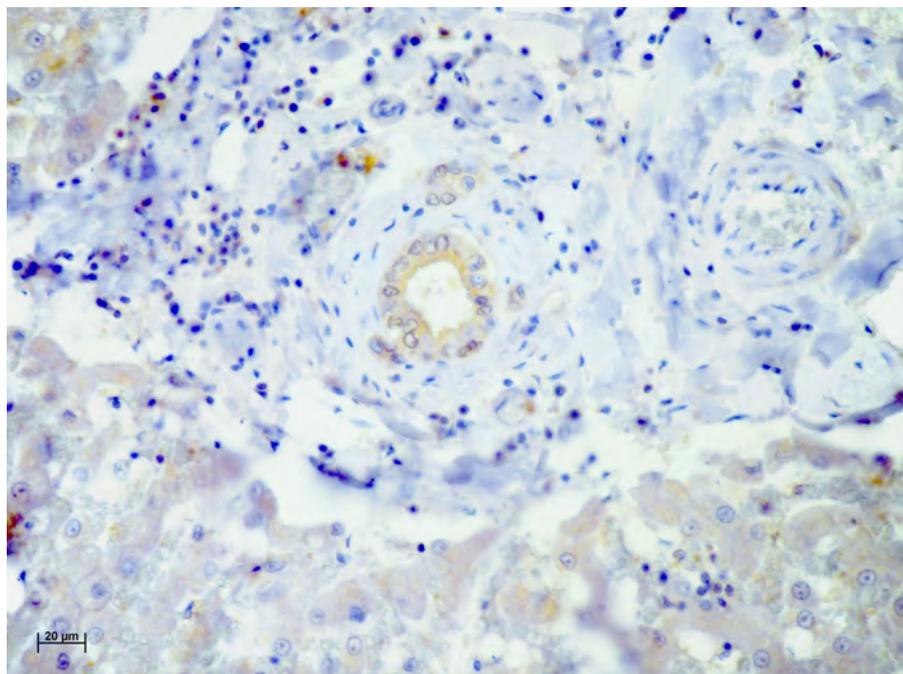


Abbildung 8.14: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ -positive Gallengangsepithelien, Eingruppierung in „1“

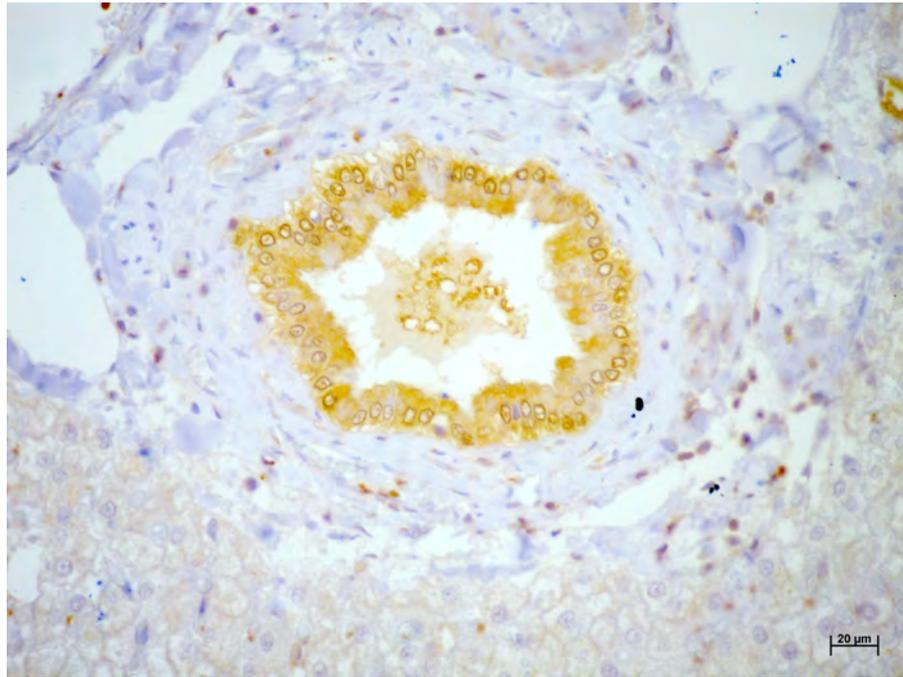


Abbildung 8.15: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ -positive Gallengangsepithelien, Eingruppierung in „3“

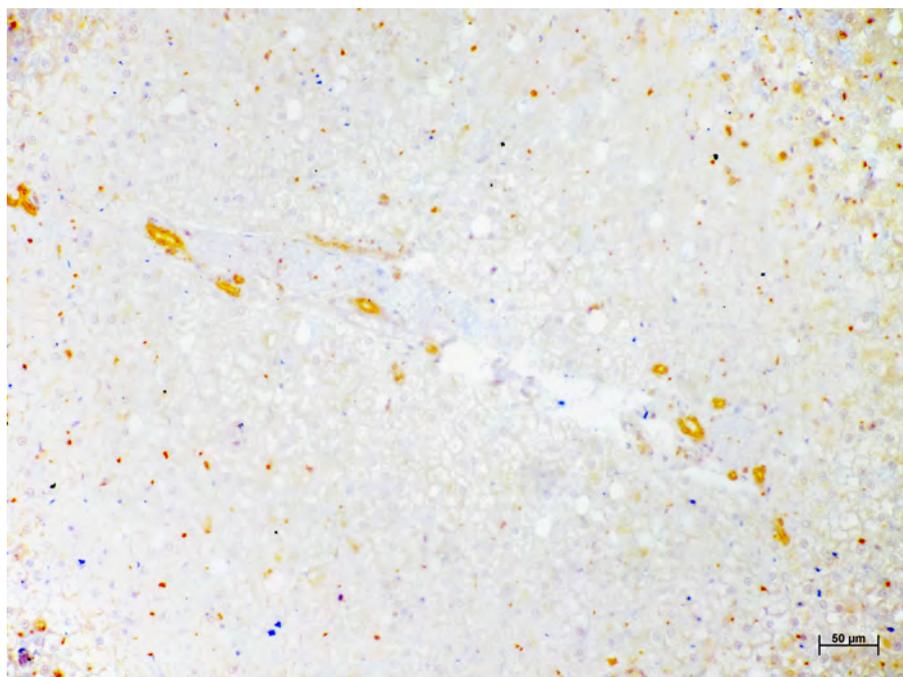


Abbildung 8.16: Immunhistologischer Nachweis von IL-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ -positive, längs und quer angeschnittene Gallengangsepithelien, Eingruppierung in „3“, sowie IL-1 $\beta$ -positive Kupferzellen, Eingruppierung in „3“

## 9 Anhang

### 9.1 Auflistung der Befunde der untersuchten FIP-Katzen

Signalement, pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Befunde (paB und phB) bei FIP-Katzen

- Tagebuchnummer (TgbNr.) 526/03: Siam, weiblich, 9 Monate  
**paB:**  
mittelgradige (mgr.) Anämie, Ikterus, Aszites, perikarderguss, Thoraxerguss, fibrinöse Pleuritis  
großes Netz, Leber: Granulome  
**phB:**  
Leber: granulomatös-nekrotisierende Hepatitis und Peritonitis  
Niere: granulomatös-nekrotisierende Nephritis  
großes Netz, Zwerchfell: Granulome  
Lunge: katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie (BP)  
Thorax: pyogranulomatöse Pleuritis
- TgbNr. 543/03: Perser, weiblich, 6 Monate  
**paB:**  
Ikterus, Anämie, 10 ml Aszites  
Leber, Niere: Granulome  
Auge: Uveitis  
**phB:**  
Niere, Leber, Lunge, Mesenteriallymphknoten (MesLn), großes Netz, Darm: granulomatös-nekrotisierende Entzündung, teils herdförmige Vaskulitis, teils Pyogranulome  
Knochenmark (KM): stark aktiviert  
Auge: granulomatöse Uveitis und Retinitis  
Milz: akute Stauung  
ZNS: Granulome in Leptomeninx
- TgbNr. 1496/03: Karthäuser, weiblich, 1 Jahr  
**paB:**  
100 ml Aszites  
großes Netz, Niere, Darm, MesLn, Leber: Granulome  
Lunge: mgr. alveoläres Ödem

- phB:**  
Leber, Ln, Darm, Niere: zahlreiche Pyogranulome  
Lunge: alveoläres Ödem  
Milz: geringgradige (ggr.) folliculäre Hyperplasie
- TgbNr. 1582/03: Britsch Kurzhaar (BKH), männlich, 4 Monate  
**paB:**  
Ikterus, 40 ml Aszites, exsudative und granulomatöse Peritonitis  
Leber, Milz, großes Netz, Pankreas: Granulome  
**phB:**  
ZNS: herdförmige granulomatöse Meningitis, ein psammomatöses Meningeom  
Leber, großes Netz, Mesenterium, Milz: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
KM: relativ zellreich  
Lunge: alveoläres Ödem, akute Stauung
  - TgbNr. 1738/03: BKH, weiblich, Monate  
**paB:**  
Abmagerung, 100 ml Thoraxerguss, hochgradige (hgr.) diffuse granulomatöse Pleuritis  
Niere: beidseitss Granulome, gefäßassoziiert  
Lunge: hgr. fibrinös-granulomatöse Pleuritis  
Milz: Granulome  
**phB:**  
Niere, Pleura, Leber, Ln, Milz, Meninx: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung
  - TgbNr. 2021/03: BKH, weiblich-kastriert, 1 Jahr  
**paB:**  
V.a. Hydrocephalus, Niere: mehrere Zysten  
fokale fibroblastische Peritonitis an Uterushornstümpfen  
Leber, Niere, Lunge: akute Stauung  
ZNS: sackartiger Eindruck, leicht fluktuierend, symmetrische Dilatation beider Seitenventrikel, 2 glasige, graue Herde im Stammhirn  
**phB:**  
ZNS: hgr. granulomatös-nekrotisierende Enzephalitis mit periventrikulärer Lokalisation, perivaskulären Infiltraten, stellenweise Malazien, gleichartige meningeale Infiltrate, mgr. Erweiterung der beiden Hemisphären  
Rückenmark (RM): Medulla oblongata: deutliche lymphoplasmazelluläre perivaskuläre Infiltrate, ebenso in Meningen  
Leber und andere Organe der Bauchhöhle: fortgeschrittene postmortale Veränderungen (pmV)  
Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem
  - TgbNr. 2060/03: Europäisch Kurzhaar (EKH), männlich, 2 Jahre  
**paB:**  
Adipositas

Niere: Granulom

Milz: ggr. akute Stauung

**phB:**

ZNS: hgr. granulomatös-nekrotisierende Meningoenzephalitis, besonders periventrikuläre und meningeale Lokalisation

Leber und andere Organe der Bauchhöhle: beginnende pmV

Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem

Niere: herdförmige nicht-eitrige interstitielle Nephritis

- TgbNr. 2093/03: Siam, männlich, 7 Monate

**paB:**

Ikterus, 50 ml Aszites

großes Netz, Niere, Leber, Milz: Granulome

Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem

Niere, Milz: akute Stauung

Haut: multifokale teils konfluierende Alopezie dorsal und hinter Ohren, dort mit Krusten

**phB:**

Leber, großes Netz, Milz: granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit stellenweise massiven Fibrinauflagerungen

Niere: granulomatös-nekrotisierende sowie embolisch-eitrige Herdnephritis mit zentralem Bakterienrasen

- TgbNr. 2141/03: BKH, weiblich-kastriert, 9 Monate

**paB:**

300 ml Aszites, 50 ml Thoraxerguss, Fibrinauflagerungen auf Leber, Zwerchfell

Granulome in Nähe des Pankreas

Niere, Mesenterium: Granulome

großes Netz: haselnussgroße Blutungen

**phB:**

Leber, Milz, großes Netz, Pleura, Peritoneum: flächenhafte Fibrinablagerungen und granulomatös-nekrotisierende Entzündung

KM: zellreich

- TgbNr. 2150/03: EKH, männlich-kastriert, 6 Monate

**paB:**

Ikterus

großes Netz, Niere: multiple Granulome

Leber, Pleura: Fibrinauflagerungen

Lunge: mgr. alveoläres Ödem und Emphysem

**phB:**

Niere, Pleura: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung, stellenweise hgr. Fibrinauflagerungen

Milz, Lunge, großes Netz, Leber: einzelne Granulome mit Nekrosen

KM: zellreich

- TgbNr. 2176/03: BKH, männlich-kastriert, 2 Jahre  
**paB:**  
Ikterus, 200 ml Aszites  
Peritoneum, Darmserosa, MesLn, Milz, Leber: Granulome  
**phB:**  
Leber: hgr. periportale gemischtzellige Infiltrate und Nekrosen  
KM: aktiviert  
Lunge: mgr. alveoläres Ödem
- TgbNr. 82/04: EKH, männlich, 7 Monate  
**paB:**  
ggr. Thoraxerguss  
Niere: Granulome  
ZNS: submiliare Granulome in Meningen  
Milz: ggr. folliculäre Hyperplasie  
Lunge: akute Stauung und Ödem  
**phB:**  
Mesenterium, Lunge, Niere, ZNS, Meningen, RM: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Harnblase: subseröse und interstitielle Blutungen mit herdförmigen Makrophagenansammlungen in der Wand (hier kein FCoV-Antigen nachweisbar)  
Milz: ggr. folliculäre Hyperplasie und akute Stauung  
Leber: obB
- TgbNr. 121/04: Heilige Birma, männlich, 6 Monate  
**paB:**  
hgr. granulomatöse Nephritis  
Koprostase  
**phB:**  
Niere: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
ZNS: hgr. granulomatös-nekrotisierende Plexuschorioiditis, Ventrikulitis, Meningitis, herdförmige Axondegeneration im angrenzenden Neuropil
- TgbNr. 358/04: EKH, weiblich, 2 Wochen  
**paB:**  
4 ml Aszites  
Zwerchfell, Peritoneum, Lunge, großes Netz, Pankreas: Granulome  
Lnn Caecales: vergrößert  
**phB:**  
Lu: mgr. alveoläres Ödem  
großes Netz, Darmwand, Darmlumen, Leber, Lunge, Bauchwand, Zwerchfell: pyogranulomatöse perivaskuläre Entzündung
- TgbNr. 542/04: Heilige Birma, männlich, 1 Jahr  
**paB:**  
Magen: Luftballonreste

Leber, Lunge, Milz: akute Stauung

**phB:**

Lunge: hgr. alveoläres Ödem, mgr. akute Stauung

Leber, Niere: obB

KM: sehr zellreich

ZNS: mononukleäre Periventrikulitis und Meningitis mit zahlreichen Plasmazellen und Makrophagen

- TgbNr. 583/04: EKH, weiblich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

100 ml blutiger Aszites, hgr. Anämie und Abmagerung

Niere: multiple Granulome

Caecum: weiße Färbung und Verdickung der Wand

Thorax: 40 ml Erguss, multiple Granulome auf der Pleura costalis

**phB:**

Ln, Serosa, Darmwand: herdförmige granuomatös-nekrotisierende Entzündung mit Gefäßbezug

KM: zellreich

Leber: mgr. gemischtzellige periportale Infiltrate

- TgbNr. 755/04: Exotic Shorthair, männlich, 9 Monate

**paB:**

200 ml Aszites

großes Netz: Granulome

Leber, Milz: mgr. fibroplastische Serositis

Lunge: hgr. akute Stauung

**phB:**

großes Netz, Milzkapsel, Darmserosa: granulomatös-nekrotisierende Entzündung

Lunge: hgr. akute Stauung, alveoläres Ödem, pmV

Leber: pmV

- TgbNr. 890/04: Heilige Birma, männlich, 6 Monate

**paB:**

Niere: Granulome, gefäßassoziiert, 1 Infarkttnarbe

Meningen: multiple Granulome

**phB:**

ZNS, Niere: hgr. perivaskuläre gemischtzellige interstitielle Infiltrate

Lunge: hgr. alveoläres Ödem

Milz: mgr. akute Stauung

KM: aktiv

Leber: mgr. akute Stauung

- TgbNr. 1040/04: BKH, männlich, 4 Monate

**paB:**

fibrinös-exsudative Peritonitis

MesLn: vergrößert

Niere: multiple hirsekorngroße Zysten  
Lunge: akutes alveoläres Ödem, akute Stauung  
Niere, Leber: akute Stauung

**phB:**

Lunge: alveoläres Ödem, akute Stauung  
KM: aktiviert  
Peritoneum: fibrinös-nekrotisierende Entzündung  
Niere, Leber: akute Stauung, fibrinöse Perihepatitis  
Milz: fibrinöse Serositis  
Ln: folliculäre Depletion, granulomatöse Entzündung  
Thymus: Involution

- TgbNr. 1499/04: EKH, weiblich-kastriert, 9 Jahre

**paB:**

hgr. diffuse fibrinös-eitrige Peritonitis, 200 ml Aszites  
großes Netz, Leber: Granulome  
Lunge: Spitzenlappenemphysem

**phB:**

KM: hochaktiv  
Milz: extramedulläre Hämatopoese  
Peritoneum: diffuse granulomatöse Peritonitis mit Plasmazellinfiltraten  
Lunge: mgr. akute Stauung, alveoläres Ödem  
Leber: Bakterienhaufen im oberflächlichen Fibrin, mgr. mononukleäre periportale Infiltrate

- TgbNr. 1668/04: Maine Coon, männlich, 7 Monate

**paB:**

mgr. Ikterus, Abmagerung, Anämie  
Leber, Milz, Peritoneum, Lunge: Granulome  
Milz: hgr. gemischte Hyperplasie  
MesLn: mgr. vergrößert

**phB:**

Leber, Lunge: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
KM: sehr zellreich

- TgbNr. 1732/04: Heilige Birma, männlich-kastriert, 6 Jahre

**paB:**

Ikterus, 300 ml Aszites, 20 ml Thoraxerguss  
Zwerchfell, Peritoneum, Darm, Milz, Niere: Granulome  
Leber: hellbeige  
Lunge: akute Stauung  
KM: rötlich

**phB:**

Leber, Milz, Niere, Darmserosa, großes Netz, Lunge, Peritoneum: stellenweise hgr.

- granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
KM: sehr zellreich mit 1 Granulom
- TgbNr. 14/05: EKH, männlich, Alter unbekannt  
**paB:**  
200 ml Aszites, Fibrinablagerungen auf Leber, Milz, Darm, Peritoneum, Pleura visceralis  
Lu: alveoläres Ödem  
**phB:**  
Milz, Darm: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung der Serosa mit Fibrinablagerungen  
Leber: wie Milz und ein zystenartiges Gebilde  
Lunge: subseröse Cholesteringranulome
  - TgbNr. 38/05: Norwegische Waldkatze, männlich, 6 Monate  
**paB:**  
Anämie  
Milz: akute Stauung  
Niere: Granulome  
KM: aktiviert  
Lunge: mgr. akute Stauung, ggr. alveoläres Ödem  
**phB:**  
Niere: mononukleäre-nekrotisierende herdförmige Nephritis  
Milz: zentral lymphozytenarme Follikel, hgr. akute Stauung  
KM: mgr. Zellgehalt  
Leber: obB  
Lunge: alveoläres Ödem  
ZNS: mononukleäre-nekrotisierende Meningitis und Chorioiditis
  - TgbNr. 59/05: BKH, männlich, 8 Monate  
**paB:**  
Anämie  
Niere: stark vergrößert, multiple Granulome  
MesLn: vergrößert  
**phB:**  
Niere: granulomatös-nekrotisierende Nephritis  
Auge: granulomatös-nekrotisierende Entzündungsherde im Ciliarkörper und Pars plana  
ZNS: granulomatös-nekrotisierende Meningitis, teils Vaskulitis und Perivaskulitis
  - TgbNr. 112/05: Rasse unbekannt, weiblich, 6 Monate  
**paB:**  
150 ml Thoraxerguss  
Pleura: fibrinös-fibroplastische Entzündung  
Lungen-Lnn: vergrößert, derb  
Leber: verfettet

- Milz: folliculäre Hyperplasie  
Niere: akute Stauung  
**phB:**  
KM: zellreich  
Pleura costalis: granulomatös-nekrotisierende Pleuritis  
Lunge: Atelektase, granulomatös-nekrotisierende Pleuritis  
Leber: hgr. akute Stauung  
MesLn: Lymphadenitis simplex
- TgbNr. 154/05: EKH, männlich, 5 Monate  
**paB:**  
mgr. abgemagert, Ikterus, fibrinös-exsudative Peritonitis  
Zwerchfell, Leber, Milz, Niere, Lunge: miliare Granulome  
KM: dunkelrot  
Lunge: alveoläres Ödem  
MesLn: granulomatöse Lymphadenitis  
Darm: granulomatöse Serositis  
**phB:**  
Peritoneum, Darmwand: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
KM, Niere: obB
  - TgbNr. 156/05: Heilige Birma, männlich, 9 Monate  
**paB:**  
mgr. Anämie, 15 ml Aszites  
Lunge: multiple Granulome subpleural  
Niere: multiple Granulome  
Leber: wenige stecknadelkopfgroße Granulome  
Milz: akute Stauung  
KM: dunkelrot  
Endokard li: spangenartige Bindegewebssepten in der Ausführungsbahn zum Truncus aorticus, Vorhöfe beidseits dilatiert, rechter Ventrikel dilatiert  
MesLn: Granulome  
**phB:**  
Leber, Niere, Pleura, MesLn: granulomatös-nekrotisierende Entzündung, teils Vaskulitis  
KM: hochaktiv  
Milz, ZNS : akute Stauung
  - TgbNr. 204/05: EKH, männlich-kastriert, 2 Jahre  
**paB:**  
Ikterus, 3 ml Perikarderguss, 10 ml rötlicher, gerinnender Thoraxerguss  
Lunge: Stauung und Emphysem  
MesLn: hgr. vergrößert  
Niere, Leber: Granulome  
Milz: folliculäre Hyperplasie

**phB:**

Ln: hgr. Sinushistiozytose, hgr. Nekrosen

Milz: akute Stauung

Lunge: akute Stauung, hgr. alveoläres Ödem

Niere: ggr. herdförmige nicht-eitrige interstitielle Nephritis

Leber: multifokale pyogranulomatöse Hepatitis mit periportaler Fibrose und Gallengangsproliferation

- TgbNr. 332/05: Perser, männlich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

mgr. Anämie, Abmagerung

hgr. Hydrothorax

Lunge: Kompressionsatelektase

Pankreas: Granulome

**phB:**

Lunge: hgr. subakute teils granulomatöse Pleuritis und Pneumonie, hgr. alveoläres Ödem, Atelektase

Zwerchfell: hgr. granulomatöse Pleuritis

KM: aktiviert

Ln: zahlreiche Follikel, granulomatös-nekrotisierende Entzündung

Leber: akute periportale gemischtzellige Infiltrate

- TgbNr. 345/05: Rasse unbekannt, weiblich, 9 Monate

**paB:**

Aszites, mgr. Anämie

großes Netz, Niere: Granulome

**phB:**

Darm: herdförmige lymphozytäre Infiltrate in Submukosa

Niere: granulomatös-nekrotisierende Entzündung

Milz: entspeichert, atrophische Follikel

KM: aktiv

Lunge: alveoläres Ödem

ZNS: Gefrierartefakte

- TgbNr. 353/05: EKH, weiblich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

Aszites, Hydrothorax, mgr abgemagert, mgr Anämie

Lunge, Pleura, Peritoneum, Milz, Leber: Granulome

**phB:**

Pleura, Lunge, Leber: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung

KM: aktiv

- TgbNr. 455/05: Rasse unbekannt, männlich, 6 Monate  
**paB:**  
Ikterus, 200 ml gelbl Aszites  
Leber, Milz: fibrinöse Serositis  
Niere: Granulom  
**phB:**  
Milz: Fibrinablagerungen auf der Kapsel  
Leber: massive fibrinöse Perihepatitis und kleine Granulome im Parenchym  
Niere: mehrere Granulome, gefäßassoziiert  
Lunge: einzelne Granulome  
Darm, großes Netz: subserosale Granulome
- TgbNr. 480/05: EKH, männlich-kastriert, 1 Jahr  
**paB:**  
Niere: multiple Granulome  
ZNS: fokal Granulome  
Milz: folliculäre Hyperplasie  
**phB:**  
Niere: granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit herdförmigen Fibrinablagerungen  
Herz: granulomatös-nekrotisierende Perikarditis  
Milz: folliculäre Hyperplasie  
ZNS: granulomatös-nekrotisierende Meningitis
- TgbNr. 1121/05: Rasse, Geschlecht, Alter unbekannt  
**paB:**  
FIP-spezifische Veränderungen  
**phB:**  
Bauchwand, großes Netz, Milz: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Niere, MesLn: pmV
- TgbNr. 1160/05: EKH, männlich, juvenil  
**paB:**  
Aszites  
Leber: fibrinöse Perihepatitis  
Milz: fibrinöse Perisplenitis  
Lunge: alveoläres Ödem  
großes Netz: Granulome  
KM: rot  
**phB:**  
großes Netz: diffuse granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Milz: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Perisplenitis, mgr. folliculäre Hyperplasie  
MesLn: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Leber: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Perihepatitis

Niere, KM, Darm: Gefrierartefakte  
Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem

- TgbNr. 1161/05: EKH, weiblich-kastiert, Alter unbekannt

**paB:**

Ikterus, Aszites, Thoraxerguss  
Niere, Mesenterium, Lunge, großes Netz: Granulome  
Leber, Milz: fibrinöse Serositis  
MesLn: vergrößert  
KM: rot

**phB:**

großes Netz, MesLn, Leber, Niere, Milz, Peritoneum: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Lunge: mgr. akute Stauung, herdförmiges alveoläres Emphysem

- TgbNr. 1163/05: EKH, männlich-kastriert, Alter unbekannt

**paB:**

Aszites  
Leber, Milz: fibrinöse Serositis  
Mesenterium, MesLn: Granulome  
Harnblase: Petechien in Blasenserosa  
Darm: fibrinöse Serositis

**phB:**

großes Netz, Darm, Harnblase, Milzserosa: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit Fibrinablagerungen  
Niere, Lunge, MesLn: Gefrierartefakte, akute Stauung  
KM: sehr zellreich

- TgbNr. 1164/05: EKH, männlich, juvenil

**paB:**

Thoraxerguss, Perikarderguss  
Milz: folliculäre Hyperplasie, fibrinöse Perisplenitis  
Lunge: alveoläres Ödem und Randemphysem  
MesLn: vergrößert

**phB:**

großes Netz, Milz, Leber, Zwerchfell, Darm, MesLn: granulomatös-nekrotisierende Serositis und Entzündung  
Lunge, Niere: Gefrierartefakte  
KM: sehr zellreich

- TgbNr. 1165/05: EKH, weiblich, juvenil

**paB:**

Aszites, Thoraxerguss  
Leber, Milz: fibrinöse Serositis  
MesLn: vergrößert, Granulome

Lunge: alveoläres Ödem  
großes Netz: Granulome

**phB:**

Milz: granulomatös-nekrotisierende Entzündung, folliculäre Hyperplasie

Milz: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Perisplenitis

MesLn, Leber, Serosa von Zwerchfell und Lunge: granulomatös-nekrotisierende Entzündung

KM: sehr zellreich

- TgbNr. 1248/05: EKH, weiblich, 4 Monate

**paB:**

ggr. Ikterus

Niere: multiple Granulome

ZNS: Granulome

Leber, Milz, Lunge: akute Stauung

**phB:**

Niere: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung

KM: sehr zellreich

Milz: mgr. folliculäre Hyperplasie

Darm: herdförmiger Schwund von Kryptenepithel

ZNS: granulomatöse Meningitis und Enzephalitis

- TgbNr. 1426/05: Exotic Shorthair, Geschlecht unbekannt, 3 Monate

**paB:**

Lunge: alveoläres Emphysem

Darmwand: mgr. verdickt

ZNS: ggr. Hydrozephalus internus

**phB:**

MesLn: granulomatös-nekrotisierende Entzündung, herdförmige Fibrinablagerungen

KM: zellreich

Lunge: alveoläres Emphysem und akute Stauung

ZNS: ggr. gemischtzellige Infiltrate in den Plexus chorioidei

- TgbNr. 1456/05: Karthäuser, männlich-kastriert, 1,5 Jahre

**paB:**

ggr. Anämie, Perikarderguss

Niere: Granulome

Milz, Leber: narbige Einziehungen

KM: aktiviert

Lunge: ggr. akute Stauung, alveoläres Ödem

Thorax: multifokal Fibrinablagerungen

ZNS: multiple kleine Granulome

**phB:**

Niere, Leber, Milz, Meningen: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung

- TgbNr. 1498/05: EKH, männlich, 7 Monate  
**paB:**  
Herz, Niere, Meninx: Granulome  
Lunge: alveoläres Ödem  
**phB:**  
Niere: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Myokard, Lunge: vereinzelt Granulome  
Leber: akute Stauung  
Milz: ggr. folliculäre Hyperplasie  
KM: leicht aktiviert  
ZNS: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Meningitis und hgr. Plexuschorioiditis
- TgbNr. 1534/05: EKH, weiblich, 10 Wochen  
**paB:**  
Anämie  
Darm: katarrhalische Gastroenteritis mit Blutaustritt  
Niere: akute Glomerulonephritis  
KM: flüssig und rot  
Lunge: herdförmig gerötet  
Leber, Milz: fibrinöse Serositis  
Auge: einseitig Keratitis  
**phB:**  
Lunge: interstitielle Pneumonie  
Leber: mgr. gemischtzellige Infiltrate, submiliare Granulome, akute fibrinös-eitrig-nekrotisierende Perihepatitis  
Niere: mgr. nicht-eitrig interstitielle Nephritis  
KM: hochaktiv  
Milz: zellarm mit Apoptosen  
Auge: chronische ulzerative Keratitis
- TgbNr. 241/06: Sphinxkatze, weiblich, 9 Monate  
**paB:**  
Niere, Lunge: Granulome  
Milz: akute Stauung, folliculäre Hyperplasie  
KM: rot  
MesLn: vergrößert  
Leber: kein Hinweis auf Shunt  
Lunge: Randemphysem, alveoläres Ödem  
**phB:**  
Niere: granulomatöse gefäßassoziierte Nephritis  
Lunge: hgr. alveoläres Ödem, submiliare Granulome  
KM: zellreich  
Ln: ggr. Sinushistiozytose  
Milz: mgr. akute Stauung, überwiegend Primärfollikel

- Leber: obB  
ZNS: granulomatöse Meningitis und Chorioiditis  
Auge: granulomatöse Chorioiditis und Dakryoadenitis
- TgbNr. 250/06: BKH, männlich, 3 Monate  
**paB:**  
Ikterus, fibrinös-exsudative Pleuritis und Peritonitis  
Leber, Niere: Granulome  
Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem  
MesLn: vergrößert  
**phB:**  
Leber: herdförmige granulomatös-nekrotisierende Hepatitis  
Lunge: fibrinös-nekrotisierende Pleuritis  
Niere: granulomatös-nekrotisierende gefäßassoziierte Nephritis  
Darm, Ln: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
KM: zellreich  
Milz: Follikelatrophie  
ZNS: granulomatös-nekrotisierende Meningitis und Vaskulitis
  - TgbNr. 269/06: Perser, männlich, juvenil  
**paB:**  
fibrinös-exsudative Peritonitis  
Leber, Milz: fibrinöse Serositis  
Lunge: Randemphysem  
**phB:**  
Milz, Leber: fibrinös-nekrotisierende Peritonitis mit Lymphozyten und Plasmazellen
  - TgbNr. 1093/06: EKH, weiblich, 2 Monate  
**paB:**  
Ikterus, exsudative Pleuritis und Peritonitis  
MesLn, Leber, großes Netz, Lunge: Granulome  
**phB:**  
Leber, großes Netz, MesLn: hgr. granulomatöse Entzündung  
Lunge: kleines Granulom im Parenchym
  - TgbNr. 1132/06: EKH, weiblich, 4 Monate  
**paB:**  
Lunge: graurot gefärbt, verdichtet, linker cranialer Lappen 2 nekrotisierte Herde, mgr. alveoläres Ödem  
Milz: einzelner heller Herd auf der Milzkapsel  
Niere: multifokal kleine Einziehungen  
**phB:**  
Lunge: stellenweise hgr. katrrhalisch-eitrige BP, teils eitrig-nekrotisierend mit massenhaft Bakterienrasen  
Milz: follikuläre Hyperplasie

Niere: verinzelt kleine Zysten im Parenchym

ZNS: fokal in der Leptomeninx gemischtzellige Infiltrate, teils herdförmige nekrotisierende Vaskulitis, Meninxödem

- TgbNr. 1210/06: Karthäuser, weiblich, 10 Monate

**paB:**

70 ml Aszites, hgr. fibrinöse Peritonitis

MesLn: vergrößert

**phB:**

Leber: herdförmige pyogranulomatöse Entzündung

Milz: pyogranulomatöse Serositis

Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem

- TgbNr. 1287/06: BKH, männlich, 8 Monate

**paB:**

2 ml Thoraxerguss

Niere, MesLn, Leber, Lunge, Myokard: Granulome

Milz: folliculäre Hyperplasie

Lunge: hgr. alveoläres Ödem

**phB:**

Niere, Myokard, Darm, Milz, Ln, Pankreas, Lunge, Leber: pyogranulomatöse Entzündung

KM: zell- und blastenreich

ZNS: pyogranulomatös-nekrotisierende gefäßassozierte Meningitis, teils auf Neuropil übergreifend, RM ebenso

- TgbNr. 1293/06: Heilige Birma, männlich-kastriert, 1 Jahr

**paB:**

hgr. Ikterus, Thoraxerguss, Perikarderguss

Niere: Granulome

Lunge: alveoläres Ödem, akute Stauung

**phB:**

Milz: lymphozytenarm

Niere: hgr. pyogranulomatös-nekrotisierende Nephritis mit Bindegewebs-Proliferation

Lunge: alveoläres Ödem

Leber: einzelne subliliare Nekrosen

- TgbNr. 1313/06: EKH, männlich, 2 Monate

**paB:**

180 ml Aszites, 2 ml Thoraxerguss, 1 ml Perikarderguss, fibrinös-eitrig-granulomatöse Peritonitis

Leber: sehr hell, brüchig, lederartige Kapsel

Niere: ggr. akute Stauung

Lunge: Kompressionsatelektase beidseits, mgr. granulomatöse Pleuritis

**phB:**

Peritoneum, Niere: multifokale granulomatös-nekrotisierende Entzündung

- TgbNr. 1343/06: BKH, männlich, 6 Monate  
**paB:**  
fibrinöse Peritonitis  
Niere: Granulome, Kapsel verdickt mit Einblutung und Ödem in Umgebung  
Auge: Fibrin in vorderer Augenkammer  
Lunge: alveoläres Ödem  
**phB:**  
Niere: granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit subkapsulärer Blutung  
KM: zellreich, viele Apoptosen  
Ln: hgr. Sinushistiozytose  
Lunge: hgr. alveoläres Ödem  
ZNS: hgr. granulomatös-nekrotisierende Meningitis und Ependymitis  
Auge: granulomatös-nekrotisierende Iridozyklitis
- TgbNr. 1371/06: EKH, weiblich, 5 Monate  
**paB:**  
fibrinös-eitrige Pleuritis und Peritonitis  
Leber, Niere, Lunge: Granulome  
linke Tibia: pflaumengroßer Knoten cranial, derb, nicht verschieblich  
**phB:**  
Leber: granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit fibrinreichen Granulomen auf der Kapsel, mehrere Granulome im Parenchym  
Milz: granulomatös-nekrotisierende Entzündung der Kapsel mit Fibrinablagerungen  
Niere, Lunge: granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit Fibrinauflagerungen  
Tibia: fibröse Dysplasie
- TgbNr. 1383/06: EKH, männlich, 4 Monate  
**paB:**  
ggr. Anämie, mgr. Ikterus, 5 ml Thoraxerguss  
MesLn, Lunge, Leber, Niere: Granulome  
Milz: mgr. folliculäre Hyperplasie  
Magen: chronisches Ulcus  
Lunge: ggr. alveoläres Ödem und Emphysem  
ZNS: multiple bis linsengroße Granulome submeningeal  
Augen: beidseits trüber Inhalt in der vorderen Augenkammer  
**phB:**  
Leber, Niere, MesLn, Lunge, Thymus: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Milz: folliculäre Hyperplasie  
Augen: beidseits granulomatös-nekrotisierende Iridozyklitis  
ZNS: hgr. granulomatös-nekrotisierende Leptomeningitis mit Fibrinablagerungen, kleine Granulome im Parenchym
- TgbNr. 1491/06: EKH, weiblich, 2 Jahre  
**paB:**  
mgr. Ikterus

Peritoneum, Milz, Leber, MesLn, Lunge: Granulome

**phB:**

Leber: granulomatös-nekrotisierende Perihepatitis

Milz: entspeichert, granulomatös-nekrotisierende Perisplenitis

Lunge, großes Netz: multifokale granulomatös-nekrotisierende Entzündungsherde

KM: mgr. aktiviert

- TgbNr. 1525/06: EKH, weiblich-kastriert, 1 Jahr

**paB:**

abgemagert, Ikterus, 30 ml Aszites, 20 ml Hydrothorax

Blutungen linkes Hinterbein, Kehle

Niere, Leber, Lunge, MesLn: Granulome

**phB:**

Lunge: granulomatös-nekrotisierende Pleuritis und Pneumonie

Leber: hgr. granulomatös-nekrotisierende Hepatitis

Milz: pulpöse Hyperplasie, kleine Follikel

Harnblase: multiple Granulome

Niere: Granulome mit Vaskulitis und Thromben

Ln: pyogranulomatöse Entzündung

- TgbNr. 1540/06: Heilige Birma, männlich, 17 Wochen

**paB:**

Thoraxerguss, Perikarderguss, Ikterus, hgr. fibrinöse Perihepatitis

Niere, Lunge: Granulome

**phB:**

Leber: hgr. akute Stauung, multifokale gemischtzellige periportale Infiltrate und im Parenchym

Lunge: hgr. desquamativ-eitrige Pneumonie

Niere: ggr. eitrige Ausscheidungsnephritis, Glomerula blastenreich und verquollen

Milz: akute Stauung

ZNS: vereinzelt kleine Granulome in Meningen, mit Beteiligung von Neutros und karyorhektischen Zellen sowie perivaskulär mononukleäre Infiltrate im Parenchym

- TgbNr. 63/07: Heilige Birma, weiblich, 4 Monate

**paB:**

mgr. Anämie, 15 ml Hämoperikard

Niere: Granulome

Milz: folliculäre Hyperplasie

Lunge: mgr. alveoläres Ödem, Randemphysem, mgr. akute Stauung

ZNS: Hydrocephalus internus

**phB:**

ZNS: hgr. granulomatös-nekrotisierende Meningitis, Plexuschorioiditis und periventriculäre Enzephalitis, RM ebenso

Niere: plasmazellreiche multifokale rindennahe Infarkte

Leber, Milz, Lunge: akute Stauung

Auge: granulomatös-nekrotisierende Iridozyklitis mit Fibrinausfällung

- TgbNr. 88/07: Devon Rex, weiblich, 5 Monate

**paB:**

mgr. Ikterus, 60 ml Aszites, 10 ml serofibrinöser Thoraxerguss

Milz: ggr. fibrinöse Perisplenitis

großes Netz, Peritoneum, Mediastinum, Lunge, Niere: Granulome

Lunge: ggr. alveoläres Ödem und akute Stauung

Leber: Ruptur des Lobus caudatus mit anhaftendem Blutkoagel, Barbituratkristalle

**phB:**

Niere, Mesenterium, Milz, Serosa, Thymus, Mediast: pyogranulomatöse Entzündung

Leber: periportale gemischtzellige Infiltrate

KM: aktiv

Lunge: alveoläres Ödem, akute Stauung

- TgbNr. 116/07: Maine Coon, männlich, 6 Monate

**paB:**

8 ml serosanguinöser Thoraxerguss, rechte Thoraxhälfte mit rechter Lunge verklebt, Lungenlymphknoten vergrößert

Niere: hgr. granulomatöse Nephritis

Leber: 1 Granulom, ggr. verfettet

Auge: Fibrinpartikel in der vorderen Augenkammer

**phB:**

Leber, Niere: granulomatös-nekrotisierende Entzündung

Mediastinum: fibrinös-nekrotisierende Entzündung

Lunge: granulomatös-nekrotisierende Serositis, Kompressionsatelektase

KM: aktiviert

Augen: beidseits granulomatöse Uveitis

ZNS: pyogranulomatöse Ventrikulitis und Meningitis

- TgbNr. 246/07: Norwegische Waldkatze, weiblich, 5 Jahre

**paB:**

Ikterus, Anämie, Abmagerung, 100 ml Aszites, granulomatöse Peritonitis

Niere: Granulome

Leber: hellbeige, brüchig

**phB:**

Lunge: herdförmige eitrig-nekrotisierende Pleuritis, alveoläres Ödem

Ni: granulomatös-nekrotisierende Entzündung

granulomatöse Peritonitis

- TgbNr. 379/07: Rasse, Geschlecht, Alter unbekannt

**paB:**

20 ml Aszites, 15 ml Thoraxerguss, fibrinöse Peritonitis

Niere: multiple Granulome

- phB:**  
Leber: pyogranulomatöse Hepatitis und Perihepatitis
- TgbNr 550/07: Rasse unbekannt, männlich, 8 Monate
  - paB:**  
Niere, MesLn, Lunge, ZNS: Granulome
  - phB:**  
Leber, Niere, Lunge, ZNS: Granulome
- TgbNr. 582/07: Norwegische Waldkatze, männlich, 4 Monate
  - paB:**  
fibrinös-exsudative Peritonitis  
Leber, Peritoneum, Darmserosa, MesLn: Granulome  
KM aktiviert
  - phB:**  
Leber, MesLn, Darm, Pankreas, Milz: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
Niere, ZNS: Fibrinthromben in Gefäßen
- TgbNr. 695/07: Russisch Blau, weiblich, 7 Monate
  - paB:**  
Ikterus  
Lunge: graurot, verdichtet  
MesLn: Granulome
  - phB:**  
Leber: Nekroseherde  
Ln: granulomatös-nekrotisierende Entzündung, Makrophagen mit granulärem Zytoplasma  
ZNS: pyogranulomatöse Meningitis  
Lunge: eitrig-nekrotisierende Pneumonie
- TgbNr. 1039/07: Norwegische Waldkatze, männlich, 3 Wochen
  - paB:**  
30 ml proteinreicher Aszites  
großes Netz, Niere, Leber: Granulome  
Milz, Leber, Peritoneum: fibrinöse Auflagerungen  
Lunge: ggr. alveoläres Ödem und Emphysem
  - phB:**  
Leber, Niere, Darm, großes Netz, MesLn, Milz: granulomatös-nekrotisierende Entzündung  
ZNS: multifokale granulomatös-nekrotisierende Meningitis
- TgbNr. 1172/07: BKH, weiblich-kastriert, 3 Jahre
  - paB:**  
Ikterus, 80 ml Aszites  
Bauchnaht: Fettgewebsnekrose, Darmnaht mit Netz verklebt  
Peritoneum, Darmserosa, großes Netz: Granulome

**phB:**

Leber: akute fibrinöse Perihepatitis, periportale mononukleäre Infiltrate, mäßige kleintropfige Verfettung von Hepatozyten

Milz: mäßig depletiert, akute fibrinöse Perisplenitis

Darm, Peritoneum: multiple Pyogranulome

Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem

Naht: herdförmige eitrige Entzündung

- TgbNr. 1173/07: Siam, männlich, 2 Monate

**paB:**

hgr. Ikterus, 50 ml Aszites

Niere: Granulome

Milz, Leber, Pleura, Peritoneum: granulomatöse Polyserositis

**phB:**

Niere, Milz, Leber: multiple Granulome

Lunge: granulomatöse Pleuritis

Ln: Sinushistiozytose

- TgbNr. 1207/07: EKH, weiblich, 4 Monate

**paB:**

100 ml Aszites, ggr Hydrothorax, hgr. fibrinöse Peritonitis

Leber, Milz: fibrinöse Serositis

Darmserosa, Niere: Granulome

**phB:**

Leber, Milz, Darm: teils pyogranulomatöse, teils fibrinöse Serositis

KM: hoch aktiv

Lunge: alveoläres Ödem

- TgbNr. 1216/07: EKH, männlich, 6 Monate

**paB:**

ggr. Thoraxerguss

Niere: gefäßassoziierte Granulome, perirenales Ödem

ZNS: stecknadelspitzgroße Granulome in Meninx

Leber: Granulome

**phB:**

Niere: multiple umfangreiche Herde mit pyogranulomatöser Entzündung

Lunge: fibrinöse Pleuritis mit pyogranulomatösen Infiltraten, alveoläres Ödem

Leber: multiple kleine pyogranulomatös-nekrotisierende Entzündungsherde, periportale mononukleäre Infiltrate

ZNS: gefäßassoziierte submeningeale pyogranulomatöse Herde

- TgbNr. 1377/07: Heilige Birma, männlich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

Abmagerung

multiple haselnusskerngroße weiße weich-elastische Knoten im präkardialen Mediastinum, zwischen Magen und Leber und am Caecum  
Ektoparasitenbefall

**phB:**

"Tumoren": granulomatös-nekrotisierende Lymphadenitis

Leber: Gefrierartefakte, akute periportale mononukleäre Infiltrate

Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem

- TgbNr. 1413/07: BKH, männlich, 6 Monate

**paB:**

ggr. Ikterus

Lunge: hgr. alveoläres Ödem

Milz: ggr. gestaut

Leber: ggr. akute Stauung, mehrere Granulome

Niere: mehrere Granulome

MesLn: Granulome, vergrößert

**phB:**

Milz: akute Stauung, hyperplastische Follikel

Ln: granulomatöse Entzündung

Leber: einzelne Granulome

Lunge: granulomatöse Vaskulitis

Niere: granulomatöse Nephritis

ZNS: hgr. granulomatös-nekrotisierende, teils pyogranulomatöse Meningitis

- TgbNr. 1469/07: EKH, männlich, 6 Monate

**paB:**

Ikterus, hgr. granulomatös-exsudative Peritonitis

Darm, Milz: granulomatöse Serositis

Leber: ziegelrote Farbe, derb

Lunge: ggr. alveoläres Ödem und Emphysem

**phB:**

Leber: hgr. multifokale granulomatös-nekrotisierende Hepatitis

Pankreas: multifokale granulomatöse Peripankreatitis

KM: zellreich

Milz, Darm: granulomatöse Serositis

ZNS: granulomatöse Meningitis

- TgbNr. 83/08: Norwegische Waldkatze, männlich, 5 Monate

**paB:**

15 ml Thoraxerguss, fibrinös-granulomatöse Pleuritis

Lunge, Großhirn, Niere, Leber: Granulome

Milz: folliculäre Hyperplasie

MesLn vergrößert

**phB:**

Leber, Milz, Niere, Pleura, Sternallymphknoten, Leptomeninx und Plexus: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung, herdförmige Fibrinablagerungen  
KM: sehr zellreich

- TgbNr. 138/08: EKH, weiblich, 6 Monate

**paB:**

80 ml Aszites, Fibrin in Bauchhöhle, 8 ml Thoraxerguss mit Blutbeimengung  
Darm, Milz, Leber: granulomatöse Serositis  
Lunge: hgr. alveoläres Ödem

**phB:**

Leber, Niere: fibrinöse Serositis, pyogranulomatös-nekrotisierende Hepatitis  
Lunge: alveoläres Ödem, akute Stauung  
KM: aktiviert  
Darm: granulomatöse Serositis  
MesLn: fibrinös-nekrotisierende herdförmige Steatitis, Sinushistiozytose

- TgbNr. 203/08: Orientalisch Kurzhaar, Männlich, 6 Monate

**paB:**

Darm: ggr. diffuse katarrhalische Enteritis  
Herz: linke Herzkammer stark dilatiert, Tötungsmittelkristalle

**phB:**

ZNS: granulomatös-nekrotisierende Meningitis, herdförmige Periventrikulitis, Plexuschorioiditis  
RM: granulomatös-nekrotisierende Meningitis, dezente mononukleäre Infiltrate  
Leber, Niere, Milz, Lunge: akute Stauung

- TgbNr. 248/08: EKH, männlich-kastriert, 3 Jahre

**paB:**

1 ml Aszites mit Fibrinbeimengungen, granulomatöse Peritonitis  
Leber: granulomatöse Perihepatitis

**phB:**

Milz: fibrinös-eitrige Serositis, extramedulläre Hämatopoese  
Leber: fibrinös-eitrige Serositis, ggr. Hämosiderose, Makrophagen in Sinus  
Darm, MesLn: chronisch-eitrige Serositis  
Pankreas: chronisch-eitrige Steatitis  
Niere: Tubulusverfettung, 2 kleine Zysten  
KM: hgr. aktiviert

- TgbNr. 267/08: EKH, weiblich-kastriert, adult

**paB:**

300 ml Aszites  
Peritonaeum, Darm, Milz, großes Netz: Granulome  
Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem  
KM: aktiviert

**phB:**

Leber: Gefrierartefakte, fibrinöse Perihepatitis und gemischtzellige Infiltrate

Milz, Niere: granulomatös-nekrotisierende Nephritis mit Fibrinablagerungen

Ln: teils nekrotische Herde

Darm: flächenhafte fibrinöse Serositis, ggr. gemischtzellige Infiltrate

Lunge: alveoläres Emphysem

Bauchwand: massive granulomatös-nekrotisierende Entzündung mit Fibrinauflagerungen

- TgbNr. 555/08: EKH, weiblich, 1 Jahr

**paB:**

120 ml Aszites, hgr. granulomatöse Peritonitis

Darmserosa, Niere: Granulome

Darm: diffuse hämorrhagische Enteritis

Leber: fibrinöse Perihepatitis mit multiplen Granulomen

Lunge: hgr. alveoläres Emphysem

**phB:**

Zwerchfell, großes Netz, Pankreas, Leber, Niere, MesLn: hgr. granulomatös-nekrotisierende Entzündung, herdförmige Fibrinablagerungen

KM: sehr zellreich

großes Netz: einzelne Nekrosen von Makrophagen

Lunge: alveoläres Emphysem und Ödem, akute Stauung

## 9.2 Auflistung der Befunde der untersuchten Kontroll-Katzen

Signalement, pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Befunde (paB und phB) und Diagnose (D) der Kontroll-Katzen

- TgbNr. 27/03: EKH, weiblich-kastriert, 1 Jahr

**paB:**

hgr. Anämie, Adipositas

Leber: hypoxische Verfettung

KM: weiß

Lunge: hgr. alveoläres Ödem

Koprostase

**phB:**

Leber: zentrolobuläre großtropfige Verfettung

Lunge: zahlreiche Alveolarmakrophagen sowie mehrkernige Zellen

FELV: negativ

D: unklar

- TgbNr. 1505/03: EKH, weiblich-kastriert, 7 Jahre  
**paB:**  
Hämothorax, Hämaskos, V.a. Milzruptur, aufgefaserte Krallen  
**phB:**  
Leber: herdförmige chron Pericholangitis  
Milz: folliculäre Depletion  
Lunge: alveoläres Emphysem  
D: Trauma
- TgbNr. 1625/03: EKH, weiblich, Alter unbekannt  
**paB:**  
Haut: Petechien und Suggilationen im Kopfbereich, Blutungen in der Temporalismuskulatur, subdurale Blutungen, leptomeningeale Blutungen  
Lunge: ggr. akute Stauung und alveoläres Ödem  
**phB:**  
ZNS: mgr. frische subdurale Blutungen  
Lunge: fokale chronisch-eitrige Bronchopneumonie  
Leber, Niere: ggr. akute Stauung  
D: Trauma
- TgbNr. 1892/03: Rasse unbekannt, männlich, 3 Monate  
**paB:**  
Lunge: alveoläres Ödem  
Leber, Niere: akute Stauung  
**phB:**  
Lunge: hgr. alveoläres Ödem  
Leber: periportale Sklerose und ggr. mononukleäre Infiltrate, Gefrierartefakte, pmV  
Niere, KM, Darm, Milz: pmV, ansonsten obB  
D: unklar
- TgbNr. 2140/03: EKH, männlich-kastriert, 8 Jahre  
**paB:**  
Milz: vergrößert, folliculäre Hyperplasie  
KM: aktiviert  
Leber, Lunge: weiße Herde  
Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem  
Pankreas: diffus verteilte helle Herde  
**phB:**  
KM: sehr zellreich  
Ln: keine Follikel zu erkennen  
Milz: hgr. folliculäre Hyperplasie  
Niere: mgr. Sklerosierung der Glomerulumschlingen  
Leber: deutliche Itozellverfettung, mgr. akute Stauung  
Lunge: akute Stauung, hgr. alveoläres Ödem  
Pankreas: multiple Regeneratknoten und beginnende Autolyse

ZNS: ggr. herdförmige mononukl meningeale Infiltrate

D: unklar

- TgbNr. 32/04: EKH, weiblich-kastriert, Alter unbekannt

**paB:**

Ohr: blutgefüllt, subkutane und intramuskuläre Blutungen bei C1-C2 dorsal und an der linken Brustwand auf Höhe der Gliedmaße, Exartikulation des Atlanto-Occipitalgelenkes mit Trümmerfraktur, Trümmerfraktur caudales Drittel der Schädelkalotte, Kleinhirn abgetrennt, Unterkiefer-Symphyse frakturiert

Lunge: hgr. alveoläres Emphysem, Blut in Trachea

**phB:**

ZNS: multifokal frische Blutungen, Organe: obB

D: Trauma

- TgbNr. 380/04: EKH, männlich-kastriert, 10 Jahre

**paB:**

Laryngitis, Tonsillitis

MDT: akute katarrhalische Gastroenteritis mit Blutungen in die Magenschleimhaut

Zwerchfell: auf 7cm Länge mit Einzelheften an Bauchwand angeheftet

Lunge: hgr. alveoläres Ödem, mgr. Emphysem, mgr. akute Stauung

Leber: Fettleber und fokal stechnadelkopfgroße weiße Herde

**phB:**

Milz: entspeichert

ZNS: Meninxfibrose

Leber: subkapsuläre Fettgewebsbildung, mgr. Itozellverfettung, mgr. Gallengangsproliferation

Tonsillen: mgr. folliculäre Hyperplasie

Larynx: ggr. nicht-eitrige Laryngitis und Ödem

Lunge: mgr. Desquamation von Alveolarmakrophagen, mgr. alveoläres Ödem und akute Stauung

D: Calicivirus-Infektion

- TgbNr. 803/04: EKH, weiblich-kastriert, 9 Monate

**paB:**

zweifache Zwerchfellruptur, Vorfall des rechten Leberlappens

2 ml Hämorthorax, 2,5 ml Hämaskos, multiple Leberrupturen, multiple Lungenblutungen, Unterkiefer-Symphyse frakturiert, Hautverletzungen

**phB:**

ZNS, Lunge, Leber, Muskel, Mesenterium: herdförmige frische Blutungen

KM: aktiv

Ln: folliculäre Hyperplasie

D: Trauma

- TgbNr. 1444/04: EKH, weiblich, 8 Wochen  
**paB:**  
Thymusinvolution  
Darm: akute katarrhalische Enteritis  
KM: ggr. zerfließlich  
Milz: linsengroßer dunkelroter Herd  
**phB:**  
Milz: frisches Hämatom  
Leber: obB  
Ln: Sinushistiozytose, Erythrophagie  
Niere: Verkalkung einzelner Tubuli  
D: unklar/Trauma
- TgbNr. 1510/04: EKH, männlich-kastriert, Alter unbekannt  
**paB:**  
20 ml Hydrothorax  
Niere: Infarkt  
Darm: mgr. akute diffuse katarrhalische Enteritis, eingesunkene Peyersche Plaques  
Lunge: dunkelrot  
**phB:**  
Leber: hgr. Itozellverfettung, pmV  
Niere: alte Infarktnarbe, pmV  
restliche Organe: fortgeschrittenen pmV, sonst obB  
D: unklar
- TgbNr. 1764/04: EKH, weiblich, 2 Jahre  
**paB:**  
Becken: Trümmerfraktur des rechten Darmbeinsegments, Blutung in Bindegewebe und Bauchhöhle, Hämatom dorsal des Rectums  
Leber: akute Stauung  
Lunge: sehr groß, linke Seite bläulich und dicht  
Hals: eitrig-eitrige Unterhautentzündung, Muskulatur mit Ösophagus verklebt  
**phB:**  
Lunge: Atelektase, nicht-eitrig ggr. Peribronchitis  
Hals: chronisch-eitrig Steatitis  
Ln: Sinushistiozytose, Erythrophagie  
Milz: pulpöse Hyperplasie, extramedulläre Hämatopoese  
KM: hgr. aktiviert, überwiegend Leukopoese  
Leber: Nekrosen in Zone 3, multiple gemischtzellige submiliare Infiltrate, extramedulläre Hämatopoese  
Niere: ggr. multifokale gemischtzellige interstitielle Nephritis  
D: Trauma

- TgbNr. 68/05: EKH, weiblich, 8 Monate  
**paB:**  
Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem  
Leber, Niere: akute Stauung  
**phB:**  
Lunge, Leber: hgr. akute Stauung  
D: unklar
- TgbNr. 214/05: EKH, männlich, 8 Monate  
**paB:**  
linkes Herz: Muskulatur etwas verdickt  
Leber: ggr. Fettleber  
**phB:**  
Leber, Niere: akute Stauung  
Lunge: akute Stauung, hgr. alveoläres Ödem  
Ln: Lymphadenitis simplex  
D: Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)
- TgbNr. 297/05: EKH, männlich, 8 Jahre  
**paB:**  
Anämie, 100 ml Hämorthorax  
Lunge: linker Hauptbronchus durchtrennt, Truncus pulmonalis abgerissen, Öffnung ca 6 mm  
Leber: ggr. Fettleber  
**phB:**  
Leber: deutliche Itozellverfettung, ggr. periportale gemischtzellige Infiltrate  
Niere: herdförmige chronische interstitielle Nephritis  
D: verblutet
- TgbNr. 323/05: Rasse unbekannt, weiblich, 10 Monate  
**paB:**  
150 ml gelblicher, leicht gelierender Thoraxerguss  
Becken: Trümmerfraktur  
rechter Talus: abgesprengt, korrespondierende Blutung in Muskulatur und Unterhaut  
Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem  
**phB:**  
Lunge: hgr. Emphysem, teils Makrophagen und Fibrin in den Alveolen, teils hyaline Thromben und Fibrinthromben in kleinen Kapillaren, fokal subakute alveoläre Blutungen  
Leber, Milz, Niere: akute Stauung  
Darm: pmV  
D: Trauma

- TgbNr. 381/05: Rasse unbekannt, weiblich, 8 Monate  
**paB:**  
Magen-Darm-Trakt (MDT): futterleer  
KM: rot  
Milz: hgr. folliculäre Hyperplasie  
Lunge: rechte Hälfte dunkelrot verdichtet (Hypostase)  
**phB:**  
Niere: akute Stauung  
Leber: mgr. diffuse großtropfige Verfettung  
Lunge: hgr. akute Stauung und alveoläres Ödem  
Milz: folliculäre Hyperplasie, akute Stauung  
D: unklar
- TgbNr. 428/05: EKH, weiblich, 12 Jahre  
**paB:**  
Krallen aufgefasert  
Leber: einzelne helle Herde  
Nase: Schleimhaut gerötet  
Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem  
**phB:**  
Leber: hgr. herdförmige Gallepigmentspeicherung, gemischtropfige Verfettung von Hepatozyten und Itozellen, mgr. periportale gemischtzellige und mononukleäre interstitielle Infiltrate  
Milz: mgr. akute Stauung  
Lunge: akute Stauung und herdförmige Emphysem  
restliche Organe: pmV und Gefrierartefakte  
Nasenschleimhaut: ggr. chronisch-eitrige Entzündung  
D: unklar
- TgbNr. 479/05: EKH, weiblich-kastriert, Alter unbekannt  
**paB:**  
Ovar: Ligaturen obB  
Lunge: schlaff  
**phB:**  
Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem, Atelektasen  
Leber: mgr. diffuse gemischtropfige Verfettung, akute Stauung  
Milz: follicelarm  
KM: zellreich, alle Elemente der Hämatopoese in normaler Verteilung  
D: unklar
- TgbNr. 568/05: Maine Coon, weiblich, 7 Monate  
**paB:**  
Zwerchfell: Ruptur auf der linken Seite mit Vorfall von Magen und Leber bis zum Herzen  
Lunge: kollabiert

Thorax: Blutungen im ventrolateralen Bereich

Becken: Fraktur beider Darmbeinäste

**phB:**

Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem

Niere, Leber: pmV

Zwerchfell: Muskulatur obB

D: Trauma

- TgbNr. 717/05: Perser, männlich, 17 Jahre

**paB:**

15 ml Hydroperikard, linker Vorhof hgr. dilatiert, Lumen des rechten Ventrikels relativ eng, hypertrophes Myokard, Wulst unter Aortenursprung, Klappenfibrose links

Lunge: schlecht kollabiert, mgr. alveoläres Ödem und Emphysem

Leber: walnussgroße Zyste und mehrere kleine Zysten

Niere: mehrere kleine Zysten

ZNS: Hydrocephalus internus

**phB:**

Milz: folliculäre Depletion

Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem und Emphysem, Desquamation von Alveolar-makrophagen

Ln: folliculäre Hyperplasie

Leber: deutliche Fibrose periportal, Gallengangsproliferation und gemischtzellige peri-portale Infiltration, kleine Regeneratknoten?

Niere: „Zyste“: Hämatom mit Blutabbau

ZNS: deutliche Druckatrophie der periventrikulären weißen Substanz

D: HCM, Polycystic kidney disease (PKD), Hydrocephalus internus

- TgbNr. 745/05: EKH, weiblich, 3 Jahre

**paB:**

5 ml Hämorthorax, Zwerchfellruptur rechts 4cm, Vorfall von Netz und Darm in den Thorax

Milz: Blutung ventraler Milzpol

mehrere Blutungen im Netz und Mesenterium

Lunge: mgr. Parenchymlutungen, mgr. Emphysem

Hals: mgr. Blutungen ins Bindegewebe ventral

Thoraxmuskulatur rechts blutig

**phB:**

Leber: ggr. gemischttröpfige Verfettung von Hepatozyten

D: Trauma

- TgbNr. 818/05: EKH, männlich-kastriert, 7 Jahre

**paB:**

aufgefaserte Krallen

Leber: multiple stecknadelkoffgroße weiße septierte Zysten

Lunge: ggr. alveoläres Emphysem

Auge: Hyphaema

**phB:**

Niere: mgr. nicht-eitrige interstitielle Nephritis

Leber: hgr. Itozellverfettung, gekammerte Zyste mit einschichtigem Epithel, sklerosiertes Interstitium, ggr. miliare nicht-eitrige interstitielle Hepatitis

Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem

KM: ggr. erhöhter Zellgehalt

Auge: obB

Herz: Papillarmuskel: Narbenbildung, ggr. gemischtzellige Infiltrate mit Entzündungszellen

Darm: ggr. herdförmige gemischtzellige Mukosainfiltrate

D: Trauma

- TgbNr. 910/05: EKH männlich-kastriert, 3 Jahre

**paB:**

Herz: Perikard verdichtet, beide Vorhöfe hgr. erweitert, linker Ventrikel kugelig und muskelstark, Endokardspangen

Leber: chronische Stauung

Lunge: ggr. alveoläres Ödem und Emphysem

**phB:**

Herz: hgr. peri-, epi- und endokardiale Fibrose sowie Fibrose und Missbildung der Bikuspidalklappe

Leber, Milz, Niere: mgr. akute Stauung

D: Restriktive Kardiomyopathie (RCM)

- TgbNr. 962/05: EKH; männlich-kastriert, 1 Jahr

**paB:**

seröser Aszites, seröser Thoraxerguss, Perikarderguss

Lunge: hgr. alveoläres Ödem

Leber: sehr derb

Milz: hgr. akute Stauung

Herz: dilatierter rechter Vorhof, abgerundete Kammer, Aortenthrombus an der Aufzweigung

**phB:**

Leber: Hepatozytenabbau in Zone 3, mgr. großtropffige Verfettung in Zone 2 und Zone 3

Milz: ggr. extramedulläre Hämatopoese, ungleiche Blutverteilung

Lunge: herdförmige Desquamationspneumonie

D: Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

- TgbNr. 969/05: EKH, weiblich, 13 Jahre

**paB:**

HCM, Thrombus in Aortenaufzweigung

Niere: flächige weißgelbe Herde in der Rinde

Lunge: mgr. alveoläres Ödem, Randemphysem

Milz: ventraler Pol: zirkuläre dunkelrote Verfärbung

**phB:**

Milz: herdförmige Hyperämie/Blutung?

Herz: multiple zellreiche Narben

Lunge: Hyperplasie der glatten Muskulatur am Bronchio-alveolären Übergang

D: HCM

- TgbNr. 1007/05: EKH, weiblich, Alter unbekannt

**paB:**

ggr. Hydrothorax

Herz: Hypertrophie des linken Ventrikels, dilatierter linker Vorhof

Lunge: insgesamt hell, linker Hauptlappen caudal verdichteter Herd, Schnittfläche: speckiger Rand, flüssiger Inhalt

**phB:**

Milz: entspeichert

Leber: hgr. Itozellverfettung, mgr. akute Stauung

Lunge: tubuläres Adeno-Carcinom, teils mit Zilien/Bürstensaum

D: HCM, Bronchialcarcinom

- TgbNr. 1098/05: EKH, männlich, 3 Jahre

**paB:**

Zwerchfellruptur 10cm, 10 ml Hämorthorax, Vorfall der Leber

Lunge: mgr. Atelektase

Perforation der linken Thoraxwand im Intercostalraum (ICR) 7-9 mit korrespondierenden Blutung in die Unterhaut

Leber: Ruptur

Milz: mgr. folliculäre Hyperplasie

KörperLnn: mgr. vergrößert

**phB:**

Ln, Milz: folliculäre Hyperplasie

Lunge: fokal atelektatisch

Darm: pmV

Leber: akute Stauung

Niere: multifokale chronische interstitielle Nephritis

D: Trauma

- TgbNr. 1109/05: EKH, Geschlecht unbekannt, 10 Jahre

**paB:**

Darm: Duodenum: fokale weiße Verfärbung, Ileum/Caecum-Schleimhaut gerötet, Follikelhyperplasie, Ln ileocaecales: geschwollen und gerötet

Milz: ggr. akute Stauung

Leber: mgr. akute Stauung, mgr. verfettet

Lunge: akute Stauung

Herz: subepikardiale Fetteinlagerungen

ZNS: ggr. Meninxfibrose

Niere: leicht granuliert

**phB:**

ZNS: obB

Lunge: alveoläres Emphysem

Myokard: obB

Leber: deutliche Itozellhyperplasie und -verfettung, mgr. Gallengangsproliferation sowie gemischtzellige periportale Infiltrate

Darm: obB

D: unklar

- TgbNr. 1176/05: EKH, männlich-kastriert, 4 Monate

**paB:**

Hydrothorax, Hydroperikard

Herz: linker Ventrikel sehr muskelstark, wenig Lumen, linker Vorhof hgr. dilatiert

Lunge: Atelektase, alveoläres Emphysem, akute Stauung

Leber: verfettet, akute Stauung

**phB:**

Leber: mgr. akute Stauung

Herz: obB

D: HCM

- TgbNr. 1183/05: Maine Coon, männlich, 3 Jahre

**paB:**

Herz: Kammerseptum stark verdickt, linke Ventrikelwand ebenso, subaortaler Wulst

Lunge, Leber: akute Stauung

**phB:**

Leber, Milz, Niere, Lunge: akute Stauung, restliche Organe: obB

D: HCM

- TgbNr. 1218/05: EKH, männlich, 5 Monate

**paB:**

Lnn: geschwollen

Tonsillen: beidseits vergrößert

Konjunktiven: beidseits folliculäre Hyperplasie

Leber: hellbeige

Milz, Leber, Lunge, Niere: mgr. akute Stauung

**phB:**

Ln: aktiviert, Milz, Leber: hgr. akute Stauung

Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem

D: unklar

- TgbNr. 1298/05: Ägyptische Mau, männlich, 7 Jahre

**paB:**

Thoraxerguss, 2 ml Perikarderguss

Herz: alle Kompartimente geweitet, verdünnte Wände

Lunge: hgr. akute Stauung, mgr. alveoläres Ödem

Leber: multifokale helle Herde

Harnblase: 1 Blasenstein

Milz, Leber: mgr. akute Stauung

**phB:**

Leber: hgr. Verfettung von Hepatozyten der Zone 3

Milz: akute Stauung

Myokard: herdförmige Fibrosen (Goldner, v Giesson: pos)

Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem

D: DCM

- TgbNr. 1596/05: EKH, weiblich-kastriert, 11 Jahre

**paB:**

Herz: linke Ventrikelwand: Infarkt, Wand teils dick, teils dünn, Trabekel sehr weit distal,

Aorta: reitender Thrombus

Niere: Infarkt

**phB:**

Myokard: linker Ventrikel: herdförmige starker Schwund der Muskulatur mit Bindegewebs- und Granulationsgewebs-Ersatz, herdförmige Fibrosen, thrombosierte Gefäße nicht zu erkennen

Leber: herdförmige gemischttröpfige Verfettung in Zone 3 und Gallepigmentspicherung

Niere: ischämischer Infarkt

D: Myokardfibrose

- TgbNr. 45/06: EKH, weiblich, 8 Wochen

**paB:**

5 ml Aszites, 5 ml Thoraxerguss

hgr. Spulwurm+Bandwurmbefall

Lunge: Blutungen und Emphysem, ggr. alveoläres Ödem

**phB:**

Ln: ggr. Sinushistiozytose

großes Netz: multiple Fettgewebsnekrosen

Thymus: atrophisch

Lunge: Thrombose einzelner Pulmonalisäste, miliare frische Blutungen/Blutaspiration, herdförmige Ödem, ggr. Desquamation von Alveolarmakrophagen

Leber: mgr. akute Stauung

D: Hypoalbuminämie

- TgbNr. 151/06: Norwegische Waldkatze, männlich, 1,5 Jahre

**paB:**

Organe gestaut

Herz: linke Herzkammer muskelstark

**phB:**

Milz: Follikel zentral lymphozytenarm, einige Apoptosen

Leber: akute Stauung

- Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem, fokal desquamiierte Alveolarepithelien  
D: unklar
- TgbNr. 251/06: EKH, weiblich, 1 Jahr  
**paB:**  
Lunge: mgr. alveoläres Ödem, hgr. akute Stauung  
Milz: akute Stauung  
Leber: mgr. Fettleber  
**phB:**  
Lunge: hgr. akute Stauung, alveoläres Ödem  
Leber: Gefrierartefakte und mgr. großtropfige Verfettung  
ZNS: Gefrierartefakte  
D: unklar
  - TgbNr. 295/06: Perser, männlich-kastriert, 2 Jahre  
**paB:**  
Herz: muskelstarker linker Ventrikel mit engem Lumen  
MesLn: leicht vergrößert  
**phB:**  
Leber, Milz, Niere: akute Stauung und pmV  
Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem  
Darm, KM, Ln: pmV sonst obB  
D: DCM
  - TgbNr. 300/06: EKH, männlich, 7 Monate  
**paB:**  
Lunge: ggr. Randemphysem, akute Stauung, alveoläres Ödem  
Herz: muskelstarker linker Papillarmuskel  
Leber: ggr. verfettet  
Niere: akute Stauung  
**phB:**  
Leber: ggr. gemischtropfige Verfettung von Hepatozyten und hgr. akute Stauung  
Lunge: akute Stauung, mgr. alveoläres Ödem, herdförmige alveoläres Emphysem  
Milz: folliculäre Hyperplasie und akute Stauung  
Pankreas, Niere: akute Stauung  
D: unklar
  - TgbNr. 322/06: EKH, männlich-kastriert, Alter unbekannt  
**paB:**  
Lunge: linke Hälfte graurot  
**phB:**  
Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem und Emphysem  
Leber, Milz, Niere: mgr. akute Stauung  
D: unklar

- TgbNr. 421/06: EKH, männlich-kastriert, 15 Jahre  
**paB:**  
Herz: rechter und linker Vorhof erweitert  
rechte Hintergliedmaße: Muskulatur etwas blass  
Niere: feinhöckrig, an einer Stelle eingezogen  
Leber: Peliosis hepatis  
Magenschleimhaut: fokal hyperplastisch  
**phB:**  
Herz: linke Kammer und Septum herdförmige interstitielle Fibrose und ggr. mononukleäre Infiltrate  
Skelettmuskulatur: keine Anzeichen für Muskelnekrosen  
Leber: mgr. Itozellverfettung  
Niere: segmental chronisch-sklerosierende Nephritis  
D: HCM
- TgbNr. 614/06: EKH, männlich-kastriert, 1 Jahr  
**paB:**  
4 ml Hydroperikard  
linker Ventrikel: exzentrische Hypertrophie, linker Vorhof deutlich dilatiert  
Organe: ggr. akute Stauung  
Lunge: hgr. alveoläres Ödem und Emphysem  
**phB:**  
Lunge: Hyperplasie von Typ 2 Pneumozyten und Desquamation von Alveolarmakrophagen  
Leber: akute Stauung  
Herz: hgr. interfazikuläre und subendokardiale Fibrose, teils chondroide Metaplasie (Goldner: pos)  
D: HCM
- TgbNr. 683/06: Maine Coon, männlich-kastriert, 2 Jahre  
**paB:**  
Lunge: mgr. akute Stauung, dunkelrote Färbung  
chronisch-katarrhalische Tonsillitis und Pharyngitis  
Leber, Milz: mgr. akute Stauung  
Milz: vereinzelt prominente Follikel  
**phB:**  
KM: aktiv  
Tonsillen: follikuläre Hyperplasie, Plica aryepiglottica: follikuläre Hyperplasie  
Lunge, Leber: hgr. akute Stauung  
D: Narkosezwischenfall
- TgbNr. 958/06: BKH, weiblich, 5 Jahre  
**paB:**  
gravid, 6 Feten intrauterin  
Pankreas: multifokal Petechien

Lunge: akute Stauung, mgr. alveoläres Ödem

Leber: beige-braun (Fettleber?)

**phB:**

Lunge: mgr. akute Stauung, mgr. alveoläres Ödem

Leber: Zellen dissoziiert und kernlos

D: unklar

- TgbNr. 1018/06: EKH, weiblich-kastriert, 4 Jahre

**paB:**

ggr. Anämie, 2 ml Hämoperikard, 25 ml Hämothorax, 45 ml Hämaskos

hgr. Blutungen subpeural am Zwerchfell und subperitoneal

Serosariss an linker Niere, Blutkoagel am Mesenterium, Zerreißung von großem Netz und Mesenterium

Leber: kleine Ruptur mit anhaftendem Blutkoagel

Perikard: Blutung mit anhaftendem Koagel, keine Ruptur mehr

Lunge: ggr. alveoläres Ödem

Blutung zwischen Ösophagus und caudalem Mediastinum

RM: Ende der caudalen Schwellung punktförmige Blutung

**phB:**

Leber: hgr. Itozellverfettung

Lunge: hgr. alveoläres Ödem

RM: frische Blutungen in Zentralkanal und Neuropil, Ependym teils nicht geschlossen

D: Trauma

- TgbNr. 1086/07: EKH, männlich-kastriert, 6 Jahre

**paB:**

Adipositas

Herz: linker Vorhof dilatiert, linker Ventrikel: AV-Klappen verdickt

Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem

Leber, Niere, Milz: akute Stauung

**phB:**

Herz: hgr. subendokardiale und interstitielle Fibrose beider Kammern

Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem

Leber, Milz, Niere: akute Stauung

D: restriktive Kardiomyopathie (RCM)

- TgbNr. 1113/06: EKH, männlich-kastriert, 10 Jahre

**paB:**

Thrombus in Aortenaufzweigung

Herz: V.a. HCM links

**phB:**

Herz: ggr. mononukleäre interstitielle Infiltrate

Leber: hgr. Itozellverfettung und akute Stauung

Milz, Niere, Lunge: mgr. akute Stauung

D: HCM

- TgbNr. 1122/06: EKH, männlich-kastriert, 2,5 Jahre  
**paB:**  
100 ml Hydrothorax mit Fibrinflocken  
Herz: linker Vorhof stark dilatiert, endokardiale Thromben, linke Kammerwand hypertroph und sehr derb  
Lunge: hgr. alveoläres Emphysem  
Leber: chronische Stauung  
**phB:**  
Herz: mgr. interstitielle Fibrose, verstärkt in endokardnahen Bereichen, organisierender Thrombus mit herdförmige Verkalkungen  
Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem  
Leber, Milz, Niere: akute Stauung  
D: HCM
  
- TgbNr. 1182/06: EKH, männlich-kastriert, 9 Jahre  
**paB:**  
Herz: hgr. dilatierter linker Vorhof, linke Kammer hypertroph  
Thrombus Aortenaufzweigung  
Lunge: hgr. alveoläres Ödem  
Leber: deutliche Läppchenstruktur, aufgeheilt  
Muskulatur Hintergliedmaße: hell  
**phB:**  
Leber: Itozellhyperplasie und Verfettung  
D: HCM
  
- TgbNr. 1204/06: EKH, weiblich-kastriert, 6 Jahre  
**paB:**  
Thoraxerguss, hgr. Perikarderguss, ggr. Aszites  
Herz: hgr. dilatierter linker Vorhof, linke Kammer hypertroph, verdicktes Endokard  
Lunge: fokales Emphysem, schwartige Pleura  
Leber: leicht höckrige Oberfläche  
**phB:**  
Leber: akute Stauung , Itozellhyperplasie und -verfettung  
Ln: depletierte Follikel  
KM: inaktiv  
Lunge: deutliche interstitielle Fibrose, teils Makrophagen in Alveolen  
Haut: allergische Dermatitis  
Myokard: hgr. subendokardiale Fibrose bis ins Myokard reichend  
D: HCM
  
- TgbNr. 1240/06: EKH, weiblich-kastriert, 5 Monate  
**paB:**  
vergrößerte MesLn

Ovar: 4 sitzende Ligaturen, Bauchnaht obB

**phB:**

Ln: folliculäre Hyperplasie

Darm: folliculäre Hyperplasie des GALT

KM: zell- und blastenreich

Leber: mgr. akute Stauung

Lunge: mgr. akute Stauung und alveoläres Ödem, ggr. nicht-eitrige Peribronchitis, herdförmige Hyperplasie der Bronchialdrüsen

D: unklar

- TgbNr. 1277/06: EKH, männlich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

Kreuzbeinfraktur, Beckenfrakturen und ausgedehnte korrespondierende Blutungen, Krallen aufgefasert

Herz: linke Kammer und Septum verdickt, linker Vorhof erweitert

Lunge: mgr. alveoläres Ödem

**phB:**

Lu: akute Stauung und alveoläres Ödem, Gefrierartefakte

Leber, Milz, Niere: akute Stauung, Gefrierartefakte, pmV

Herz: vereinzelt hyalinschollige Degeneration von Muskelfasern, stellenweise interstitielle Fibrose

ZNS: hgr. herdförmige multifokale Perivaskulitis, Meningitis, Neuropilinfiltrate, RM: ebenso, Protozoenzyten im ZNS, Apoptosen von Infiltratzellen

D: Trauma

- TgbNr. 1339/06: EKH, männlich, 2 Jahre

**paB:**

ggr. Anämie

Herz: linker Vorhof und linker Ventrikel mgr. dilatiert, Thrombus in Aortenaufzweigung

Lunge: ggr. Hypostase, herdförmige alveoläres Emphysem

Flohbefall

**phB:**

KM: hochaktiv

Milz: entspeichert

Ln: Blutresorption

Herz: ggr. gemischtzellige Infiltrate

Lunge: hgr. Desquamationspneumonie

D: DCM

- TgbNr. 1410/06: EKH, männlich-kastriert, Alter unbekannt

**paB:**

Adipositas

Herz: linker Ventrikel sehr muskelstark

Leber: mgr. diffuse Verfettung

Niere: diffuse Tubulusverfettung

Lunge: ggr. alveoläres Ödem und interstitielles Emphysem  
Zahnstein und Gingivitis

**phB:**

Leber: hgr. Itozellverfettung  
Lunge: hgr. akute Stauung und alveoläres Ödem  
KM: ggr. aktiviert  
Milz: entspeichert  
D: unklar

- TgbNr. 1467/06: EKH; männlich-kastriert, 9 Jahre

**paB:**

Endokard verdickt und milchig-weiß, besonders links, linke Kammer: Myokard hypertroph

Leber: hell, wabenartige Zeichnung  
Fettgewebe neben linkem Ureter: Knoten, kirschgr.oß, derb, nekrotisch und verkalkt

**phB:**

Lunge: hgr. akute Stauung, mgr. alveoläres Ödem, mgr. Anthrakose  
Herz: Endokardfibrose, multifokale Myokardfibrose  
Leber: mgr. akute Stauung und Itozellverfettung  
Knoten: Bindegewebe, verkalkt mit Fremdmaterial  
D: RCM

- TgbNr. 1483/06: EKH, weiblich-kastriert, 4 Jahre

**paB:**

Herz: linker Vorhof hgr. dilatiert, linker Ventrikel muskelstark, deutliche Trabekelbildung, linkes Herz insgesamt vergrößert, unterhalb der Aortenklappe dünne Falte  
Aorta: Thrombus in der Aufzweigung

Lunge: mgr. alveoläres Ödem  
Leber: ggr. akute Stauung, deutliche Läppchenzeichnung

**phB:**

Herz: in einzelnen Bereichen ggr. Bindegewebszubildung  
Milz: Follikelnarben  
Leber: akute Stauung, Itozellverfettung  
Lunge: Fibrose, Muskelhypertrophie  
D: RCM

- TgbNr. 1496/06: EKH, männlich-kastriert, 3 Jahre

**paB:**

Herz: linker Ventrikel netzförmige Querverbindungen zwischen Septum und Wand

Lunge: ggr. alveoläres Ödem und Emphysem  
Leber: ggr. Verfettung

**phB:**

Leber: hgr. akute Stauung  
Lunge: mgr. alveoläres Ödem und akute Stauung  
Milz: entspeichert

KM: zellreich

Thymus: unvollständig involuiert

MesLn: große lymphozytenarme Follikel

D: RCM

- TgbNr. 1511/06: EKH, männlich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

rechte Vordergliedmaße: 5. Zehe: Ballen geschwollen, dickflüssiges Sekret abpressbar, Axillarlymphknoten rechts geschwollen

Tonsillen, Milz: ggr. folliculäre Hyperplasie

Ln Mandibularis: relative Hyperplasie

Niere, Leber, Milz: akute Stauung

Lunge: ggr. alveoläres Ödem, akute Stauung

**phB:**

Ballen: chronische eitrige Pododermatitis

Thymus: frische Markblutung

Tonsille: folliculäre Hyperplasie

Leber: hgr. akute Stauung

Niere: ggr. herdförmige nicht-eitrige interstitielle Nephritis

Lunge: hgr. alveoläres Ödem, akute Stauung

D: unklar

- TgbNr. 1542/06: EKH, weiblich-kastriert, 4 Jahre

**paB:**

rechte Niere: etwas klein

Leber: akute Stauung

Lunge: alveoläres Ödem

**phB:**

Leber: Gefrierartefakte, akute Stauung

Lunge: hgr. alveoläres Ödem

Niere: multifokale nicht-eitrige interstitielle Nephritis

D: unklar

- TgbNr. 1569/06: EKH, weiblich-kastriert, 13 Jahre

**paB:**

Herz: alle Herzräume dünnwandig und dilatiert

Leber: gelb-rot gefleckt

Niere: landkartenartiges Relief

Lunge: mgr. akute Stauung und alveoläres Ödem

**phB:**

Herz: deutliche subendokardiale Fibrose, Thrombus mit beginnender eitriger Entzündung

Niere: herdförmige interstitielle Verkalkungen sowie herdförmige nicht-eitrige interstitielle Nephritis und Sklerose einzelner Glomerula

Leber: Itozellhyperplasie und -verfettung, teils Verkalkung von Leberzellen der Zone 1,

dilatierte subkapsuläre Sinusoide und Stauung

D: DCM

- TgbNr. 12/07: EKH, männlich-kastriert, Alter unbekannt

**paB:**

KM: aktiviert

Herz: linke Kammer sehr muskelstark, kleines Lumen

Milz: folliculäre Hyperplasie

**phB:**

Lunge: hgr. akute Stauung und alveoläres Ödem

Herz: dezente mononukleäre interstitielle Infiltrate

Leber, Niere, Milz: akute Stauung

D: HCM

- TgbNr. 14/07: EKH, männlich-kastriert, 4 Jahre

**paB:**

Lunge: alveoläres Ödem

ggr. Koprostase mit Papierschnitzeln

**phB:**

Lunge: mäßige akute Stauung

Leber: ggr. diffuse gemischtropfige Verfettung von Hepatozyten, akute Stauung

Niere, Milz, akute Stauung

D: unklar

- TgbNr. 33/07: EKH, männlich, 1 Jahr

**paB:**

ggr. Perikarderguss

Lunge: hgr. alveoläres Ödem, Trachealschleimhaut gerötet (Tracheitis/Aspiration?)

alle Lnn vergrößert

Darm: folliculäre Hyperplasie in Colon und Rektum

Milz: hgr. akute Stauung

Niere: vereinzelt weiße weiche linsengroße Herde

**phB:**

Leber: mgr. gemischtropfige Verfettung

Milz, Darm, Ln: mgr. lymphatische Hyperplasie

KM: zellreich

Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem, Trachea: obB

Niere: herdförmige mononukleäre interstitielle Infiltrate

D: unklar

- TgbNr. 65/07: Maine Coon, weiblich, 1 Jahr

**paB:**

Lunge: alveoläres Ödem, akute Stauung

linke Bulla: fast vollständig verknöchert, in Hohlraum Granulationsgewebsbildung

Haut caudal der Ohren: frische und alte Narbe

Lnn: peripher und intestinal vergrößert

**phB:**

Bulla: amphophiles Material mit zellgroßen Hohlräumen (nekrotischer Knochen?)

Ohr: chronische Entzündung und Granulationsgewebsbildung

KM: zellreich

Milz, Niere, Leber: akute Stauung

Ln: einige eosinophile Granulozyten im Sinus

Lunge: hgr. Stauung, mgr. alveoläres Ödem

Haut: eitrig-nekrotisierende Entzündung mit mehrkernigen Riesenzellen und vielen eosinophilen Granulozyten, herdförmige Nekrosen

D: Narkosezwischenfall

- TgbNr. 133/07: EKH, weiblich, 6 Monate

**paB:**

multiple Beckenfrakturen, starke Blutungen korrespondierend in der Muskulatur

Schwanz: totaler Abriss mit Durchtrennung des RM

hgr. Koprostase und hgr. Blasenfüllung, Krallen aufgefasert

**phB:**

Blase: herdförmige eitrig-nekrotisierende Zystitis

Lunge: alveoläres Ödem, Gefrierartefakte

D: Trauma

- TgbNr. 136/07: EKH, weiblich, 3 Monate

**paB:**

20 ml Hämothorax

Bauchbruch mit Austritt von Darmkonvolut unter die Haut, deutliche Einblutungen in Rupturränder und Unterhaut, Krallen aufgefasert

Mesenterium rupturiert

Einrisse der Pleura mit anhaftenden Blutkoageln

multiple Beckenfrakturen

**phB:**

Bauchwand: frische Blutung

restliche Organe: obB

D: Trauma

- TgbNr. 162/07: EKH, männlich-kastriert, 9 Jahre

**paB:**

Herz: Linksherzhypertrophie, linker Vorhof stark dilatiert

Organe gestaut

Lunge: alveoläres Ödem

**phB:**

Herz: Muskulatur obB

KM: zellreich

Leber: hgr. Itozellverfettung, hgr. akute Stauung

- Lunge: mgr. akute Stauung und alveoläres Ödem  
D: HCM
- TgbNr. 196/07: EKH, weiblich-kastriert, 1,5 Jahre  
**paB:**  
1 ml Perikarderguss  
Lunge: alveoläres Ödem, akute Stauung  
Thymus: deutlich ausgebildet  
OP-Wunde: obB  
**phB:**  
Milz: viele Apoptosen in roter Pulpa  
Thymus: obB  
Ln: viele Apoptosen  
Lunge: hgr. akute Stauung und alveoläres Ödem  
D: Narkosezwischenfall
  - TgbNr. 236/07: Heilige Birma, männlich-kastriert, 8 Monate  
**paB:**  
Lunge: hgr. alveoläres Ödem  
Niere, Leber: akute Stauung  
**phB:**  
Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem  
Leber: hgr. akute Stauung  
Nier: 1 miliare Zyste in der Rinde, mgr. akute Stauung  
D: unklar
  - TgbNr. 328/07: EKH, weiblich-kastriert, 2 Jahre  
**paB:**  
2 ml Aszites  
OP-Stelle: Nähte sitzen fest  
Hautnaht: obB  
**phB:**  
Milz: ggr. depletiert  
Leber: akute Stauung  
Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem  
D: unklar
  - TgbNr. 333/07: EKH, männlich, Alter unbekannt  
**paB:**  
Koprostase  
OP-Bereich: obB  
**phB:**  
Leber: akute Stauung  
Lunge: hgr. akute Stauung, alveoläres Ödem, teils Fibrin und neutrophile Granulozyten in Alveolen

- Myokard: teils neutrophile Granulozyten im Interstitium  
D: unklar
- TgbNr. 345/07: EKH, weiblich-kastriert, 9 Jahre  
**paB:**  
200 ml Thoraxerguss, 100 ml Aszites  
dilatative KMP  
Leber: multiple stecknadelkopfgroße hellgelbe Herde  
Lunge: alveoläres Ödem  
Ln: allgemein vergrößert  
großes Netz, Ösophagus, Darmserosa, Harnblase: Petechien  
**phB:**  
Myokard: hgr. interfaszikuläre und subendokardiale Fibrose  
Leber: mgr. Vakuolisierung und Verfettung von Hepatozyten der Zone 3, teils Degeneration und Nekrose  
Lunge: interstitielle Fibrose, Kompressionsatelektase  
D: DCM
  - TgbNr. 363/07: BKH, männlich, 1 Jahr  
**paB:**  
Herz: double chambered right ventricle, Hypertrophie der linken Kammer, dilatierter linker Vorhof  
Lunge: alveoläres Ödem, hgr. akute Stauung  
Leber: akute Stauung  
Haut an Nase und Ohren: zyanotisch  
**phB:**  
Lunge: hgr. akute Stauung, alveoläres Ödem  
Leber: hgr. akute Stauung  
Thymus: frische Blutungen  
D: doppelter rechter Ventrikel
  - TgbNr. 397/07: EKH, männlich-kastriert, 6 Jahre  
**paB:**  
30 ml Hämorthorax, Blutkoagel im Thorax  
Leber: multiple Rupturen, beige, brüchig  
Krallen: ausgefranst  
**phB:**  
Leber: mgr. Itozellhyperplasie und -verfettung, daneben periportale Fibrose und gemischtzellige Infiltrate, fokal pmV  
Niere: herdförmige interstitielle Nephritis  
Lunge: alveoläres Emphysem und Ödem, akute Stauung  
D: Trauma

- TgbNr. 408/07: Rasse unbekannt, männlich, Alter unbekannt  
**paB:**  
Serienrippenfraktur der rechten 7.-10. Rippe, umgebende Blutungen  
Leber: rupturiert  
Zwerchfell: 1-Euro-Stück-große Blutung  
Blutung in Perikard, Lungenparenchym  
1 Diabolo im Netz und 1 Diabolo in der rechten Vordergliedmaße, reaktionslos  
**phB:**  
Zwerchfell, Leber, Perikard: ausgedehnte frische Blutungen  
Muskulatur Vordergliedmaße: obB, keine Entzündung  
Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem, beginnende pmV  
restliche Organe: pmV, sonst obB  
D: Trauma
- TgbNr. 444/07: Perser, weiblich, 9 Jahre  
**paB:**  
Ovar: beidseits Zysten  
Herz: linke AV-Klappe: stecknadelkopfgroße Knötchen  
KM: gerötet  
**phB:**  
Leber: mgr. diffuse gemischttröpfige Verfettung von Hepatozyten, akute Stauung  
Milz, Niere, Lunge: akute Stauung  
D: Fettleber
- TgbNr. 518/07: Maine Coon, männlich, 14 Jahre  
**paB:**  
Leber: ggr. vergrößert, multiple Fettherde  
Koprostase, dilatierte Harnblase  
Herz: multiple Bindegewebspangen quer von Wand zu Septum  
erosive Stomatitis und Abszess am weichen Gaumen  
**phB:**  
Leber: deutliche klein- bis mittelgroßtropfige Verfettung von Hepatozyten der Zone 3, Itozellverfettung  
Pankreas: Regeneratknoten, herdförmige lymphozytäre Infiltrate  
Myokard: obB  
KM: aktiviert  
Lunge: akute Stauung und alveoläres Ödem  
Niere: ggr. herdförmige interstitielle Nephritis, vereinzelt Glomerula mit verdickter Bowman'scher Kapsel  
D: unklar
- TgbNr. 593/07: Norwegische Waldkatze, männlich, 6 Monate  
**paB:**  
Lunge: mgr. alveoläres Ödem  
Lnn: alle peripheren vergrößert

Milz: folliculäre Hyperplasie

**phB:**

Milz: akute Stauung

Darm: lymphatische Hyperplasie der Peyers´schen Plaques

MesLn: folliculäre Hyperplasie

FeLV: neg

D: Narkosezwischenfall

- TgbNr. 598/07: EKH, männlich, 9 Monate

**paB:**

Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem

Leber: akute Stauung

**phB:**

Lunge, Leber: akute Stauung

Herz: ggr. subendokardiale Fibrose

D: Narkosezwischenfall

- TgbNr. 642/07: EKH, männlich-kastriert, 2 Jahre

**paB:**

Herz: linker Ventrikel hypertroph, rechter Ventrikel dilatiert

Thymus: Petechien

Niere, Leber: akute Stauung

Lunge: alveoläres Ödem, Randemphysem

**phB:**

Herz: deutliche interfaszikuläre Fibrose (Goldner, v.Giesson: pos)

Niere: Infarktnarben

Ln: folliculäre Hyperplasie

Milz, Leber, Lunge: akute Stauung

Lunge: alveoläres Ödem

Thymus: frische Blutungen

D: HCM

- TgbNr. 815/07: Maine Coon, weiblich, 1 Jahr

**paB:**

7 ml Perikarderguss

Lunge: Randemphysem

MesLn: vergrößert

**phB:**

Lunge: alveoläres Ödem und Emphysem

Leber, Milz: akute Stauung

Herz: Arteriosklerose größerer Arterien

D: Narkosezwischenfall

- TgbNr. 839/07: BKH, männlich-kastriert, 3 Jahre  
**paB:**  
40 ml Perikarderguss  
Harnblase: Konkrement, Blutungen  
Niere, Lunge: akute Stauung  
**phB:**  
Lunge: akute Stauung, alveoläres Ödem  
Leber: akute Stauung, Itozellverfettung  
Harnblase: frische Blutungen  
D: Narkosezwischenfall
- TgbNr. 944/07: EKH, weiblich-kastriert, Alter unbekannt  
**paB:**  
40 ml Hämorthorax, 3 ml brauner dickflüssiger Inhalt in Bauchhöhle  
Lunge: Kompressionsatelektase  
Leber: mgr. Verfettung  
**phB:**  
Milz: Fäulnisemphysem  
Lunge: alveoläres Emphysem  
KM: blastenreich  
Niere: pmV  
Leber: obB  
Darm: herdförmige lockere Entzündungszellinfiltrate am Gekröse  
ZNS: in einzelnen Kapillaren zahlreiche kurze Stäbchen (Fäulnisbakterien), sonst pmV  
D: unklar
- TgbNr. 1020/07: BKH, männlich, 5 Tage  
**paB:**  
Leber: ggr. Fettleber  
**phB:**  
alle Org: obB  
D: E.coli-Infektion
- TgbNr. 1021/07: BKH weiblich, 5 Tage  
**paB:**  
echte Hernie des Zwerchfells  
**phB:**  
Lunge: mgr. intertitielle Pneumonie  
D: Hernia diaphragmatica
- TgbNr. 1045/07: Norwegische Waldkatze, weiblich-kastriert, 5 Jahre  
**paB:**  
Leberparenchym derb (chronische Stauungsleber?)  
**phB:**  
Leber: mgr. gemischtzellige periportale Infiltrate

Lunge: mgr. akute Stauung und alveoläres Ödem, herdförmige alveoläres Emphysem

Milz: hgr. entspeichert

Aorta: gemischtzellige Infiltrate mit Plasmazellen und Apoptosen in äußeren Anteilen der Aortenwand

D: unklar

- TgbNr. 1065/07: EKH, weiblich-kastriert, 9 Jahre

**paB:**

5 ml Thoraxerguss, 3 ml Perikarderguss, 100 ml Hämaskos, zur Leber ziehendes Blutkoagel

Leber: 3mm lange Leberruptur

Bauchwand: 5-Cent-Stück-große Blutung

Lunge: multiple stecknadelkopfgroße weiße Herde, kondensiert

Darm: Blutaustritt im Colon, hgr. Darmwandödem

**phB:**

Leber: hgr. Itozellverfettung

Milz: kaum Follikel

Lunge: alveoläres Emphysem, Deckzeldesquamation, Hypertrophie der glatten Muskulatur am bronchio-alveolären Übergang

Darm: Kryptenschwund, hgr. überwiegend plasmazelluläre Mukosainfiltrate

Niere: einzelne Glomerula sklerotisch? (PAS: obB)

Ln: kleine Follikel, herdförmige blastenreiche T-Zellareale

ZNS: mgr. Verkalkung des Plexus chorioideus

FIV:neg

D: akutes Herz-Kreislaufversagen

- TgbNr. 1225/07: EKH, männlich, 4 Jahre

**paB:**

umfangreiche Einblutungen subkutan und in der Bauchdecke, im gesamten Abdomen, und im linken Oberschenkel, Bauchdecke rechts rupturiert

Krallen aufgefasert

2cm langer Riss in der Zunge rechte Niere: Ureter angerissen, beidseits perirenale Blutungen

Leber: multiple Kapselrupturen, ggr. Hämaskos

D: Trauma

- TgbNr. 1355/07: EKH, weiblich, 4 Monate

**paB:**

hgr. vergrößerte LnMes und mandibulares

Darmwand: stark hyperämisch

Lunge:alveoläres Ödem

Milz: ggr. akute Stauung

**phB:**

Leber: hgr. akute Stauung

Lunge: hgr. akute Stauung, ggr. alveoläres Ödem

Ln: 2 miliare Nekroseherde (Ziehl-Neelsen: neg, PAS: neg)

ZNS: im Hirnstamm perivaskuläre mononukleäre Infiltrate, fokal in Leptomeninx ggr. mononukleäre perivaskuläre Infiltrate

D: unklar

- TgbNr. 1637/07: Maine Coon, männlich-kastriert, 14 Jahre

**paB:**

100 ml Thoraxerguss

Herz: dilatative Kardiomyopathie

Leber: subakute Stauung

Lunge: Kompressionsatelektase

**phB:**

Leber: hgr. Stauung in Zone 3

Lunge: Atelektase, hgr. interstitielle Fibrose, teils proliferierende glatte Muskelfasern, teils deutliche Desquamation und mononukleäre Infiltration, teils eosinophile Granulozyten

Myokard: obB (Goldner: pos, Berliner Blau: neg)

D: DCM

- TgbNr. 53/08: Rasse unbekannt, männlich, 4 Monate

**paB:**

Exsikkose und Abmagerung

Darm: katarrhalische Enteritis, Darmwandränder gerötet und aufgewölbt

LnMes: geschwollen

KM: zerfliesslich

**phB:**

Darm: hgr. pmV, herdförmiger Kryptenschwund mit Kryptendilatation und Anzeichen von Epithelregeneration

Ln: pmV

KM: sehr zellarm mit Sinushyperämie

Leber, Milz, Niere: mgr. akute Stauung, beginnende pmV

Lunge: hgr. akute Stauung

D: Parvovirose

- TgbNr. 57/08: BKH, männlich, 6 Monate

**paB:**

Anämie, ggr. Perikarderguss

Magen: futterleer

LnMes: geschwollen

Larynx: Follikel am Kehlkopf deutlich sichtbar

Milz: folliculäre Hyperplasie

Leber: brüchig

Lunge: inhomogen gefärbt (Atelektasen?)

**phB:**

Milz, Ln: deutliche Follikelausbildung bei erhaltener Organstruktur

Niere, Lunge, Leber: akute Stauung

Kelhdeckel: ggr. Hyperplasie der Schleimhautfollikel

KM: zellreich

D: unklar

### 9.3 Ergebnisse der Immunhistologie bei FIP-Katzen

Tabelle 9.1: Ergebnisse der Auswertung des immunhistologischen Nachweises von IL-1 $\beta$  und FCoV (letzte 2 Spalten); Zur Erläuterung der Werte siehe Kapitel 4; \*: FCoV nur in anderen Organen außer der Leber nachgewiesen, FCoV 1.: 1. Auswertung, FCoV 2.: 2. Auswertung

Tagebuchnummer	Kupferzellen	Monozyten	Makrophagen in Granulomen	Gallengangsepithelien	FCoV 1.	FCoV 2.
526/03	2	0	1	0	0	2
543/03	0	2	2	0	0	1
1400/03	1	2	0	0	*	*
1496/03	1	0	1	0	1	1
1582/03	2	0	3	0	3	3
1738/03	0	1	0	0	0	0
2021/03	0	0	0	0	*	*
2060/03	0	0	0	1	*	*
2093/03	2	2	1	0	3	3
2141/03	1	0	0	1	0	0
2150/03	1	0	1	0	0	1
2176/03	3	2	2	0	*	*
82/04	0	0	0	2	*	*
121/04	0	0	0	0	0	1
358/04	0	0	1	0	*	*
542/04	1	2	0	1	*	*
583/04	0	0	0	0	0	1
890/04	0	0	0	0	*	*
1040/04	1	1	0	1	*	*
1499/04	1	2	1	0	*	*
1668/04	0	0	0	0	*	*
1732/04	1	0	2	0	*	*
14/05	0	0	0	0	2	2
38/05	0	0	0	0	*	*
59/05	0	0	0	0	*	*
112/05	0	0	0	0	0	0
154/05	0	1	1	0	1	1
156/05	0	0	1	0	2	2
204/05	0	1	1	1	*	*
332/05	0	0	1	1	0	1
345/05	0	0	0	0	0	1
353/05	0	0	2	0	0	1

<i>Tab.9.1 Fortsetzung</i>						
Tagebuch- nummer	Kupffer- zellen	Mono- zyten	Makrophagen in Granulomen	Gallengangs- epithelien	FCoV 1.	FCoV 2.
455/05	0	0	1	0	3	3
480/05	0	1	0	0	*	*
1121/05	0	0	0	0	1	1
1160/05	0	0	0	0	0	0
1161/05	0	2	3	0	*	*
1163/05	0	0	0	0	*	*
1164/05	0	0	0	0	0	0
1165/05	1	0	0	0	0	0
1248/05	0	0	0	0	0	1
1426/05	1	0	0	0	0	0
1456/05	0	0	0	0	*	*
1498/05	0	0	0	2	0	1
1534/05	1	1	1	0	1	1
241/06	1	1	0	0	*	*
250/06	0	1	1	0	2	2
269/06	0	0	0	0	*	*
1093/06	0	0	1	0	3	3
1132/06	1	0	0	0	1	1
1210/06	0	0	0	0	1	1
1287/06	0	0	1	0	*	*
1293/06	3	3	2	1	0	0
1313/06	0	0	0	0	2	2
1343/06	1	1	0	1	0	0
1371/06	1	0	0	0	2	2
1383/06	0	0	1	0	*	*
1491/06	0	0	1	0	2	2
1525/06	0	0	1	0	*	*
1540/06	1	0	0	0	0	2
63/07	0	0	0	1	0	0
88/07	0	0	0	0	*	*
116/07	1	0	0	0	2	2
246/07	0	0	1	0	1	1
379/07	0	0	0	0	0	2
550/07	0	0	0	0	0	0
582/07	0	0	0	0	1	1
695/07	0	0	0	0	*	*
1172/07	0	0	0	0	0	0
1173/07	0	0	0	0	1	1
1216/07	0	0	0	0	2	2

<i>Tab.9.1 Fortsetzung</i>						
Tagebuchnummer	Kupferzellen	Monozyten	Makrophagen in Granulomen	Gallengangsepithelien	FCoV 1.	FCoV 2.
1377/07	1	0	1	0	*	*
1413/07	0	0	0	0	0	1
1469/07	0	0	1	0	*	*
83/08	3	0	0	1	2	2
138/08	0	1	2	0	2	2
203/08	0	0	0	0	*	*
248/08	1	2	0	0	1	1
267/08	0	0	0	0	*	*
555/08	0	0	2	0	0	1

## 9.4 Ergebnisse der Immunhistologie bei Kontroll-Katzen

Tabelle 9.2: Ergebnisse der Auswertung des immunhistologischen Nachweises von IL-1 $\beta$  und FCoV (letzte Spalte); Zur Erläuterung der Werte siehe Kapitel 4; neg.: negativ, FCoV: Nachweis von FCoV

Tagebuchnummer	Kupfferzellen	Monozyten	Makrophagen in Infiltraten	Gallengangsepithelien	FCoV
27/03	1	0	0	2	neg.
1505/03	0	0	0	2	neg.
1625/03	0	0	0	0	neg.
1892/03	0	0	0	0	neg.
2140/03	1	0	2	2	neg.
32/04	0	0	0	0	neg.
380/04	2	1	0	1	neg.
452/04	0	0	3	2	neg.
803/04	0	0	0	2	neg.
1444/04	0	0	0	2	neg.
1510/04	0	0	0	0	neg.
1764/04	1	2	0	0	neg.
68/05	0	0	0	2	neg.
214/05	0	0	0	1	neg.
297/05	0	0	0	1	neg.
323/05	0	0	0	0	neg.
381/05	0	0	0	2	neg.
428/05	1	1	0	2	neg.
479/05	0	0	0	1	neg.
568/05	0	0	0	0	neg.
717/05	0	0	0	2	neg.
745/05	0	0	0	2	neg.
818/05	0	0	0	0	neg.
910/05	1	0	0	0	neg.
962/05	0	0	0	1	neg.
969/05	0	0	0	1	neg.
1007/05	0	0	0	2	neg.
1098/05	1	0	0	2	neg.
1109/05	1	1	0	0	neg.
1176/05	1	0	0	1	neg.
1183/05	0	0	0	1	neg.
1218/05	0	0	0	1	neg.
1298/05	0	0	0	1	neg.

<i>Tab.9.2 Fortsetzung</i>					
Tagebuch- nummer	Kupffer- zellen	Mono- zyten	Makrophagen in Infiltraten	Gallengangs- epithelien	FCoV
1596/05	0	0	0	0	neg.
45/06	0	0	0	3	neg.
151/06	0	0	0	1	neg.
251/06	0	0	0	2	neg.
295/06	0	0	0	1	neg.
300/06	1	0	1	2	neg.
322/06	1	0	0	2	neg.
421/06	0	0	0	1	neg.
614/06	0	0	0	0	neg.
683/06	1	0	0	3	neg.
958/06	0	0	0	1	neg.
1018/06	0	0	0	2	neg.
1086/06	0	0	0	1	neg.
1113/06	0	0	0	0	neg.
1122/06	0	0	0	1	neg.
1182/06	0	0	0	1	neg.
1204/06	0	0	0	1	neg.
1240/06	2	0	0	2	neg.
1277/06	0	0	0	0	neg.
1339/06	0	0	0	1	neg.
1410/06	2	1	0	2	neg.
1467/06	2	0	1	3	neg.
1483/06	0	0	0	2	neg.
1496/06	1	0	0	2	neg.
1511/06	0	0	0	2	neg.
1542/06	0	0	0	1	neg.
1569/06	0	0	2	0	neg.
12/07	0	0	0	1	neg.
14/07	0	0	0	2	neg.
33/07	0	0	0	2	neg.
65/07	0	0	0	1	neg.
133/07	0	0	0	1	neg.
136/07	0	0	0	2	neg.
162/07	0	0	0	2	neg.
196/07	0	0	0	0	neg.
236/07	0	0	0	2	neg.
328/07	0	0	0	1	neg.
333/07	1	0	0	2	neg.
345/07	0	0	0	1	neg.

<i>Tab.9.2 Fortsetzung</i>					
Tagebuchnummer	Kupferzellen	Monozyten	Makrophagen in Infiltraten	Gallengangsepithelien	FCoV
363/07	0	0	1	3	neg.
397/07	0	0	1	2	neg.
408/07	1	1	0	2	neg.
444/07	0	0	0	1	neg.
518/07	2	0	0	2	neg.
593/07	0	0	0	1	neg.
598/07	0	0	0	1	neg.
642/07	0	0	0	2	neg.
815/07	0	0	0	1	neg.
839/07	0	0	0	0	neg.
944/07	0	0	0	0	neg.
1020/07	0	0	0	0	neg.
1021/07	0	0	0	0	neg.
1045/07	0	0	0	0	neg.
1065/07	2	0	2	0	neg.
1225/07	0	0	0	2	neg.
1355/07	0	0	0	1	neg.
1637/07	1	0	1	1	neg.
53/08	1	2	0	0	neg.
57/08	0	0	0	0	neg.

## 9.5 Bezugsquellen

- Custom Monoclonals International, Sacramento, CA, USA:  
Maus anti-felines Coronavirus (Klon FCV 3-70), Proteinkonzentration: 1,3 mg/ml
- Dako Diagnostika, Hamburg:  
Dako Cytomation Target Retrieval<sup>®</sup>S2368
- Dianova GmbH, Hamburg:  
Ratte anti Maus IgG (H&L) 415-005-100  
PAP Maus 223-005-025  
Kaninchen anti Ziege IgG (H&L) 305-005-003  
PAP Ziege 123-005-024
- Fluka Feinchemikalien GmbH, Neu-Ulm:  
Imidazol puriss. p.a., 56750  
3,3'-Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid (DAB) purum p.a., 32750  
Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, 93352  
Kaliumdihydrogenphosphat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), 60218  
NaCl, 71381  
Natriumzitat, purum p.a., 71406  
Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, 93352  
Paraformaldehyd, 76240
- GE Healthcare/Amersham Biosciences:  
HiTrap Protein G HP 1ml 17-0404-03
- Jackson Immunoresearch:  
Bovines Serum-Albumin (BSA), IgG-frei, Protease-frei, 001-000-162
- Janke & Kunkel:  
Magnetrührer Ikamag<sup>®</sup>EOA9 electronic
- Life Science Int. GmbH, Frankfurt/Main:  
Coverplates<sup>™</sup>  
Sequenza<sup>™</sup>-Einsätze
- Menzel Gläser, Braunschweig:  
SuperFrost<sup>®</sup>Plus-Objektträger, 041300
- Merck Eurolab GmbH, Darmstadt:  
Natriumchlorid reinst, 6400  
Natriumphosphat, 1.06580.1000  
Papanicolaou-Lösung 1b, 9254  
Perhydrol<sup>®</sup>30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> p.a., 7210  
2-Propanol (Isopropylalkohol) reinst, 995  
Titrisol<sup>®</sup>(1 N HCL) 1 M/l, 1.09970

Titrisol® (1 N NaOH) 1 M/l, 1.09956  
Zitronensäure 6490.1

- Messgerätewerk Lauda, Dr. R. Wobser KG:  
Lauda Thermostat Wasserbad S15/12 mit Universal Relaisbox R10/3
- R&D Systems: Ziege anti-felines IL-1 $\beta$ , AF 1796
- Roth C. GmbH & Co KG, Karlsruhe:  
Ammoniaklösung reinst, 5460.1  
Roti®-Histol, 6640  
Ethanol p.a., 9065  
Formaldehyd 35%, 4980  
Methanol, 7342  
Xylol, 7913
- Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen:  
Ziegennormalserum
- Shimadzu Europa GmbH, Duisburg:  
Shimadzu Photospektrometer UV-1202
- Vogel GmbH & Co KG, Gießen:  
Paraffin, rein, 137212  
TissueTec® Mod. 4765

## 9.6 Lösungen und Puffer

- 3.3'-Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid-Lösung:  
100 mg DAB in 200 ml 0,1 M Imidazol, pH 7,1, lösen und mischen (Magnetrührer), anschließend filtrieren und direkt vor der Benutzung 70  $\mu$ l H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %) zugeben
- Imidazolpuffer:  
6,81 g Imidazol einwiegen und in wenig Aq. dest. lösen, ad 1000 ml mit Aq. dest. auffüllen, 500 ml Titrisol (0,1 N HCl) dazugeben, pH auf 7,1 einstellen mit Titrisol (0,1 N HCl)
- Kardasewitsch:  
800 ml 70 % Alkohol mit 200 ml 25 % Ammoniak mischen
- Papanicolaous Lösung:  
Papanicolaous-Hämatoxylin und Aq. dest. im Verhältnis 1:10 mischen
- PBS:  
200 mg KCl, 8000 mg NaCl, 1150 mg Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> einwiegen und ad 1000 ml mit Aq. dest. auffüllen, pH 7,2 einstellen mit 1N HCl

- TBS-Stammlösung:  
60,57 g Tris(hydroxymethyl)-aminomethan einwiegen und in 600 ml Aq. bidest. lösen, ad 610 ml auffüllen, ad 1000 ml mit Titrisol (1N HCl) auffüllen und pH 7,65 einstellen mit Titrisol (0,1 N HCl)
- TBS-Gebrauchslösung:  
Stammlösung 1:10 mit 0,8 % NaCl verdünnen
- TBS-BSA 1 %:  
1 g BSA einwiegen und in wenig TBS-Gebrauchslösung lösen, ad 100 ml mit TBS-Gebrauchslösung auffüllen
- Zitratpuffer 10 mM, pH 6,0:  
Stammlösung A: 0,1 M Zitronensäure (21,01 g  $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$  in 1000 ml Aq. dest.)  
Stammlösung B: 0,1 M Na-Zitrat (29,41 g  $C_6H_5O_7Na_3 \cdot H_2O$  in 1000 ml Aq. dest.)  
Ansatz: 9 ml Stammlösung A mit 41 ml Stammlösung B mischen, ad 500 ml auffüllen mit Aq. dest.  
pH 6,0 mit Titrisol (0,1 N HCl) einstellen

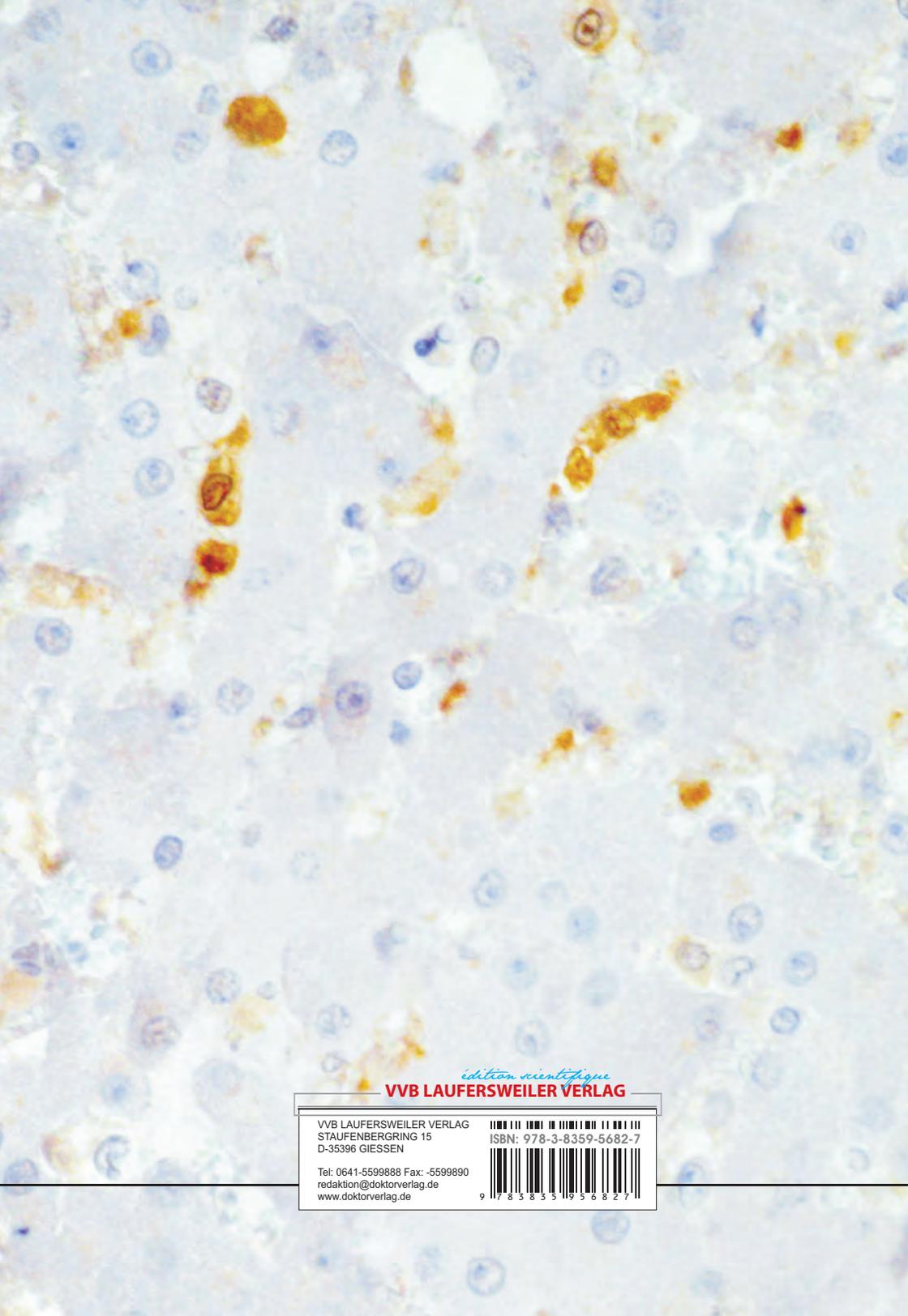
## 9.7 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	=	Abbildung
aPP	=	akute-Phase-Proteine
Aq. dest.	=	Aqua destillata
BKH	=	British Kurzhaar
BP	=	Bronchopneumonie
ca.	=	circa
CRH	=	Corticotropin releasing hormone
CRP	=	C-reaktives Protein
CSF	=	colony-stimulating factor
DAB	=	Diaminobenzidin
DCM	=	Dilatative Kardiomyopathie
DIC	=	disseminierte intravasale Gerinnung
EKH	=	Europäisch Kurzhaar
FCoV	=	felines Coronavirus
FECV	=	felines enterales Coronavirus
FIP	=	feline infektiöse Peritonitis
FIPV	=	felines infektiöse Peritonitisvirus
GG	=	Gallengangsepithelien
HCM	=	Hypertrophe Kardiomyopathie
ICAM-1	=	intercellular adhesion molecule-1
IFN	=	Interferon
IL	=	Interleukin
IL-1 $\beta$	=	Interleukin-1 $\beta$
IL-1ra	=	Interleukin-1 Rezeptor-Antagonist
INOS	=	inducible nitric oxide synthase
kb	=	Kilobasen
KM	=	Knochenmark
Ln	=	Lymphknoten
LPS	=	Lipopolysaccharid
MesLn	=	Mesenteriallymphknoten
MMP	=	Matrix-Metalloprotease
N.	=	Nervus
NF $\kappa$ B	=	nuclear factor $\kappa$ B
NK-Zelle	=	natürliche Killerzelle
NO	=	Stickstoffmonoxid
obB	=	ohne besonderen Befund
ORF	=	open reading frame
paB	=	pathologisch-anatomischer Befund
PAF	=	platelet activating factor
PECAM-1	=	platelet/endothelial cell adhesion molecule-1
phB	=	pathologisch-histologischer Befund

p.i.	=	post infectionem
p.m.	=	post mortem
pmV	=	post mortale Veränderungen
proIL-1 $\beta$	=	Vorstufe von IL-1 $\beta$
RCM	=	Restriktive Kardiomyopathie
RM	=	Rückenmark
RNA	=	Ribonukleinsäure
RT-PCR	=	reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SAA	=	Serum-Amyloid A
s.o.	=	siehe oben
STH	=	somatotropes Hormon
s.u.	=	siehe unten
TbgNr	=	Tagebuchnummer
TGF	=	transforming growth factor
TNF	=	Tumor Nekrose Faktor
v.a.	=	vor allem
VCAM-1	=	vascular cell adhesion molecule-1
vgl.	=	vergleiche
z.B.	=	zum Beispiel
ZNS	=	zentrales Nervensystem

## **9.8 Ehrenwörtliche Erklärung**

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



*édition scientifique*

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

ISBN: 978-3-8359-5682-7

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de



9 783835 193682 7